



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA 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

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA PSORÍASE

BRASÍLIA – DF
2020



2020 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: www.saude.gov.br/bvs.

Tiragem: 1ª edição – 2020 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

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 de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
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 Inovação em Saúde – DGITIS
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES

Grupo elaborador:

Bárbara Corrêa Krug – HAOC
Candice Beatriz Treter Gonçalves – HAOC
Carolina Maria Teixeira Saquis Neves – CPCDT/DGITIS
Carolina Rocha Barone – HAOC
Haliton Alves de Oliveira Junior – HAOC
Leandro Linhares Leite – HAOC
Paulo Dornelles Picon – HAOC
Renato MarchioriBakos – HAOC

Revisão:

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT
Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Sarah Nascimento Silva – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Projeto gráfico:

Gustavo Veiga e Lins

Projeto de Diagramação:

Fiocruz Brasília – Projeto ‘Apoio ao aprimoramento da gestão de tecnologias no SUS por meio da plataforma de tradução, intercâmbio e apropriação social do conhecimento’, financiado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), através do Termo de Execução Descentralizada nº 43/2016.

Coordenação-geral do projeto de diagramação:

Jorge Otávio Maia Barreto

Coordenação dos subprojetos de diagramação:

Everton Nunes da Silva
Maria Sharmila Alina de Sousa
Viviane Cássia Pereira

Supervisão:

Clementina Corah Lucas Prado – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Maria Inez Pordeus Gadelha – SAES/MS
Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE

Normalização:

Luciana Cerqueira Brito – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2020.

79 p.

Este Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas compreende o conteúdo da Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 10, de 06 de setembro de 2019.

Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas_psorise.pdf

ISBN 978-85-334-2815-7

1. Protocolos clínicos. 2. Diretrizes terapêuticas. 3. Psoríase. I. Título.

CDU 616.517

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2020/0182

Título para indexação:

Clinical Practice Guidelines Psoriasis

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
1.1 Suscetibilidade genética	6
1.2 Fisiopatologia	6
1.3 Impacto na qualidade de vida	7
2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)	8
3 DIAGNÓSTICO	8
4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	11
5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	12
6 CASOS ESPECIAIS	12
7 TRATAMENTO	14
7.1 Tratamento tópico	15
7.1.1 Psoríase leve	16
7.1.2 Psoríase moderada a grave	16
7.2 Tratamento sistêmico	19
7.2.1 Medicamentos sintéticos	19
7.2.2 Medicamentos biológicos	21
7.3 Fármacos	22
7.4 Esquemas de administração	23
7.5 Tempo de tratamento – critérios de interrupção	27
7.6 Benefícios esperados	28
8 MONITORIZAÇÃO	29
8.1 Tratamento tópico	29
8.2 Fototerapia – psoraleno mais radiação UVA (PUVA)	29
8.3 Fototerapia - radiação UVB de faixa larga	30
8.4 Fototerapia - radiação UVB de faixa estreita	30
8.5 Tratamento sistêmico	30
8.5.1 Acitretina	30
8.5.2 Metotrexato	32
8.5.3 Ciclosporina	33
8.6 Medicamentos biológicos	35

8.6.1 Adalimumabe e etanercepte -----	35
8.6.2 Ustequinumabe e secuquinumabe -----	37
9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR -----	39
10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE -----	39
REFERÊNCIAS -----	39
APÊNDICES -----	49
Apêndice A – Metodologia de busca e avaliação da literatura -----	50
Apêndice B – Índice de qualidade de vida em dermatologia – DLQI-BRA -----	72
ANEXOS -----	74
Anexo A – Fluxograma de tratamento psoríase -----	75
Anexo B – Termo de esclarecimento de responsabilidade -----	76

1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica, não contagiosa, que apresenta predominantemente manifestações cutâneas, ungueais e articulares. Costuma ter características clínicas variáveis e um curso recidivante. Acomete cerca de 2% da população mundial (1, 2), com sua prevalência variando muito no mundo (3). No Brasil, os dados disponíveis 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 8947 pessoas em 3002 residências pesquisadas (4).

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 psoriática (5, 6). Sua fisiopatologia não está completamente elucidada, sendo classificada como doença autoimune. O papel de mecanismos imunes é documentado pela presença de linfócitos T ativados e macrófagos, bem como pela boa resposta a terapias imunossupressoras. A presença de mediadores inflamatórios como citocinas, fator de necrose tumoral alfa, interferona gama, endotelina-1, eicosanoides, entre outros também foi verificada (7).

A predisposição genética é um fator relevante na 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 a aumento na morbidade, influenciando negativamente a qualidade de vida dos pacientes

afetados e ocasiona significativo impacto socioeconômico para o sistema de saúde (10).

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 acometido (13). 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 ocorrência bimodal com picos até os 20 anos e após os 50 anos (15). 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 psoriática (16): crônica em placas (ou vulgar), em gotas (*gutatta*), pustulosa (subdividida em difusa de Von Zumbusch, pustulose palmoplantar e acropustulose), eritrodérmica, invertida (*fle-xora*) 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. O curso da psoríase é recidivante, e os fatores desencadeantes podem ser o clima frio, infecções (estreptococo, HIV), estresse e fármacos (bloqueadores adrenérgicos, antimaláricos, lítio, inibidores da enzima conversora de an-

giotensina, sais de ouro, interferona alfa, corticosteroides sistêmicos e anti-inflamatórios não esteroides), entre outros (11, 19).

Há uma série de comorbidades associadas a psoríase, entre elas alcoolismo, depressão, obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial, síndrome plurimetabólica, colite e artrite reumatoide (20-23). Além disso, pacientes com psoríase possuem um risco aumentado, embora pequeno, para o desenvolvimento de câncer, principalmente câncer de pele não melanoma, linfoma e câncer de pulmão (24-26). Foi observado que pacientes com psoríase extensa têm mais comorbidades e recebem em média mais medicamentos do que pacientes internados por outras causas (27). Esses dados indiretos sugerem que não está limitada à pele e que, por ser uma doença crônica imunomediada, o aumento na morbimortalidade associado à psoríase possa ser explicado por um mecanismo inflamatório multissistêmico (28).

Já a artrite psoriásica é uma artropatia inflamatória com padrão proliferativo que geralmente se apresenta com fator reumatoide negativo e acompanha a psoríase cutânea (29). Sua prevalência na população estadunidense varia de 0,1%-0,25%. Cerca de 20%-30% dos pacientes com psoríase irão desenvolver artrite psoriásica, mas não há como prever esses casos (30). Cerca de 84% dos pacientes com artrite psoriásica desenvolvem lesões cutâneas em média 12 anos antes da artrite (31). A artrite psoriásica tem tratamento distinto da psoríase, sendo tema de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico.

1.1 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 homo-

zigótico 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 HLA (15).

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 a psoríase também se associam a outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide, colite e diabetes melito (33, 34).

1.2 Fisiopatologia

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

Entre os anos 1980 e 1990, foi postulado que células T ativadas estavam envolvidas de maneira dominante na iniciação e manutenção da psoríase. Essa hipótese foi fundamentada na observação de respostas positivas a terapias que combatem células T, desenvolvimento da doença em pacientes transplantados com medula de doadores com psoríase e evidências de testes *in vitro* com transplante de pele em cobaias (7).

Outros mediadores têm sido ligados à psoríase: T-helper-17 e células T regulatórias, macrófagos, células dendríticas (CD), sinal de transdu-

ção de queratinócitos, novas citocinas incluindo as interleucinas (IL) 22, IL 23 e IL 20. Tal fato leva a crer que sua patogênese se dá por estágios e, em cada um deles, diferentes tipos de células desempenham papel dominante. De acordo com esse modelo, o início da doença é similar a uma reação imune, que é composta por três fases: sensibilização, silenciosa e efetora (7). Durante a fase de sensibilização, as CD apresentam antígenos que induzem à formação de células Th17 e T1 que futuramente terminarão por causar infiltração da pele. A seguir, tem início a fase silenciosa com duração variável. A partir daí, pode ou não se desenvolver-se a fase efetora, caracterizada por infiltração cutânea de células imunológicas, ativação de células imunes cutâneas e resposta queratinocítica. Após um tratamento de sucesso, a fase efetora se transpõe a uma fase silenciosa e, após um período variável, tem início uma nova fase efetora que representa a recidiva clínica (7).

1.3 Impacto na qualidade de vida

A psoríase tem importante impacto na qualidade de vida dos pacientes. Há evidências de que o prejuízo físico e mental é comparável ou maior do que o experimentado por pacientes de outras doenças crônicas, como

câncer, artrite, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias, diabetes melito e depressão (10). A psoríase é associada a um risco elevado de comorbidades psiquiátricas como ansiedade, depressão e ideias suicidas, e os pacientes adotam mais frequentemente esquiva, fuga e autocontrole, quando comparados aos pacientes com outras dermatoses crônicas (6, 37). O prejuízo na qualidade de vida pode ser importante mesmo em pacientes com áreas pequenas de acometimento (por exemplo, palmas e plantas) (38). O impacto na vida sexual dos pacientes pode chegar a 71% dos casos (39). 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 importantes para o 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 A**.

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

L40.0 Psoríase vulgar

L40.1 Psoríase pustulosa generalizada

L40.4 Psoríase gutata

L40.8 Outras formas de psoríase

3 DIAGNÓSTICO

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

O diagnóstico diferencial clínico deve ser realizado com eczemas, micoses, lúpus cutâneo, líquen plano, micose fungoide, parapsoríase em placas, pitiríase rubra pilar, pitiríase rósea, doença de *Bowen* e sífilis secundária (42).

No início da formação da placa psoríaca, 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 imunológicas aos locais afetados mantendo o ciclo da doença ativo (8, 33).

Um método que pode ser utilizado chama-se Avaliação Global pelo Médico (*Physician Global Assessment*- PGA). Embora subjetivo, ele permite, de forma mais rápida e prática, avaliar resultados terapêuticos e graduar a

psoríase no estado basal a cada consulta médica (45). O paciente recebe um escore de 0-6, que corresponde à gravidade das lesões. A legenda para tal está designada em:

Escore 6 - Psoríase grave

Escore 5 - Psoríase moderada a grave

Escore 4 - Psoríase moderada

Escore 3 - Psoríase leve a moderada

Escore 2 - Psoríase leve

Escore 1 - Psoríase quase em remissão

Escore 0 - Remissão completa

Em relação à qualidade de vida, um importante método de avaliação é o Índice de Qualidade de Vida Dermatológico (DLQI) - instrumento validado para uso no Brasil (Apêndice B) (46). Trata-se de um questionário de 10 itens que avalia o impacto de doenças dermatológicas na qualidade de vida dos pacientes em relação a atividades de vida diária, lazer, trabalho, estudo, relações pessoais e tratamento. Cada item é pontuado de 0-3, e o escore total varia de 0-30, sendo melhor a qualidade de vida quanto menor o escore. Uma redução de 5 pontos no escore total tem demonstrado significância clínica como desfecho positivo de uma intervenção terapêutica (46).

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 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 para psoríase extensa é o PASI-75 que representa melhora superior a 75% do escore medido pelo PASI. O PASI é considerado menos sensível em pacientes com acometimento de menos de 10% da superfície corporal e é subutilizado na prática clínica por sua complexidade (49), porém é o desfecho de escolha dos estudos mais relevantes.

Quadro 1 – Índice de Gravidade e Extensão das Lesões Psoriásicas Utilizadas para Cálculo do PASI (adaptado de Feldman SR e Krueger GG) (50)

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

Quadro 2 – Cálculo do *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) (adaptado de Feldman SR e Krueger GG) (50)

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

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

** Baseado no Quadro 1.

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

escore PASI igual ou inferior a 10

acometimento igual ou inferior a 10% da superfície corporal, ou

DLQI igual ou inferior a 10

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

escore PASI superior a 10

acometimento superior a 10% da superfície corporal

DLQI superior a 10

psoríase 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 acometendo 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

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que não tenham o diagnóstico de psoríase ou que tenham o diagnóstico de Artrite Psoríaca, que dispõe de protocolo específico.

Serão excluídos pacientes que apresentarem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicações absolutas (**Quadro 3**) ao uso dos medicamentos e procedimentos preconizados neste Protocolo.

Quadro 3 – Contraindicações absolutas dos fármacos e procedimentos utilizados no tratamento da Psoríase (52-62)

Fármaco/Procedimento	Contraindicações absolutas
Corticosteroides tópicos (52-54)	<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.
Calcipotriol (55)	Hipercalcemia.
Psoraleno mais fototerapia com raios ultravioleta A (PUVA) e Fototerapia com raios 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 (triglicerídeos 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).
Secuquinumabe e Ustequinumabe (61, 62)	Tuberculose ativa; Infecções ativas.

6 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 item monitorização):

- História de lúpus eritematoso sistêmico, doenças inflamatórias intestinais, esclerose múltipla ou outras doenças desmielinizantes;
- Doenças malignas (excluindo carcinoma basocelular e malignidades tratadas há mais de 10 anos), estados cito ou histopatológicos de pré-malignidade ou doenças linfoproliferativas;

c. Gestantes, lactantes e mulheres em idade fértil:

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-eclâmpsia (63). Sua classificação no FDA é categoria C e, por não ser mutagênica, parece ser a melhor opção entre os medicamentos sistêmicos convencionais para o tratamento da psoríase grave em gestantes (63). Entretanto, seu uso na gravidez deve ser restrito a casos em que os benefícios superem os riscos e a contracepção é recomendada para mulheres em idade fértil que estejam recebendo ciclosporina. A amamentação é contraindicação relativa, devendo ser evitada pelo risco de imunossupressão do lactente (63).

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

d. Tuberculose:

Os medicamentos biológicos podem predispor à ativação de tuberculose latente e levar ao desenvolvimento de formas graves de tuberculose e culminar com o óbito (37). Este risco, de reativação de tuberculose, é maior com os anti-TNF, principalmente no caso dos anticorpos monoclonais (como adalimumabe e infliximabe), podendo ser até 6 vezes maior, de acordo com dados de vigilância pós-comercialização (64). Estes casos podem aparecer precocemente ou tardiamente durante o tratamento e costumam ser casos de tuberculose extrapulmonar e disseminada (37). Ademais, existem recomendações de que pacientes com psoríase com indicação de terapia com medicamento biológico e tuberculose latente não devem usar anti-TNF como primeira opção terapêutica (64, 65). Fármacos como o etanercepte, que é uma proteína de fusão, teriam risco menor de reativação de tuberculose (64). Em virtude do risco aumentado de formas graves de tuberculose em pacientes que usam medicamento biológico a investigação da tuberculose deve ser feita por meio de dados epidemiológicos de contato, teste tuberculínico ou reação de *Mantoux*, estudo radiológico de tórax e avaliação clínica adequada. Na evidência de tuberculose latente está recomendada a quimioprevenção conforme preconizado no Manual de recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil – MS (66) e, após este período, iniciar a terapêutica com medicamento biológico.

Em virtude do maior risco para o medicamento adalimumabe, recomenda-se 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 imunossupressores (59). Em casos de alto risco, a terapia com ustekinumabe ou secuquinumabe pode ser considerada.

e. 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 descontinuado, 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 imunossupressores devem ser rigorosamente avaliados quanto ao uso de medicamento biológico devido ao risco aumentado de desenvolvimento e exacerbação de infecções.

f. Vacinação:

Vacinações 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.

g. 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 esteroides (19) devem ter seus casos discutidos multidisciplinarmente com vistas à troca de classe para tratamento da doença de base. Caso não seja possível a suspensão dos medicamentos, mesmo assim os pacientes podem ser incluídos no Protocolo, conforme os critérios de inclusão.

h. Crianças:

Nos casos pediátricos de psoríase, existem evidências de que acitretina, MTX e ciclosporina podem ser usados como fármacos de primeira linha com boa eficácia e baixa incidência de efeitos adversos. A acitretina teria melhor eficácia nos casos de psoríase em placas, pustular e palmo-plantar; o MTX nas formas gutata e em placas; e a ciclosporina nas formas eritrodérmica e palmo-plantar (67). Ainda em crianças, se houver falha à terapia de primeira linha supracitada, recomenda-se a utilização de etanercepte conforme deliberação da CONITEC e revisão sistemática da Cochrane. (68, 69).

7 TRATAMENTO

A psoríase é uma doença crônica e incurável. A maioria dos pacientes necessita de seguimento e controle vitalício das lesões (70). O objetivo do tratamento é obtenção de períodos prolongados de remissão da doença. A melhora completa das lesões não é uma

expectativa realística com o tratamento tópico. Embora a fototerapia e o uso de fármacos sistêmicos tenham demonstrado melhores resultados, até o momento a otimização do tratamento consiste em combinar ativos para obter melhora clínica rápida e controle

da doença em longo prazo (70, 71). Além das medidas medicamentosas, já foi comprovado que intervenções não cirúrgicas para perda de peso estão associadas à redução da gravidade da psoríase em pacientes com sobrepeso ou obesidade. No entanto, não há protocolo estabelecido demonstrando qual a dieta ou atividade física mais recomendadas, nem o alvo de perda de peso a partir do qual haja melhora para a psoríase (3).

O tratamento é escolhido de acordo com a classificação da psoríase em leve, moderada ou grave. Geralmente, inicia-se com fármacos por via tópica e 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.

7.1 Tratamento tópico

Os medicamentos tópicos são administrados diretamente sobre as lesões cutâneas e estão indicados para todos os casos de psoríase. Tópicos ceratolíticos, emolientes, corticoides tópicos e inibidores da calcineurina estão entre os fármacos recomendados. Os tratamentos tópicos também podem ser utilizados como adjuvantes da terapia sistêmica e na manutenção do tratamento após a redução da dose ou sua suspensão (18).

Uso de emolientes é o tratamento comprovado de manutenção após o uso de curso de corticosteroides tópicos, reduzindo taxas de recidiva e xerose em pacientes com psoríase leve (72). São apresentados em cremes e pomadas com ureia ou creme/loção *lanette*, com concentração que varia de 5%-20% de acordo com o tipo de pele, grau de descamação e xerose. O ácido salicílico também pode ser utilizado como queratolítico (3%-6%), isolado em óleo e vaselina ou associado à ureia. Sabe-se que a associação de ácido salicílico

a 5% a mometasona a 0,1% nos primeiros 7 dias de tratamento teve melhor resultado na redução do escore PASI do que mometasona isolada (73). No entanto, a mometasona não foi incluída neste Protocolo porque tem média potência e já há disponível um corticosteroide tópico com o mesmo perfil, a dexametasona. Os corticosteroides de muita alta potência (clobetasol) são superiores a corticosteroides de potências alta e média para o tratamento de psoríase (74).

Análogos da vitamina D (calcipotriol) são mais efetivos do que emolientes e do que alcatrão mineral. O esquema de aplicação de 2 vezes/dia é superior ao de 1 vez apenas (74). Quando avaliado o uso da associação corticosteroide e calcipotriol com uma aplicação diária por 4 semanas em pacientes com psoríase grave (escore PASI igual ou superior a 17), moderada (escore PASI igual a 5,1-16) e leve (escore PASI igual ou inferior a 5), analisando o escore antes e depois do tratamento, as taxas de redução do escore PASI foram 71,6%, 68,9% e 67,2% respectivamente (75). Com o uso da associação calcipotriol e betametasona em pacientes com escore PASI 9-10, pode-se obter melhora nesse escore de 65%-74,4% em 4 semanas, significativamente superior a calcipotriol isolado. O tratamento foi considerado seguro em seguimentos de até 1 ano: menos de 5% dos pacientes apresentou efeitos adversos geralmente vinculados ao uso prolongado do corticosteroide (76).

Ainda, a associação de alternativas terapêuticas como acitretina, ciclosporina e PUVA com análogos da vitamina D aponta para uma tendência de benefício em pacientes com psoríase grave (74). Corticosteroides tópicos de muito alta potência são mais efetivos do que corticosteroides de alta potência e do que derivados da vitamina D (77). O tratamento com xampu de clobetasol a 0,05% apresentou melhora da qualidade de vida de pacientes com psoríase do escalpo (78). Corticosteroides de

alta potência são tão efetivos quanto derivados da vitamina D para o tratamento de lesões cutâneas, mas são superiores no tratamento de psoríase do couro cabeludo. Para esta área anatômica, o tratamento combinado de corticosteroides com derivados da vitamina D é mais efetivo do que tratamentos isolados (79). O uso de produtos que já possuem a combinação foi similar ao uso da combinação de forma independente (por exemplo, corticosteroides pela manhã e derivados da vitamina D à noite), mas a associação melhora a adesão ao tratamento (74). Assim, decidiu-se incluir os tratamentos de forma independente para possibilitar o uso isolado ou associado, de acordo com a escolha de cada paciente.

Quanto aos efeitos adversos, os estudos mostraram que corticosteroides têm menor probabilidade de causar efeitos adversos locais do que derivados da vitamina D e, por isso, o tratamento com corticosteroides tem menor risco de ser interrompido (79). 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, recomendam-se que corticosteroides sejam utilizados por períodos restritos (de 15-60 dias dependendo do tipo de pele), devendo ser poupadas áreas de pele mais fina e delicada, como face e superfícies flexoras (pescoço, região inguinal, axilas, região inframamária, fossa cubital e poplítea).

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

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

7.1.1 Psoríase leve

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

7.1.2 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, ustekinumabe e secuquinumabe.

7.1.2.1 Fototerapia/fotoquimioterapia

Os efeitos da fototerapia estão baseados nas ações da radiação ultravioleta (UV) de imunossupressão local, redução da hiperproliferação epidérmica e apoptose de linfócitos T (42).

A fototerapia é um método terapêutico para tratamento de psoríase, tendo sido considerada de primeira linha para psoríase moderada e grave (80). 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-plantar (81). Sua utilização é feita 2-3 vezes/semana (37).

7.1.2.2 Fototerapia com raios 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 avançadas (82). 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-inflamatórios (10). A terapia com UVB de faixa estreita diminui os níveis séricos do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e de IL-8 nos pacientes com psoríase. Atualmente, sabe-se que os níveis de VEGF e IL-8 correlacionam-se com o estado da doença, indicando que eles são biomarcadores sensíveis para avaliar a eficácia da terapêutica.

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

nucleicos, que leva à redução da proliferação de queratinócitos. Além da redução do número de células de *Langerhans*, com prejuízo à capacidade de apresentação de antígenos, há redução de secreção de citocinas nos macrófagos. Parece também ocorrer *down-regulation* dos linfócitos Th-17 (83).

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 doses (86).

O tratamento com radiação UVB é indicado na gestação, constituindo o tratamento de primeira linha para gestantes com psoríase grave ou psoríase gutata que necessitariam de um tratamento sistêmico. Ambos os tratamentos com radiação UVB não demonstraram efeitos teratogênicos. Gestantes devem ser informadas sobre a possibilidade de ocorrer melasma (83).

7.1.2.3 Radiação UVB versus PUVA

A maioria dos pacientes atualmente faz uso de radiação UVB de faixa estreita para tratamento da psoríase. Falha de resposta a esta radiação justifica o emprego de PUVA, embora seus efeitos carcinogênicos devam ser lembrados, especialmente nos fototipos mais baixos (82).

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

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

fototerapia em crianças, mas, quando necessária, é preferível a com UVB. Não há estudos demonstrando a segurança de PUVA oral em crianças com menos de 8 anos, mas costuma-se recomendar o uso dessa terapêutica em adolescentes – com mais de 12 anos.] (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 da PUVA podem ser devido às suas propriedades imunossupressoras (10).

A eficácia da PUVA foi comprovada em dois estudos multicêntricos, um americano e outro europeu (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 em 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 prazo (90).

A fototerapia com PUVA está indicada nas seguintes situações:

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

PUVA tópico e UVB de faixa estreita direcionada quando comparadas para uso localizado, ambas são eficazes, sendo o PUVA tópico 77% e UVB alvo 61% de redução no escore de gravidade. Ambos são muito eficazes no tratamento da psoríase localizada, com leve superioridade para PUVA (81).

7.1.2.4 Radiação UVB mais PUVA

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

7.1.2.5 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 antrali-na, os resultados pareceram favoráveis, mas o difícil manuseio dos produtos, o tempo gasto com as aplicações e as dificuldades de cobrança e heterogeneidade dos resultados (pois os produtos são manipulados) têm tornado esses esquemas pouco populares. Os derivados do alcatrão em associação com radiação UVB de faixa estreita podem mostrar benefícios em 12 semanas de tratamento (92).

7.1.2.6 Radiação UVB mais tratamento sistêmico

A associação de UVB e MTX parece ter bons resultados com a redução da dose utilizada, menos sessões de fototerapia e, assim, menor toxicidade. Os estudos disponíveis são pequenos e abertos, o que prejudica a avaliação de eficácia (93-95). Os resultados da associação de radiação UVB e MTX ainda são contraditórios e não permitem a recomendação desse esquema terapêutico.

A combinação de radiação UVB e ciclosporina não tem sido estudada amplamente em razão do risco de desenvolvimento de câncer cutâneo não melanoma. O uso em longo prazo não é recomendado. Acredita-se que as doses acumuladas de fototerapia seriam menores se houvesse a associação dos tratamentos (96).

Já a associação de UVB com retinoides é a mais estudada e comprovadamente reduz doses de radiação e doses acumuladas da acitretina (97-99). 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 psoríáticas, aumentando a penetração da luz ultravioleta (10).

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

7.2 Tratamento sistêmico

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

7.2.1 Medicamentos sintéticos

7.2.1.1 Acitretina

A acitretina pertence à classe dos fármacos retinoides derivados da vitamina A que passaram a ser utilizados para o tratamento da psoríase na década de 1980 (100). O mecanismo de ação não está completamente esclarecido, mas acredita-se que tenha sua ação na modulação da proliferação epidérmica e da reação inflamatória (47).

A acitretina pode ser utilizada em todos os tipos de psoríase, mas demonstrou melhores resultados nas formas pustulosas localizada e generalizada (redução do escore PASI 75 de até 84%) e eritrodérmica (101), nos quais se considera tratamento de primeira linha. Na psoríase em placas seus efeitos são mais modestos. Por não ser fármaco imunossupressor, a acitretina é uma boa opção para pacientes HIV positivo com psoríase moderada a grave (102).

A associação de acitretina à fototerapia (radiação UVB ou PUVA) permite a utilização de menores doses tanto da acitretina como da irradiação, o que reduz a toxicidade e o potencial carcinogênico da fototerapia. O efeito sinérgico está relacionado à redução da camada córnea que permite maior suscetibilidade aos efeitos da fototerapia. É recomendado iniciar o uso de acitretina duas semanas antes da primeira sessão de fototerapia (83).

7.2.1.2 Metotrexato

O MTX foi introduzido como antipsorásico em 1958 e foi aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) em 1972 para o tratamento de psoríase grave recalcitrante antes que ensaios clínicos randomizados (ECR) tivessem sido realizados. Assim, há poucos estudos robustos avaliando sua eficácia e segurança. As diretrizes

internacionais baseiam-se em recomendações de especialistas, que orientam seu uso, fundamentado na utilização do medicamento há mais de 50 anos, com bons resultados clínicos na psoríase cutânea, ungueal e articular (100).

O mecanismo de ação exato do fármaco não está totalmente esclarecido. O MTX é estruturalmente um análogo do ácido fólico e, dessa forma, inibe competitivamente a enzima di-hidrofolatorredutase (DHFR), interferindo na síntese do DNA e, conseqüentemente, na divisão celular (103). Sua ação na psoríase parece estar baseada mais na atuação como fármaco imunossupressor do que como agente antiproliferativo, como se acreditava anteriormente.

7.2.1.3 Ciclosporina

A ciclosporina é um fármaco altamente eficaz e de rápida ação sobre a psoríase com melhora sendo observada, em geral, dentro de quatro semanas. Foi descoberta em 1970, sendo inicialmente utilizada como imunossupressor em pacientes transplantados. Os primeiros resultados na psoríase datam de 1979 (104). O mecanismo de ação baseia-se na indução de imunossupressão pela inibição da enzima calcineurina, que promove a primeira fase de ativação das células T. Dessa forma, ocorre inibição de muitas citocinas inflamatórias, como, por exemplo, interleucina 2 e interferona gama (105).

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 benefícios (37).

Nos pacientes com psoríase grave (BSA > 10%; PASI > 10; DLQI > 10), em virtude da maior extensão de acometimento, o tratamento sistêmico ou fototerapia, devem ser privilegiados em detrimento do tópico (41).

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

Nos pacientes com psoríase grave, se houver disponibilidade de fototerapia, deve-se iniciar radiação UVB de faixa estreita ou PUVA. Se a resposta for adequada, mantém-se o tratamento com reavaliações periódicas a cada três meses. Se não houver melhora, ou a fototerapia for indisponível, recomenda-se iniciar tratamento sistêmico: o MTX é o fármaco de primeira linha e a acitretina, de segunda (pode ser primeira linha no caso de psoríase pustulosa ou eritrodérmica, recomendando-se, assim, o MTX como segunda linha terapêutica). Caso não ocorra melhora, pode-se utilizar a ciclosporina, que é a terceira linha. Esta também pode ser usada em associação com a acitretina em casos de maior gravidade como a eritrodérmica ou a pustulosa generalizada pela sua rapidez de ação. Depois que o paciente entrar em remis-

são, 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.

7.2.2 Medicamentos biológicos

Os estudos disponíveis mostraram efetividade e segurança dos fármacos biológicos em relação ao placebo e ao tratamento da psoríase que não com medicamentos biológicos (68,106-110). 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 medicamentos biológicos (111, 112). Estudos controlados com placebo em pacientes que já haviam falhado na obtenção de resposta com a terapia padrão, mostraram que etanercepte, adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe alcançaram altas taxas de resposta na redução do PASI e DLQI neste grupo de pacientes (113-118). 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 medicamentos sintéticos, revisão sistemática e meta-análise em rede da Cochrane detectou superioridade dos anti-TNF em atingir PASI 90 com base em 3 ECR. O mesmo foi observado em relação a placebo em 21 ECR (106). Não há evidência de superioridade de um anti-TNF alfa (i.e., etanercepte e adalimumabe) sobre outro (106). Meta-análise em rede dessa revisão revelou que secuquinumabe é superior a ustequinumabe e a adalimumabe em atingir PASI 90, e que ustequinumabe tem eficácia semelhante a adalimumabe para o mesmo desfecho; resul-

tado consistente com o de outra revisão sistemática com meta-análise em rede (107). Contudo, outra revisão sistemática com meta-análise em rede concluiu que adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe têm eficácias comparáveis em relação à melhora do DLQI e ao atingimento do PASI 75 (108). Adicionalmente, os três medicamentos biológicos supracitados são mais eficazes que placebo na redução do prurido associado à psoríase cutânea (119).

Neste PCDT estão recomendados quatro medicamentos biológicos, dois são da classe dos anti-TNF (adalimumabe e etanercepte) e dois medicamentos anti-interleucinas, um da classe dos anti-IL12/23 (ustequinumabe) e outro da classe dos anti-IL17 (secuquinumabe) (68).

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

O ustequinumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga à subunidade da proteína p40 que é comum às interleucinas 12 e 23. O secuquinumabe se trata de um anticorpo monoclonal humano que seletivamente se liga e neutraliza a interleucina 17A. A IL-17A é a principal citocina efetora produzida pelas células Th17 e está elevada nas lesões de psoríase e no plasma dos pacientes com psoríase (120, 121).

Os anti-IL17 correspondem atualmente à classe de fármacos de maior eficácia no tratamento da psoríase cutânea, apresentando altas taxas de resposta tanto em pacientes que falharam aos medicamentos sintéticos quanto em pacientes que falharam ao tratamento com outros medicamentos biológicos em relação aos desfechos de PASI75, PASI90 e IGA 0/1 na semana 12 e manutenção do PASI75 até a semana 52 (114, 117, 122).

Conforme relatório de recomendação da CONITEC (68), o uso do adalimumabe está re-

comendado como primeira etapa de segunda linha após falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia padrão (i.e., metotrexato, acitretina e ciclosporina), e o secuquinumabe ou ustequinumabe na segunda etapa após falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe.

O etanercepte está recomendado 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 medicamento biológico aprovado para uso em 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 PASI90 (69).

Todavia, meta-análises que analisaram comparações diretas e indiretas mostraram uma eficácia inferior do etanercepte em relação aos outros medicamentos biológicos no controle da psoríase cutânea (112). Dessa forma, o etanercepte não tem seu uso recomendado, de uma forma geral, para pacientes adultos neste Protocolo, haja vista sua menor eficácia.

7.3 Fármacos

Ácido salicílico: pomada a 50 mg/g (5%)

Alcatrão mineral: pomada a 10 mg/g (1%)

Clobetasol: creme a 0,5 mg/g (bisnaga com 30 g) e solução capilar a 0,5 mg/g (frasco com 50 g)

Dexametasona: creme a 1 mg/g (0,1%)

Calcipotriol: pomada a 50 mcg/g (0,005%)

Acitretina: cápsulas de 10 e 25 mg

Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg e solução injetável de 25 mg/mL (frasco com 2 mL)

Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg, solução oral de 100 mg/mL (frasco de 50 mL) e solução injetável de 50mg

Adalimumabe: solução injetável de 40 mg

Etanercepte: solução injetável de 25 mg e 50 mg

Ustequinumabe: solução injetável de 45 mg/0,5 mL e solução injetável de 90 mg/1,0 mL

Secuquinumabe: 150 mg/mL pó para solução injetável

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

7.4 Esquemas de administração

Como medida geral, creme hidratante (com ureia a 5%-20% e lactato e amônia a 10%, por exemplo) 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 vez(es)/dia por períodos inferiores a 30 dias e 2 vezes/semana na fase de manutenção. O tratamento poderá ser oclusivo nas lesões cutâneas com filme de polietileno caso sejam elas hiperkeratóticas ou xeróticas, para aumentar a penetração do fármaco. A dose máxima semanal não deve ser superior a 50 g.

Calcipotriol em pomada:

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

Ácido salicílico a 5% em pomada:

Deve ser aplicada nas lesões hiperkeratóticas 1 vez/dia.

Alcatrão mineral a 1% em pomada:

Deve ser utilizado diariamente nas lesões de psoríase.

UVB:

Os esquemas de doses e cronograma de aplicação das sessões 2-3/semana estão reproduzidos abaixo (**quadros 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 fototerapia (10). Recomenda-se evitar alimentação 1 hora antes e 1 hora após a sessão (a alimentação diminui e lentifica a absorção do psoraleno). Na fase inicial do tratamento, as sessões são realizadas 2-3 vezes/semana com intervalo de 48 horas, o que permite a melhora do eritema. Os primeiros resultados começam a ser vistos em 1 mês de tratamento. Geralmente são necessárias 20-25 sessões, que podem ser repetidas na manutenção (**quadros 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/cm²)	Incremento da dose por sessão (mJ/cm²)
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/cm²)	Incremento da dose por sessão (mJ/cm²)	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 recomendada é de 25 mg/dia, com aumento gradual em 2-4 semanas até a dose máxima de 75 mg/dia (0,5-1 mg/kg/dia). Entretanto, a dose usual empregada varia de 25 mg em dias alternados a 50 mg por dia. O aumento da dose melhora a resposta terapêutica porém também aumenta a incidência de efeitos adversos, de forma que 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 terapêutica (41). A resposta pode levar de 3-6 meses para obtenção da melhora máxima (100). Para casos pediátricos, a dose preconizada deve ser menor que 0,5 a 1 mg/kg/dia para reduzir toxicidade (67). 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, 119), mas em geral a melhora ocorre de forma significativa em metade dos pacientes, pois as placas se tornam menos espessas, eritematosas e escamosas. A falha terapêutica ocorre em 20% dos casos (41). É considerada um medicamento seguro com poucos eventos adversos graves a longo prazo (112).

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 oral só equivale à parenteral até a dose de 15 mg, sendo que a partir desta dose a perda é de 30% (123). A recomendação da via injetável para administração deve ser reservada a casos de intolerância gástrica ou falha de resposta ao tratamento em que se suspeite de baixa absorção do fármaco pela via oral.

Alguns autores recomendam uma dose teste inicial de 2,5-5 mg/semana para pacientes com risco hematológico ou insuficiência renal (63).

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, 124, 125). Outros autores recomendam um esquema com 1-5 mg/dia de ácido fólico, exceto no dia da tomada do MTX (41).

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 basal (112).

Embora o MTX esteja aprovado pela ANVISA apenas para artrite reumatoide juvenil, pode ser utilizado para tratamento de psoríase em crianças na dose de 0,2-0,7 mg/kg/semana (100, 126). Os acréscimos de dose devem ser

em 1,25-5mg/semana até que o benefício clínico seja alcançado (103).

Ciclosporina:

A dose inicial é de 2,5 mg/kg/dia, podendo ser aumentada a cada 2-4 semanas em 0,5 mg/kg até a dose máxima de 5 mg/kg/dia. A resposta costuma ser melhor com doses mais altas (127). 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, 124). A melhor relação risco/benefício é alcançada em cursos intermitentes de até 12 semanas. É recomendado dividir a dose diária em duas tomadas e evitar ingestão de suco de pomelo (*grapefruit*), pois há aumento da concentração plasmática do fármaco por inibição do citocromo P-450 (100). Aprovada para tratamento de psoríase em adultos, a ciclosporina pode ser utilizada em casos pediátricos refratários a outros tratamentos na dose de 1,5-5 mg/kg/dia por períodos de 6 semanas a 2 anos (67) após, deve-se tentar a retirada gradual para evitar o fenômeno de rebote (42).

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, 127). A ciclosporina deve ser suspensa nos pacientes que falham com doses máximas após 6 semanas de tratamento.

A ciclosporina pode ser combinada com MTX aumentando eficácia e minimizando efeitos adversos. A combinação com acitretina pode ser vantajosa no sentido em que esta poderia limitar o surgimento de neoplasias cutâneas induzidas pela ciclosporina (41). Entretanto, existe um risco potencial de elevação dos níveis de lipídeos séricos com esta associação de forma

que o *guideline* europeu contraindica seu uso, orientando o início da ciclosporina somente após 4 semanas da interrupção da acitretina (37). 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 recomendada é de 80 mg (duas injeções). Em seguida, doses de 40 mg são administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial. A dose não é ajustada pelo peso, não havendo alterações para pacientes obesos.

O desfecho de PASI 75 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 semanas (128).

Não há necessidade de ajuste de dose para insuficiência renal.

Etanercepte:

O fármaco é de uso subcutâneo e a dose recomendada na faixa etária pediátrica (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 recomendada é de 50 mg por semana. O medicamento pode ser mantido quando estes pacientes atingirem a idade adulta em casos em que a doença se mantenha bem controlada.

O desfecho de PASI 75 é esperado na semana 12. Segundo a bula, o tratamento deve ser

descontinuado em pacientes que não apresentarem resposta após 12 semanas (60).

Ustequinumabe:

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

O desfecho de PASI 75 é esperado na semana 12. Segundo a bula, o tratamento deve ter sua suspensão considerada após 28 semanas em pacientes que não apresentem resposta adequada (61).

Secuquinumabe:

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

O desfecho de PASI 75 é esperado na semana 12. Segundo a bula, resposta máxima é observada na semana 16 (62).

7.5 Tempo de tratamento – critérios de interrupção

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

O conceito de que os medicamentos devem ser suspensos após a remissão ser alcançada, e reiniciados apenas quando a doença recidivar vem sendo cada vez menos recomendado. Atualmente a psoríase é vista como uma doença inflamatória crônica multissistêmica. Seus portadores apresentam mortalidade aumentada principalmente por causas cardiovasculares (129, 130). 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 a maioria dos estudos com estes fármacos seja por tempo curto (12, 16, 24 semanas), existem estudos de longo prazo que mostram segurança e eficácia no seu uso por períodos prolongados (122, 131). 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%, se avalia o DLQI: caso este esteja maior que 5, o tratamento deve ser trocado; se estiver menor que 5, o tratamento deve ser continuado. Caso a redução do PASI seja superior a 75%, o tratamento deve ser mantido. Outras alternativas: 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 ustekinumabe, 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.

7.6 Benefícios esperados

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

8 MONITORIZAÇÃO

A monitorização da psoríase leve poderá ser realizada no ambulatório da atenção primária por médico não especialista, entretanto os pacientes que necessitam de fototerapia ou de medicamentos sistêmicos devem ser acompanhados preferencialmente em serviços especializados em dermatologia. As consultas poderão ter intervalos variáveis dependendo do tipo de tratamento em uso e da necessidade de exames de monitorização necessários. É importante a adoção de uma forma objetiva para mensurar a melhora da psoríase, seja com a aplicação do escore PASI (ideal), seja com a medida da superfície corporal afetada. É frequente os pacientes abandonarem o tratamento devido aos efeitos adversos e à falta de eficácia percebida, bem como por não se sentirem acolhidos pelos profissionais de saúde em relação ao impacto na qualidade de vida que a psoríase causa (70).

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

8.1 Tratamento tópico

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

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

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

8.2 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 ciclosporina (83). O aumento de risco para melanoma é controverso. Estudos europeus não mostraram associação, mas um estudo americano evidenciou aumento de risco em 5 vezes (132). O risco de carcinoma espinocelular é 14 vezes maior nos pacientes tratados com PUVA em altas doses em comparação aos tratados com baixas doses (133). Portanto, a Associação Britânica de Dermatologia recomenda que o PUVA seja limitado a 150 tratamentos ao longo da vida,

para diminuir o risco de câncer de pele (11).

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.

8.3 Fototerapia - Radiação UVB de faixa larga

Os efeitos adversos agudos são eritema, prurido, queimação e sensação de ferroadada. Deve ser realizada proteção ocular com óculos recomendados, para reduzir o risco de catarata. Pode ocorrer reativação de herpes simples. Os efeitos em longo prazo são decorrentes do fotoenvelhecimento, como rugas, efélides, melanoses e telangiectasias. A exposição a mais de 300 sessões está associada a tumores genitais em homens que não utilizaram proteção local, por isso indica-se seu uso a todos os pacientes. Além disso, recomenda-se cobrir a face se não há lesões ou utilizar doses mínimas se houver. 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 tratamento (134).

8.4 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, 135).

8.5 Tratamento sistêmico

8.5.1 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 tratamento (37).

Hiperlipidemia é a alteração laboratorial mais comum com o uso de acitretina. Cerca de 25%-50% dos pacientes apresentam hipertrigli-

ceridemia. O risco para hiperlipidemia é maior em pacientes com obesidade, diabetes melito e alto consumo de álcool. O aumento dos níveis séricos de lipídeos induzidos pela acitretina não parece estar relacionado a um maior risco de doenças cardiovasculares (37). 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 relatados (100). O medicamento deve ser interrompido se os triglicerídeos superarem o nível sérico de 800 mg/dL, mesmo com o uso de fibratos pelo risco de pancreatite. Nesses casos, os pacientes devem ser tratados de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia, do Ministério da Saúde.

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

Alterações ósseas podem ocorrer em longo prazo. Os pacientes devem ser questionados quanto a sintomas musculoesqueléticos como redução da mobilidade, dor lombar e articular. Caso o paciente refira tais sintomas uma investigação com imagem deve ser procedida. Todos os efeitos adversos da acitretina são reversíveis, exceto a hiperostose (124). 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 ocor-

ra, esta é reversível. A secura da pele e mucosas pode ser controlada com o uso de hidratantes e colírios lubrificantes. O uso de lentes de contato é contraindicado. A fotossensibilidade cutânea induzida por retinoides deve ser manejada com protetores solares e evitando a exposição solar.

Teratogenicidade é a principal questão referente à segurança, sendo a acitretina classificada na categoria X (altamente insegura durante a gestação, com risco suplantando qualquer benefício). As malformações que podem ser causadas são numerosas e incluem cardiovasculares, oculares, auditivas, do sistema nervoso central, craniofaciais e esqueléticas, com o risco maior entre a terceira e a sexta semanas de gestação (136). Embora tenha meia-vida de 49 horas, esse fármaco tem um metabólito (etretinato) com meia-vida de 168 dias, podendo levar até 3 anos para que ocorra a eliminação completa do organismo (100), portanto a acitretina deve ser evitada em mulheres em idade fértil. A amamentação também é contraindicada (136).

Em casos em que o uso da acitretina ocorra em mulheres em idade fértil, além da monitorização com testes de gravidez acima orientada, é recomendado o uso de anticoncepção dupla iniciada 4 semanas antes do medicamento. Anticoncepcionais orais tem sua eficácia reduzida pela acitretina, não devendo ser o único método utilizado. Minipílulas e anticoncepcionais com baixas doses de progestágenos não devem ser utilizados). As recomendações de contracepções devem ser mantidas após a suspensão do uso da acitretina (136). Este período varia conforme a referência entre 2 anos (37) e 3 anos (119) após sua descontinuação.

Os efeitos adversos mais comuns são queilite, alopecia, xerose, prurido, fragilidade cutânea, xeroftalmia, boca seca e paroníquia. Efeitos adversos incomuns: parestesias, cefaleia, 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.

8.5.2 Metotrexato

Os seguintes exames laboratoriais devem ser realizados antes do início do tratamento com MTX: hemograma completo, ureia, creatinina, transaminases/aminotransferases (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 meses (37). 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, recomenda-se realizar monitorização 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 $3500/\text{mm}^3$ 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 g (41). Entretanto, a decisão de não realizar a biópsia pode ser considerada e tem sido recomendada por alguns autores que questionam o conceito de dose cumulativa hepatotóxica do MTX, já que o risco de dano hepático grave com doses baixas semanais de MTX (em torno de 20mg/semana) é pequeno e

não justificaria o custo e a morbidade de biópsias hepáticas seriadas (37, 63).

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

A elevação de transaminases/aminotransferases é comum. Em caso de elevação menor que 2 vezes o limite superior da normalidade pode ser realizada 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 oportunistas (41). O risco de infecções graves também parece não estar aumentado (136).

O fármaco é teratogênico sendo classe X na classificação do FDA, de forma que contracepção efetiva deve ser realizada em mulheres em idade fértil. Homens também devem ser orientados quanto a medidas contraceptivas (136). Pacientes do sexo feminino não podem engravidar, assim como homens as suas parceiras por pelo menos 3 meses após a suspensão do medicamento (37, 136).

Em casos de cirurgias eletivas, recomenda-se a suspensão do metotrexato de um a um dia e meio antes do procedimento (137).

A toxicidade pulmonar com padrão de pneumonite aguda é rara e parece ser idiossincrásica, não guardando relação com a dose. Já o padrão insidioso com fibrose pulmonar não é tão

incomum, de forma que avaliação radiológica e provas de função pulmonar devem ser solicitados caso o paciente apresente sintomas como dispneia e tosse seca persistente (41).

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

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 melito (100).

8.5.3 Ciclosporina

Pode ser considerada terapêutica de resgate mais do que uma escolha para tratamento em longo prazo; portanto deve ser utilizada durante o tempo mínimo para obter remissão da psoríase e por um período máximo de 2 anos. A redução da dose deve ser gradual (0,5 mg/kg a cada 15 dias) para evitar o fenômeno de rebote (138).

A análise pré-terapêutica inclui uma anamnese para detectar comorbidades como hipertensão arterial, infecções, malignidades, 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, triglicerídeos, sódio, magnésio, ácido úrico, potássio e sorologias

para vírus B, C e HIV. Deve-se considerar a realização de reação de *Mantoux* (PPD), radiografia de tórax e teste de gestação para mulheres em idade fértil.

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

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

A elevação de creatinina ocorre em 5%-30% dos casos. Recomenda-se que os pacientes que apresentarem aumento dos níveis de creatinina de até 30% em relação ao exame basal devem ser orientados a aumentar ingestão hídrica. Se a creatinina sérica aumentar em 30%-50% (mesmo que os valores permaneçam dentro da normalidade), uma redução de 25% da dose deve ser realizada e a creatinina deverá ser reavaliada em 30 dias. Se um aumento de creatinina persistir a partir de 30% a ciclosporina deverá ser descontinuada. Se um aumento de 50% nos níveis de creatinina ocorrer, a dose de ciclosporina deve ser reduzida em pelo menos 50%. Uma nova dosagem de creatinina deve ser realizada em 30 dias e se o aumento persistir em torno de 30% do basal, o medicamento deve ser suspenso. O dano renal segue um padrão contínuo, iniciando com elevação de creatinina e evoluindo para dano estrutural irreversível (139).

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 descontinuada 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 psoríase (37).

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 suspensa (37).

Outro efeito adverso frequente é a hiperlipidemia com aumento nos níveis de colesterol e triglicerídeos. Neste caso, a conduta inicial deve ser dieta e mudança de hábitos de vida. 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 rabdomiólise (37).

Outros efeitos menos frequentes como a hipercalcemia e a hiperuricemia devem ser manejados com alterações dietéticas e aumento da ingestão hídrica. Caso não ocorra melhora a dose deve ser reduzida em 25% ou suspensa se as elevações persistirem. O alopurinol pode aumentar os níveis séricos de ciclosporina. A hipomagnesemia pode ocorrer também e costuma responder com reposição de magnésio (37).

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 evitadas (100).

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.

Não existem recomendações específicas para idosos, mas deve-se atentar para um maior risco de efeitos adversos, particularmente de dano renal. Outros pacientes com maior risco para efeitos adversos são obesos, diabéticos, hipertensos e etilistas (138). Experiência clínica com ciclosporina em crianças para tratamento de dermatoses ou afecções reumatológicas tem demonstrado efeitos adversos e complicações semelhantes aos dos adultos (100). Em casos de cirurgias eletivas, descontinuar o medicamento um dia e meio antes (137).

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, hipercalcemia e doenças relacionadas ao álcool.

8.6 Medicamentos Biológicos

8.6.1 Adalimumabe e etanercepte

Em uma avaliação pré-tratamento a anamnese e exame físico devem ser focados 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
- Transaminases/aaminotransferases (TGP/ALT e TGO/AST), FA, gama-GT
- Creatinina sérica
- Proteína C reativa (PCR)
- Sorologia para hepatite B (incluindo anti-HBC para descartar infecção prévia)
- Sorologia para HIV e HCV
- Teste de gravidez
- Radiografia de tórax
- Teste tuberculínico ou reação de *Mantoux* (PPD)
- Exame do sedimento urinário

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. Não existe recomendação formal de exame do sedimento urinário e urocultura de rotina, podendo a solicitação ser individualizada em pacientes de risco. Não há necessidade ajustes de dose em pacientes com insuficiência hepática e renal. Entretanto, deve ser utilizado com cautela em pacientes com hepatite alcoólica moderada a grave.

É fundamental que qualquer infecção seja descartada 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 medicamento biológico eficaz e seguro (baixa incidência de eventos adversos associados a medicamentos) (140). 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, 141, 142). Estas, em sua maioria, consistem em infecções de vias aéreas superiores e do trato gênito-urinário. Infecções mais sérias incluem endocardite, pneumonia, artrite séptica, infecções de próteses e pós-operatórias, erisipelas, celulites, diverticulites e pielonefrites (142).

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 endêmicos (37).

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

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

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, especialmente nos pacientes com diabetes e risco aumentado de infecções (137). Para o etanercepte o tratamento deve ser suspenso de duas a três semanas antes da cirurgia e deve ser reiniciado após completa cicatrização desde que infecção seja descartada (137).

Os anti-TNF como classe podem desencadear o surgimento de doenças desmielinizantes, como a esclerose múltipla, ou agravar seu curso em pacientes já portadores destas doenças. Assim, seu uso não é recomendado naqueles com história pessoal ou familiar de doenças desmielinizantes (143).

A terapia com anti-TNF pode induzir o desenvolvimento de autoanticorpos antinucleares e anti-DNA dupla hélice, sendo estes geralmente do tipo IgM e tendem a desaparecer após a interrupção do tratamento. O uso do etanercepte está associado ao surgimento destes anticorpos em 10 a 70% nos casos de artrite reumatoide e em 18% dos pacientes com psoríase (144). 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 medicamento (37).

O desenvolvimento de anticorpos anti-medicamento também pode acontecer em uma frequência considerável de pacientes, e pode repercutir em perda de eficácia do adalimumabe, levando à falha secundária do tratamento (145). Já com o etanercepte, os anticorpos são não neutralizantes não interferindo na sua eficácia clínica.

Em uma análise de ensaios clínicos de 23.458 pacientes em uso de adalimumabe para diferentes diagnósticos (artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, artrite reumatoide juvenil, psoríase cutânea e doença de Crohn) acompanhados em estudos de longo prazo por até 12 anos, as taxas de mortalidade nos grupos tratados com adalimumabe foram menores que a esperada para a população geral. Entre as infecções, a mais comum na psoríase foi a celulite (0,3/100 pacientes-ano) e na artrite psoriásica as infecções de trato urinário (0,4/100 pacientes-ano). Além disso, os pacientes em uso de adalimumabe apresentaram um número maior de casos de câncer de pele não melanoma do que o esperado na população geral (140).

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

8.6.2 Ustequinumabe e Secuquinumabe

Em uma avaliação pré-tratamento a anamnese e exame físico deve ser focada na detecção de comorbidades, especialmente doença

inflamatória intestinal (para secuquinumabe), malignidades (incluindo cânceres de pele), infecções e cardiopatias.

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

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

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. 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. Não existe recomendação formal de exame do sedimento urinário e urocultura de rotina, podendo a solicitação ser individualizada em pacientes de risco.

Os pacientes em uso de ustequinumabe e secuquinumabe devem ser monitorados para infecções em visitas de rotina com anamnese, exame físico e exames laboratoriais. É fundamental que qualquer infecção seja descartada, com especial atenção à tuberculose. Em caso de suspeita de evento infeccioso, o tratamento deve ser descontinuado, pelo menos temporariamente. Os pacientes devem ser submetidos à triagem para tuberculose antes do tratamento, apesar de que existam apenas 2 relatos publicados de tuberculose associados ao uso do ustequinumabe. A tuberculose ativa

é também uma contraindicação absoluta ao uso deste medicamento.

O ustequinumabe e secuquinumabe 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 ustequinumabe doze semanas antes da data da cirurgia. Já o secuquinumabe deve ser suspenso de doze a dezesseis semanas antes do procedimento (137).

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 ustequinumabe e os grupos placebo (131, 141, 146). 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, 131, 147).

Em uma análise de todos os dados de segurança de ensaios com pacientes com psoríase realizada pelo FDA, baseada em dados de 2266 pacientes dos quais 70% usaram ustequinumabe por pelo menos 6 meses mostrou

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

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

Eventos adversos cardiovasculares maiores (EACM) foram observados com o uso de braquinumabe, um anti-IL 12/23 semelhante ao ustequinumabe. Entretanto, recente revisão sistemática com meta-análise envolvendo 18024 pacientes de 38 ECRs de tratamento de psoríase não detectou aumento de risco de EACM em usuário de adalimumabe, secuquinumabe ou ustequinumabe frente a placebo (148).

As infecções por *Candida* em indivíduos recebendo secuquinumabe são mais frequentes que no grupo placebo, apresentando incidência de 3,5 casos por 100 pacientes tratados por ano. A maioria dos casos foram de candidíase oral e vulvovaginal, e foram facilmente tratados sem necessidade de interrupção do tratamento com secuquinumabe (149).

Existem relatos raros de exacerbação ou desencadeamento 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.

9 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.

Quando da publicação deste PCDT, os pacientes que já estiverem em uso de medica-

mento 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.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

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

REFERÊNCIAS

1. SCHAEFER, I. *et al.* Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. **Dermatology**, Basel, Switzerland, v. 217, n. 2, p. 169-172, 2008.
 2. ICEN, M. *et al.* Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 60, n. 3, p. 394-401, 2009.
 3. UPALA, S.; SANGUANKEO, A. Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Obesity**, Londres, v. 39, n. 8, p. 1197-1202, 2015.
 4. ROMITI, R. *et al.* Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. **International Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 56, n. 8, p. e167-e168, 2017.
 5. AUGUSTIN, M. *et al.* Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. **Dermatology**, Basel, Switzerland, v. 216, n. 4, p. 366-372, 2008.
-

6. SILVA, J. D. T.; MÜLLER, M. C.; BONAMIGO, R. R. Estratégias de coping e níveis de estresse em pacientes portadores de psoríase. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 2, p. 143-149, 2006.
 7. SABAT, R. *et al.* Immunopathogenesis of psoriasis. **Experimental Dermatology**, [s. l.], v. 16, n. 10, p. 779-798, 2007.
 8. SCHON, M. P.; BOEHNCKE, W. H. Psoriasis. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 352, n. 18, p. 1899-1912, 2005.
 9. VALDIMARSSON, H. The genetic basis of psoriasis. **Clinics in Dermatology**, [s. l.], v. 25, n. 6, p. 563-567, 2007.
 10. RAPP, S. R. *et al.* Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 41, n. 3, pt. 1, p. 401-407, 1999.
 11. CHEN, X. *et al.* Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 10, p. Cd009481, 2013.
 12. LOWELL, A. *et al.* **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine**. 6th ed. [S. l.]: McGraw Will, 2003.
 13. GRIFFITHS, C. E.; BARKER, J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. **Lancet**, [s. l.], v. 370, n. 9583, p. 263-271, 2007.
 14. FERRANDIZ, C. *et al.* Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 20-23, 2001.
 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**, v. 13, n. 3, p. 450-456, 1985.
 16. ASLANIAN, F. M. *et al.* Clinical and epidemiological evaluation of psoriasis: clinical variants and articular manifestations. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 141-142, 2005.
 17. DUBERTRET, L. *et al.* European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUOPSO patient membership survey. **The British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 155, n. 4, p. 729-736, 2006.
 18. MENTER, A. *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**, [s. l.], v. 60, n. 4, p. 643-659, 2009.
 19. BERARD, F.; NICOLAS, J. F. [Physiopathology of psoriasis]. **Annales de Dermatologie et de Vénéréologie**, [s. l.], v. 130, n. 8/9, pt. 2, p. 837-842, 2003.
 20. GELFAND, J. M. *et al.* Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. **Jama**, [s. l.], v. 296, n. 14, p. 1735-1741, 2006.
 21. KREMERS, H. M. *et al.* Heart disease in psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 57, n. 2, p. 347-354, 2007.
 22. WAKKEE, M. *et al.* Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. **Atherosclerosis**, [s. l.], v. 190, n. 1, p. 1-9, 2007.
 23. AZFAR, R. S.; GELFAND, J. M. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. **Current Opinion in Rheumatology**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 416-422, 2008.
 24. FUXENCH, Z. C. C. *et al.* The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study in the Health Improvement Network. **Jama Dermatology**, [s. l.], v. 152, n. 3, p. 282-290, 2016.
-

25. MALLBRIS, L. *et al.* Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. **European Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 225-230, 2004.
 26. STERN, R. S.; LANGE, R. Cardiovascular disease, cancer, and cause of death in patients with psoriasis: 10 years prospective experience in a cohort of 1, 380 patients. **Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 91, n. 3, p. 197-201, 1988.
 27. GERDES, S. *et al.* Comedication related to comorbidities: a study in 1203 hospitalized patients with severe psoriasis. **The British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 159, n. 5, p. 1116-1123, 2008.
 28. NEIMANN, A. L. *et al.* Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 55, n. 5, p. 829-835, 2006.
 29. WOOLACOTT, N. *et al.* Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. **Health Technology Assessment**, Winchester, England, v. 10, n. 31, p. 1-239, 2006.
 30. MEASE, P. J. Psoriatic arthritis assessment and treatment update. **Current Opinion in Rheumatology**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 348-355, 2009.
 31. GOTTLIEB, A. B. *et al.* Use of etanercept for psoriatic arthritis in the dermatology clinic: the Experience Diagnosing, Understanding Care, and Treatment with Etanercept (EDUCATE) study. **Journal of Dermatological Treatment**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 343-352, 2006.
 32. CHRISTOPHERS, E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. **Clinical and Experimental Dermatology**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 314-320, 2001.
 33. BOWCOCK, A. M.; KRUEGER, J. G. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. **Nature Reviews**, [s. l.], v. 5, n. 9, p. 699-711, 2005.
 34. LANGLEY, R. G.; KRUEGER, G. G.; GRIFFITHS, C. E. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [s. l.], v. 64, p. ii18-ii23; discussion ii4-5, 2005. Suppl 2.
 35. HODGE, L.; COMAISH, J. S. Psoriasis: current concepts in management. **Drugs**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 288-296, 1977.
 36. VOORHEES, J. J. Pathophysiology of psoriasis. **Annual Review of Medicine**, v. 28, p. 467-473, 1977.
 37. NAST, A. *et al.* European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. **European Academy of Dermatology and Venereology**, [s. l.], v. 29, n. 12, p. 2277-2294, 2015.
 38. STERN, R. S. *et al.* Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 136-139, 2004.
 39. SAMPOGNA, F. *et al.* Impairment of sexual life in patients with psoriasis. **Dermatology**, Basel, Switzerland, v. 214, n. 2, p. 144-150, 2007.
 40. COMITÉ CANADENSE DE ADENDA ÀS DIRETRIZES DE PSORÍASE. 2016 Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2009. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, [s. l.], v. 20, n. 5, p. 375-431, 2016.
 41. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Consenso Brasileiro de Psoríase 2012**: guias de avaliação e tratamento. 2 ed. Rio de Janeiro: SBD, 2009.
 42. ROMITI, R. *et al.* Psoríase na infância e na adolescência. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 1, p. 9-20, 2009.
 43. RAGAZ, A.; ACKERMAN, A. B. Evolution, maturation, and regression of lesions of psoriasis. New observations and correlation of clinical and histologic findings. **The American Journal of Dermatopathology**, [s. l.], v. 1, n. 3, p. 199-214, 1979.
-

44. BOS, J. D. *et al.* Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. **Archives of Dermatological Research**, [s. l.], v. 275, n. 3, p. 181-189, 1983.
45. FARHI, D.; FALISSARD, B.; DUPUY, A. Global assessment of psoriasis severity and change from photographs: a valid and consistent method. **The Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 128, n. 9, p. 2198-2203, 2008.
46. MARTINS, G. A.; ARRUDA, L.; MUGNAINI, A. S. B. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 79, p. 521-535, 2004.
47. SCHMITT, J. *et al.* 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**, [s. l.], v. 159, n. 3, p. 513-526, 2008.
48. MROWIETZ, U. *et al.* Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. **Archives of Dermatological Research**, [s. l.], v. 303, n. 1, p. 1-10, 2011.
49. MENTER, A. *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**, [s. l.], v. 58, n. 5, p. 826-850, 2008.
50. FELDMAN, S. R.; KRUEGER, G. G. Psoriasis assessment tools in clinical trials. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [s. l.], v. 64, p. ii65-ii68; discussion ii9-73, 2005.
51. FINLAY, A. Y. Current severe psoriasis and the rule of tens. **The British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 152, n. 5, p. 861-867, 2005.
52. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bula do medicamento Dexametasona, acetato. Creme dermatológico 1,0 mg/g.** [2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351872881200877/?substancia=76>. Acesso em: 24 jul. 2019.
53. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bula do medicamento Clobetasol, propionato. Solução capilar 0,5 mg/g.** [2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351094319200551/?substancia=7819>. Acesso em: 24 jul. 2019.
54. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bula do medicamento Clobetasol, propionato. Creme dermatológico 0,5 mg/g.** [2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510131730001/?substancia=7819>. Acesso em: 24 jul. 2019.
55. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bula do medicamento Calcipotriol. Pomada 50 mcg/g.** [2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351142798201168/?substancia=1597>. Acesso em: 24 jul. 2019.
56. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bula do medicamento Acitretina.** [2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351352646201858/?substancia=444>. Acesso em: 24 jul. 2019.
57. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bula do medicamento Metotrexato de sódio. Metrexato®.** [2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000017929929/?substancia=6707>. Acesso em: 24 jul. 2019.
58. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bula do medicamento Ciclosporina.** [2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510157360015/?substancia=1999>. Acesso em: 24 jul. 2019.

59. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bula do medicamento Adalimumabe, Humira®**. [2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351068850201478/?substancia=20272>. Acesso em: 24 jul. 2019.
 60. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bula do medicamento Etanercepte, Enbrel® PFS**. [2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351099744201710/?substancia=19763>. Acesso em: 24 jul. 2019.
 61. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bula do medicamento Ustequinumabe, Stelara®**. [2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351630200200806/?substancia=25220>. Acesso em: 24 jul. 2019.
 62. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bula do medicamento Secuquinumabe, Cosentix®**. [2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351101731201491/?substancia=25708>. Acesso em: 24 jul. 2019.
 63. KALB, R. E. *et al.* Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 60, n. 5, p. 824-837, 2009.
 64. CANTINI, F. *et al.* Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. **Autoimmunity Reviews**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 503-509, 2015.
 65. AMIN, M. *et al.* Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say? **American Journal of Clinical Dermatology**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 1-13, 2018.
 66. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília, DF: MS, 2018.
 67. NAPOLITANO, M. *et al.* Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review. **Dermatology and Therapy**, Heidelberg, v. 6, n. 2, p. 125-142, 2016.
 68. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave**. Brasília, DF: Conitec, 2018. (Relatório de Recomendação, n. 385). Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Biologicos_Psoriase.pdf. Acesso em: 22 jul. 2020.
 69. SANCLEMENTE, G. *et al.* Anti-TNF agents for paediatric psoriasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 11, p. Cd010017, 2015.
 70. HAMILTON, M. P. *et al.* Psoriasis treatment and management—a systematic review of full economic evaluations. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 172, n. 3, p. 574-583, 2015.
 71. AL-SUWAIDAN, S. N.; FELDMAN, S. R. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 42, n. 5, pt. 1, p. 796-802, 2000.
 72. SEITE, S. *et al.* Emollient for maintenance therapy after topical corticotherapy in mild psoriasis. **Experimental Dermatology**, [s. l.], v. 18, n. 12, p. 1076-1078, 2009.
 73. TIPLICA, G. S.; SALAVASTRU, C. M. Mometasone furoate 0.1% and salicylic acid 5% vs. Mometasone furoate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, [s. l.], v. 23, n. 8, p. 905-912, 2009.
-

74. MASON, A. R. *et al.* Topical treatments for chronic plaque psoriasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 2, p. CD005028, 2009.
 75. VAN DE KERKHOFF, P. C. *et al.* A two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity. **Dermatology**, Basel, Switzerland, v. 210, n. 4, p. 294-299, 2005.
 76. FENTON, C.; PLOSKER, G. L. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris. **American Journal of Clinical Dermatology**, [s. l.], v. 5, n. 6, p. 463-478, 2004.
 77. MENTER, A. *et al.* Comparing clobetasol propionate 0.05% spray to calcipotriene 0.005% betamethasone dipropionate 0.064% ointment for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. **Journal of Drugs in Dermatology**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 52-57, 2009.
 78. TAN, J. *et al.* Short-contact clobetasol propionate shampoo 0.05% improves quality of life in patients with scalp psoriasis. **Cutis**, [s. l.], v. 83, n. 3, p. 157-164, 2009.
 79. SCHLAGER, J. G. *et al.* Topical treatments for scalp psoriasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2, p. Cd009687, 2016.
 80. TAKAHASHI, M. D. **Consenso Brasileiro de Psoríase**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2009.
 81. ALMUTAWA, F. *et al.* Efficacy of localized phototherapy and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and metaanalysis. **Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 5-14, 2015.
 82. MATZ, H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. **Clinics in Dermatology**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 73-80, 2010.
 83. MENTER, A. *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**, [s. l.], v. 62, n. 1, p. 114-135, 2010.
 84. COVEN, T. R. *et al.* Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. **Archives of Dermatology**, [s. l.], v. 133, n. 12, p. 1514-1522, 1997.
 85. LARKO, O.; SWANBECK, G. Home solarium treatment of psoriasis. **The British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 101, n. 1, p. 13-16, 1979.
 86. KLEINPENNING, M. M. *et al.* Narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: randomized double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. **The British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 161, n. 6, p. 1351-1356, 2009.
 87. MELSKI, J. W. *et al.* Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. **The Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 68, n. 6, p. 328-335, 1977.
 88. HENSELER, T. *et al.* Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. **Lancet**, [s. l.], v. 1, n. 8225, p. 853-857, 1981.
 89. SIVANESAN, S. P. *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**, [s. l.], v. 61, n. 5, p. 793-798, 2009.
-

90. STERN, R. S.; PUVA FOLLOW-UP STUDY. 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**, [s. l.], v. 66, n. 4, p. 553-562, 2012.
 91. ASHCROFT, D. M. *et al.* Combination regimens of topical calcipotriene in chronic plaque psoriasis: systematic review of efficacy and tolerability. **Archives of Dermatology**, [s. l.], v. 136, n. 12, p. 1536-1543, 2000.
 92. BAGEL, J. LCD plus NB-UVB reduces time to improvement of psoriasis vs. NB-UVB alone. **Journal of Drugs Dermatology**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. 351-357, 2009.
 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. **The Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 54, n. 6, p. 1013-1018, 2006.
 94. PAUL, B. S. *et al.* Combined methotrexate--ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. **The Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. 758-762, 1982.
 95. MAHAJAN, R.; KAUR, I.; KANWAR, A. J. Methotrexate/narrowband UVB phototherapy combination vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis--a randomized single-blinded placebo-controlled study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, [s. l.], v. 24, n. 5, p. 595-600, 2010.
 96. CALZAVARA-PINTON, P. *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. **European Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 15, n. 6, p. 470-473, 2005.
 97. LOWE, N. J. *et al.* Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 591-594, 1991.
 98. RUZICKA, T. *et al.* Efficiency of acitretin in combination with UV-B in the treatment of severe psoriasis. **Archives of Dermatology**, [s. l.], v. 126, n. 4, p. 482-486, 1990.
 99. MARSLAND, A. M. *et al.* Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 1, p. Cd001433, 2006.
 100. MENTER, A. *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**, [s. l.], v. 61, n. 3, p. 451-485, 2009.
 101. OZAWA, A. *et al.* Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. **Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 141-149, 1999.
 102. BUCCHERI, L. *et al.* Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. **Archives of Dermatology**, [s. l.], v. 133, n. 6, p. 711-715, 1997.
 103. ROENIGK, H. H. *et al.* Methotrexate in psoriasis: consensus conference. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 478-485, 1998.
 104. MUELLER, W.; HERRMANN, B. Cyclosporin A for psoriasis. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 301, n. 10, p. 555, 1979.
 105. GOTTLIEB, A. B. *et al.* Studies of the effect of cyclosporine in psoriasis in vivo: combined effects on activated T lymphocytes and epidermal regenerative maturation. **The Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 98, n. 3, p. 302-309, 1992.
-

106. SBIDIAN, E. *et al.* Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 12, p. Cd011535, 2017.
 107. GOMEZ-GARCIA, F. *et al.* Shortterm 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 metaanalysis. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 176, n. 3, p. 594-603, 2017.
 108. JABBAR-LOPEZ, Z. K *et al.* Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 137, n. 8, p. 1646-1654, 2017.
 109. CUI, L. *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. **International Immunopharmacology**, [s. l.], v. 62, p. 46-58, 2018.
 110. BILAL, J. *et al.* 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. **Journal of Dermatological Treatment**, [s. l.], v. 29, n. 6, p. 569-578, 2018.
 111. GUPTA, A. K.; DAIGLE, D.; LYONS, D. C. Network Meta-analysis of Treatments for Chronic Plaque Psoriasis in Canada. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 371-378, 2014.
 112. NAST, A. *et al.* Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 135, n. 11, p. 2641-2648, 2015.
 113. REICH, K. *et al.* Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 166, n. 1, p. 179-188, 2012.
 114. XIONG, H. Z. *et al.* Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 3156-3172, 2015.
 115. GALVAN-BANQUERI, M. *et al.* Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison. **Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 38, n. 2, p. 121-130, 2013.
 116. KIM, I. H. *et al.* Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. **American Journal of Clinical Dermatology**, [s. l.], v. 13, n. 6, p. 365-374, 2012.
 117. RYOO, J. Y. *et al.* Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Secukinumab for the Treatment of Plaque Psoriasis. **Annals of Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 50, n. 5, p. 341-351, 2016.
 118. SIGNOROVITCH, J. E. *et al.* Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network metaanalysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 172, n. 2, p. 504-512, 2015.
 119. THERENE, C. *et al.* Efficacy of Systemic Treatments of Psoriasis on Pruritus: A Systemic Literature Review and Meta-Analysis. **Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 138, n. 1, p. 38-45, 2018.
 120. LOWES, M. A. *et al.* Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. **Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 128, n. 5, p. 1207-1211, 2008.
-

121. KAGAMI, S. *et al.* Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. **Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 130, n. 5, p. 1373-1383, 2010.
 122. CARVALHO, A. V. de *et al.* Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **Drugs R&D**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 29-51, 2017.
 123. STAMP, L. K. *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. **Journal of Rheumatology**, [s. l.], v. 38, n. 12, p. 2540-2547, 2011.
 124. PATHIRANA, D. *et al.* European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, [s. l.], v. 23, p. 1-70, 2009. Suppl 2.
 125. ORTIZ, Z. *et al.* Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 2, p. CD000951, 2000.
 126. CESTARI, T. D. L.; PRATI, C. **Psoríase na infância**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 252 p.
 127. SCHMITT, J. *et al.* Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 170, n. 2, p. 274-303, 2014.
 128. NAST, A. *et al.* S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 – Systemic treatment. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 645-669, 2018.
 129. GELFAND, J. M. *et al.* The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. **Archives of Dermatological**, [s. l.], v. 143, n. 12, p. 1493-1499, 2007.
 130. ARMSTRONG, E. J.; HASKAMP, C. T.; ARMSTRONG, A. W. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Journal of the American Heart Association**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. e000062, 2013.
 131. MENG, Y. *et al.* Systematic review and metaanalysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. **Clinical and Experimental Dermatology**, [s. l.], v. 39, n. 6, p. 696-707, 2014.
 132. STERN, R. S.; NICHOLS, K. T.; VAKEVA, L. H. 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**, [s. l.], v. 336, n. 15, p. 1041-1045, 1997.
 133. STERN, R. S.; LUNDER, E. J. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. **Archives of Dermatology**, [s. l.], v. 134, n. 12, p. 1582-1585, 1998.
 134. PASKER-DE JONG, P. C. *et al.* Treatment with UV-B for psoriasis and nonmelanoma skin cancer: a systematic review of the literature. **Archives of Dermatology**, [s. l.], v. 135, n. 7, p. 834-840, 1999.
 135. HEARN, R. M. *et al.* Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 159, n. 4, p. 931-935, 2008.
 136. YIU, Z. Z.; GRIFFITHS, C. E.; WARREN, R. B. Safety of biological therapies for psoriasis: effects on reproductive potential and outcomes in male and female patients. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 171, n. 3, p. 485-491, 2014.
-

137. CHOI, Y. M. *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**, [s. l.], v. 75, n. 4, p. 798-805, 2016.
 138. BRESSAN, A. L. *et al.* Imunossupressores na dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 1, p. 9-22, 2010.
 139. MAZA, A. *et al.* Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, [s. l.], v. 25, p. 19-27, 2011. Suppl 2.
 140. BURMESTER, G. R. *et al.* Adalimumab: longterm 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**, [s. l.], v. 72, n. 4, p. 517-524, 2013.
 141. SRENSON, E.; KOO, J. Evidence-based adverse effects of biologic agents in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: Providing clarity to an opaque topic. **Journal of Dermatological Treatment**, [s. l.], v. 26, n. 6, p. 493-501, 2015.
 142. YIU, Z. Z. N. *et al.* Risk of Serious Infections in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 136, n. 8, p. 1584-1591, 2016.
 143. KEMANETZOGLOU, E.; ANDREADOU, E. CNS Demyelination with TNF-alpha Blockers. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 36, 2017.
 144. TYRING, S. *et al.* Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. **Archives of Dermatology**, [s. l.], v. 143, n. 6, p. 719-726, 2007.
 145. HSU, L.; SNODGRASS, B.T.; ARMSTRONG, A. W. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 170, n. 2, p. 261-273, 2014.
 146. CORRER, C. J. *et al.* Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, p. S17-S31, 2013. Suppl 1.
 147. LIU, Y.; GONG, J. P.; LI, W. F. Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis. **Chinese Medical Sciences Journal**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 131-138, 2014.
 148. RUNGAPIROMNAN, W. *et al.* Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 176, n. 4, p. 890-901, 2017.
 149. SAUNTE, D. M. *et al.* Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 177, n. 1, p. 47-62, 2017.
-



APÊNDICES

Apêndice A – Metodologia de busca e avaliação da literatura

A. Levantamento de informações para planejamento da reunião com os especialistas

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

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o orientado no PCDT de Psoríase, conforme a Portaria SAS/MS nº 1.229, 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. Inexiste solicitação de nova tecnologia na CONITEC.
- Na enquête 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 secuquimumabe, ustequimumabe, infliximabe, adalimumabe e etanercepte. Foi elaborado parecer técnico científico (PTC) para solicitar a incorporação destes medicamentos.

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

C. Elaboração de parecer-técnico científico (ptc)

A fim de revisar a literatura sobre a eficácia, efetividade e segurança dos medicamentos adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquimumabe e ustequimumabe 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, secuquimumabe e ustequimumabe.

D. Buscas na literatura para atualização do pcdt

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

Quadro 1 – Pergunta PICO – intervenções terapêuticas

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

Fonte: Elaborado pelos autores.

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

- Meta-análises
- Artigos considerados relevantes pelos autores.

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

Quadro 2 – Buscas sobre intervenções terapêuticas – 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 - medicamento indisponível no Brasil ou não relevantes: 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 não relevante: 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

Fonte: Elaborado pelos autores.

Os artigos selecionados encontram-se na tabela 1.

Tabela 1 – Descrição dos estudos

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis (2015).	- Revisão sistemática/ Meta-análise - Período da busca: Até 1 de agosto de 2014. - Bases consultadas: PubMed/MEDLINE, EMBASE, e CENTRAL; pesquisa manual de referências em artigos recuperados também foi realizada. - Critérios de elegibilidade: Ensaios clínicos randomizados totalmente publicados e não publicados, com perda de peso com a adoção de exercício ou dieta, ou ambos, como intervenção em pacientes com sobrepeso ou obesidade com psoríase e que mediam como desfecho a gravidade da psoríase em comparação ao controle. - Objetivo: Avaliar o efeito da perda de peso, com a adoção de mudanças 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.	- Número de estudos incluídos: 7 ECRs foram incluídos na análise qualitativa e 6 foram incluídos na meta-análise. - Número de participantes: 878 pacientes.	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.	- Intervenção: Dieta, restrição calórica, atividade física, exercício ou terapia comportamental. - Controle: Cuidado usual ou sem receber intervenção para perda de peso. - Tempo de uso: A duração da intervenção variou de 2 a 6 meses. - Tempo de seguimento pós tratamento: Tempo de seguimento pós-tratamento não relatado.	- Primários: Gravidade da psoríase medida pelo escore PASI: 100%, 75% e 50% de redução no escore (PASI 100, PASI 75, e PASI 50). - Secundários: Qualidade de vida e atividade mínima da doença em pacientes com psoríase.	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.	-Heterogeneidade significativa entre os estudos; $i^2=62\%$. -Pequeno número de estudos que atendeu aos critérios de inclusão. -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 farmacológicas ou cirurgia bariátrica. -Apenas 1 estudo usou atividade física aeróbica como intervenção para a perda de peso. -A maior parte dos estudos incluídos avaliou mudanças no peso por um curto espaço de tempo. -Não foi feito um funnel plot para análise de viés de publicação, porque haviam poucos estudos incluídos na meta-análise.

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis (2011).	- 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 1980). Literatura cinza e trials não publicados. - 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. - Objetivo: Avaliar os efeitos de fototerapia com raios ultravioleta B de banda estreita versus com raios ultravioleta B de banda larga ou fotoquimioterapia psoraleno-raios ultravioleta A para psoríase.	- 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). *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; NB-UVB combinado com dithranol vs BB-UVB combinado com dithranol. - Tempo de uso: não relatado. - Tempo de seguimento pós tratamento: não relatado.	- 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)Escore 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 ECRs de CPP, as taxas de depuração foram inconsistentes, porque em 1, não houve diferença entre os grupos (RR 1,01, 95% IC 0,91 a 1,12; N = 54), e nos outros dois, as taxas de depuração foram estatisticamente significativas a favor de PUVA oral: RR 0.66, 95% IC 0,47 a 0,93; N = 93 e RR 0,75, 95% IC 0,59 a 0,96; N = 100, respectivamente. Dados agrupados desses 3 estudos indicaram que abandonos devido aos efeitos adversos não foram significantemente 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 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.	-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.

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
Topical Treatments for Scalp Psoriasis (2016).	- Revisão - Período da busca: não especificado. - Bases consultadas: não especificadas. - Critérios de elegibilidade: não especificados. - Objetivo: Avaliar criticamente a efetividade relativa e tolerância das terapias tópicos disponíveis para psoríase no couro cabeludo e fornecer recomendações para a seleção do tratamento.	- Número de estudos incluídos: não especificado. - Número de participantes: não especificado.	Pacientes com psoríase no couro cabeludo de grau moderada a grave.	- Intervenção: Corticoesteroides; Análogos de vitamina D3 (calcipotriol, tacalcitol, calcitriol e falecal itriol); Calcipotriol combinado com corticoesteroides; Queratolíticos; Unguentum Coccois Co; Alcatrão de carvão; Dithranol; Antimicóticos tópicos; Piritiona de zinco; Fototerapia (Psoraleno tópico e UVA); - Controle: não especificado. - Tempo de uso: não especificado. - Tempo de seguimento pós tratamento: não especificado.	Gravidade da psoríase no couro cabeludo (não foram especificados métodos para medida).	Uma meta-análise de antipsoríase tópicos revelou que os únicos agentes que se mostraram eficazes 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 inaceitabilidade dos pacientes. No entanto, algumas promessas estão sendo vistas nas combinações terapêuticas, e a visão dos autores, é de que um tratamento ótimo requer mais de um agente. Além disso, a sobreposição de psoríase no couro cabeludo e dermatite seborréica pode requerer o uso de agentes antimicóticos. Formulações tópicas são a chave para obter maior adesão ao tratamento e consequentemente sucesso terapêutico. As comparações diretas entre os trials é difícil devido a falta de uma medida universal validada para 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 antipsoríase em uma forma cosmeticamente aceitável, que retenha tanto a eficácia quanto a segurança.	-Falta de uma medida universal para a gravidade da psoríase.

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
Efficacy of localized phototherapy and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis(2013).	- 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 tratamento de psoríase em placa. - 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.	- 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.	Comparações entre: *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.	- 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.	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 porcentagens de efeitos adversos no tratamento de psoríase localizada.	-PUVA tópica VS fototerapia UVB direcionada: heterogeneidade significativa entre os estudos, pelos estudos de Cochrane Q, p=0,044 e i² 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 inclui apenas 163 pacientes. -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. -

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review(2016).	- Revisão - Período da busca: Até 7 de fevereiro de 2016. - Bases consultadas: PubMed, Embase, The Cochrane Library, Google Scholar, Scopus e EBSCO. - Critérios de elegibilidade: Estudos em inglês, que envolviam tratamentos sistêmicos para psoríase pediátrica. - Objetivo: Essa revisão foca no uso de tratamentos sistêmicos para psoríase pediátrica e suas características específicas, analisando as poucas evidências disponíveis na literatura, expandindo as possibilidades de tratamento e guiando dermatologistas na melhor conduta para psoríase resistente, em Pediatria.	- Número de estudos incluídos: não informado. - Número de participantes: não informado.	Crianças com psoríase.	- Intervenção: *Fototerapia; *Medicamentos sistêmicos sintéticos: ciclosporina 1.5 a 5 mg/kg/dia; ésteres de ácido fumárico menor ou igual a 720 mg/dia; metotrexato 0.2 to 0.7mg/kg/semana; retinoides menor ou igual a 0.5 a 1 mg/kg/dia); *Medicamentos 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 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 para adultos) na semana 0 e 4 e depois, a cada 12 semanas; - Tempo de uso: não relatado. - Tempo de seguimento pós tratamento: Tempo de seguimento pós-tratamento não relatado.	-Remissão completa; -Redução de pelo 75% na gravidade da doença;	*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 anos, com boa resposta em 25-34 tratamentos. *Medicamentos sistêmicos sintéticos: Uso desse tipo de medicamentos para crianças, devido aos efeitos adversos, é restrito a psoríase resistente, doença grave ou difusa ou presença de PsA juvenil. Recente estudo retrospectivo francês, com 154 crianças com psoríase moderada a grave, mostrou que acitretina era a terapia mais usada (54,4%) e usada como primeira linha (76,6%). Esse estudo considerou Metotrexato e CsA como primeiras linhas também. *Medicamentos biológicos: Evidências que justificam 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.	Não relatadas.

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis, 2015	- Meta-análise e revisão sistemática - Período da busca: até 5 de janeiro de 2015. - Bases consultadas: Embase, Medline, Medline in process e The Cochrane Library. - Critérios de elegibilidade: ECRs publicados que investigassem tratamentos em doses comumente usadas de acitretina, adalimumabe, apremilaste, CSA, etanercepte, éster de ácido fumárico, infliximabe, MTX, secuquinumabe ou ustequinumabe. A comparação deveria ser feita com placebo, outro tratamento ativo incluído ou a combinação de dois tratamentos incluídos. Os dados deveriam estar disponíveis por um período de tratamento de pelo menos 24 semanas. A população de pacientes era composta de adultos que sofriam de psoríase tipo placa de moderada a grave. Os estudos tiveram que relatar pelo menos um resultado de eficácia ou segurança para o tratamento a longo prazo. Não foram aplicadas restrições de idioma. - 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	- 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). - Número de participantes: 11279 (variando de 48 a 1306).	- Adultos com psoríase tipo placa de moderada a grave.	- Intervenção: adalimumabe (40 a 80 mg), apremilaste (30 mg), etanercepte (50 mg), infliximabe 5 mg/Kg, secuquinumabe (150 a 300 mg), ustequinumabe (45 a 90 mg). - Controle: placebo e tratamento ativo (isolado ou combinado com outro tratamento). - Tempo de tratamento: mínimo de 24 semanas. - Tempo de seguimento: a duração dos estudos não foi relatada.	- 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. - Segurança: o uso de medicamentos biológicos aumentou o risco de reativação de tuberculose. As taxas de SAE, infecções graves, linfoma e insuficiência cardíaca congestiva não foram significativamente diferentes.	- Com relação ao PASI 75, os RR combinados para infliximabe (13,07, IC 95% 8,60-19,87), secuquinumabe (11,97, IC 95% 8,83-16,23), ustequinumabe (11,39, IC 95% 8,94- 14,51), adalimumabe (8,92, IC 95% 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 medicamentos biológicos e apremilaste em comparação com placebo. - 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. - Os estudos comparativos mostraram uma eficácia superior de secuquinumabe e infliximabe em relação a etanercepte e de infliximabe em relação ao metotrexato. - 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.	- 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). - 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 medicamentos 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. - São necessários estudos mais longos para permitir comparações de eficácia e segurança com maior validade.

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials, 2014.	- Meta-análise - Período da busca: de primeiro de janeiro de 2009 até 18 de outubro de 2012. - Bases consultadas: German S3-psoriasis guidelines, Medline, Medline in Process, Embase e The Cochrane Library. - Critérios de elegibilidade: foram incluídos todos os ECRs totalmente publicados investigando a eficácia de MTX, CSA, retinoides, ésteres de ácido fumárico, infliximabe, adalimumabe, alefacepte ou ustekinumabe 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 restrita ao inglês e ao alemão - Objetivo: atualizar e estender nossa revisão anterior sobre a eficácia e tolerabilidade comparativa de tratamentos sistêmicos com medicamentos sintéticos e com medicamentos biológicos para a psoríase em placas de moderada a grave por meio de uma meta-análise direta e indireta.	- Número de estudos incluídos: 48 ECRs. - Número de participantes: 16696.	- Adultos com psoríase em placas de moderada a grave.	- Intervenção: MTX (2,5 a 25 mg), CSA (2 a 5 mg/Kg), retinoides, ésteres de ácido fumárico (30 mg), infliximabe (3 e 5 mg/Kg), adalimumabe (40 ou 80 mg), etanercepte (25 ou 50 mg), alefacepte (0,025 mg/Kg a 15 mg) e/ou ustekinumabe (45, 63 ou 90 mg). - Controle: placebo - Tempo de tratamento: não relatado. - Tempo de seguimento: a duração dos estudos variou de 12 a 96 semanas.	- Eficácia: o desfecho primário foi a proporção de participantes do estudo atingindo PASI ≥ 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. - Segurança: não houve diferenças significativas quanto a eventos adversos e taxas de retirada entre etanercepte e ustekinumabe, ustekinumabe e placebo, infliximabe e placebo, infliximabe e MTX, adalimumabe e placebo, adalimumabe e MTX. Os pacientes que receberam CSA foram menos propensos a experimentar um evento adverso do que os pacientes que receberam etretinato, e tiveram menor probabilidade de serem retirados do estudo em comparação com aqueles tomando MTX. Os eventos adversos ocorreram mais frequentemente em pacientes que receberam MTX versus placebo em um estudo. As taxas de eventos adversos e retiradas não diferiram entre ésteres de ácido fumárico e MTX. As retiradas ocorreram mais frequentemente em pacientes que receberam acitretina versus etanercepte. O número total de eventos adversos ou números de pacientes com pelo menos um evento adverso usando alefacepte não foi relatado. As taxas de retiradas tendem a ser mais baixas nos pacientes que receberam alefacepte do que nos controles.	- A evidência qualitativa e quantitativa é muito mais forte para intervenções com medicamentos biológicos do que para outros tratamentos, mais antigos. - Em ensaios controlados por placebo, infliximabe foi o mais eficaz (RD 76%, 95% intervalo de confiança 73%-79%). Adalimumabe (RD 61%, IC 95% 56%-67%) e ustekinumabe 45 mg (RD 63%, 95% IC 59%-66%) e 90 mg (RD 67%, IC 95% 60%-74%) tiveram efeito semelhante eficácia. Estes medicamentos biológicos são mais eficazes do que etanercepte e todos os tratamentos convencionais. - Ensaios comparativos indicam a superioridade do adalimumabe e infliximabe sobre metotrexato (MTX), a superioridade do ustekinumabe sobre etanercepte, a superioridade não significativa da ciclosporina sobre o MTX e a eficácia dose-dependente de etanercepte e ustekinumabe. - O ácido fumárico é tão eficaz quanto o MTX. - A segurança dos tratamentos não pôde ser combinada devido à falta de padronização nos relatos dos estudos.	- 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. - Devido a limitar esta revisão a ensaios publicados em inglês e alemão, evidências relevantes podem ter sido perdidas.

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
Comparative efficacy of biological treatments for moderateto-severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response, 2015.	- Meta-análise - Período da busca: não relatado. - Bases consultadas: foi realizada uma revisão sistemática da literatura. - 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 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 US Food and Drug Administration (FDA) ou European Medicines Agency (EMA). A qualidade de cada estudo foi avaliada usando a escala de Jadad. - Objetivo: revisar a eficácia comparativa a curto prazo de tratamentos com medicamentos biológicos aprovados para a psoríase moderada a grave por uma meta-análise em rede que inclui ajuste para taxas de resposta de braço de referência, de acordo com as recomendações publicadas feitas pelo DSU de NICE.	- Número de estudos incluídos: 15 ECRs de alta qualidade, sendo que 14 foram controlados por placebo e um comparou diretamente o ustequinumabe com etanercepte. - Número de participantes: 7388.	- Pessoas com psoríase de moderada a grave.	- Intervenção: adalimumabe (40 mg), etanercepte (25 a 50 mg), infliximabe 5 mg/Kg, ustequinumabe (45 a 90 mg). - Controle: placebo. - Tempo de tratamento: não relatado. - Tempo de seguimento: o período de acompanhamento variou de 10 a 16 semanas.	- Eficácia: PASI 50, PASI 75 E PASI 90. - Segurança: não foram relatados efeitos adversos.	- Todas as terapias com medicamentos biológicos foram significativamente mais efetivas do que o placebo. - 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. - Infliximabe apresentou a resposta PASI 75 mais alta. O adalimumabe e ambas as doses de ustequinumabe apresentaram respostas superiores de PASI 75 do que ambas as doses de etanercepte. Não houve diferenças significativas entre adalimumabe e ustequinumabe 45 mg (RR 0,98, IC 95% 0,83-1,13), adalimumabe e ustequinumabe 90 mg (RR 0,91, IC 95% 0,78-1,04) e ambas as doses de ustequinumabe (RR 0,93, IC 95% 0,85-1,01).	- 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.

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
Risk of Serious Infections in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis, 2016.	- Meta-análise e revisão sistemática - Período da busca: até 29 de setembro de 2015. - Bases consultadas: PubMed, Medline, Embase e base de dados Cochrane. - 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, ustekinumabe e secuquinumabe. O braço de comparação poderia consistir de qualquer um dos medicamentos biológicos listados, placebo ou intervenções sistêmicas com medicamentos sintéticos. Somente os estudos prospectivos foram considerados. Para estudos observacionais, apenas estudos que apresentaram estimativas ajustadas foram elegíveis. - Objetivo: rever ECRs e estudos prospectivos de coorte para avaliar o risco de infecção grave envolvendo os medicamentos biológicos atualmente registrados para o tratamento de psoríase, tanto em relação a placebo, terapias sistêmicas com medicamentos sintéticos e, quando possível, comparados uns com os outros, com base nos dados atualmente disponíveis.	- Número de estudos incluídos: 33 estudos, sendo uma coorte e os demais ECRs. - Número de participantes: 18352 (13359 participantes dos ECRs e 4993 da coorte).	- 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 medicamento biológico foram consideradas em diferentes estratos se os dados estivessem disponíveis.	- Intervenção: etanercepte, infliximabe, adalimumabe, ustekinumabe, secuquinumabe. - Controle: placebo, medicamento sintético ou outro medicamento biológico. - Tempo de tratamento: não relatado. - 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.	- 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. - Segurança: nos ECRs, nenhum dos medicamentos biológicos 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).	- Em adultos, dados de ECRs de baixa a muito baixa qualidade não mostraram diferença significativa entre qualquer medicamento biológico 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). - Nenhuma diferença significativa foi encontrada em qualquer uma das outras comparações com base em dados de ECRs com pouco poder. - 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. - Nenhuma associação entre medicamentos biológicos e infecções graves em pacientes elegíveis para os ECRs foi detectada.	- 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. - 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 medicamentos biológicos quanto entre terapias sistêmicas com medicamentos sintéticos.

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
Safety of conventional systemic therapies for psoriasis on reproductive potential and outcomes, 2015.	- Artigo de revisão - Período da busca: não relatado. - Bases consultadas: MEDLINE e The Cochrane Library. - Critérios de elegibilidade: estudos obtidos pela pesquisa com os termos (metotrexato OU ciclosporina OU acitretina OU fumaderm OU ésteres de ácido fumárico) E (gravidez ou lactação OU malformação congênita OU fertilidade masculina OU teratogenicidade masculina). - Objetivo: revisar a evidência do impacto das terapias sistêmicas comumente usadas para tratamento de psoríase quanto aos desfechos relacionados com gravidez, lactação, fertilidade masculina e mutagenicidade.	- Número de estudos incluídos: não relatado. Foram incluídos estudos de casos, coortes, estudos com modelos animais e relatos de caso. - Número de participantes: não relatado.	- Mulheres gestantes ou lactantes, homens em idade fértil.	- Intervenção: ciclosporina, ésteres de ácido fumárico, metotrexato, acitretina. - Controle: não relatado. - Tempo de tratamento: não relatado. - Tempo de seguimento: não relatado.	- Eficácia: perfil de segurança. - 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 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. 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 envolvendo alta dose de 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 gravídez 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. Acitretina: dismorfias craniofaciais, malformações do quadril, meningomielocoele, meningoencefalocoele, sinostose múltipla e anormalidades dos membros. A acitretina é altamente teratogênica quando tomada em qualquer dose, antes e durante a gravidez. Há poucas evidências sobre a segurança da acitretina durante a amamentação e, portanto, deve ser contraindicado. Em 28 homens tratados com 30-50 mg/dia de acitretina, não houve alterações nos parâmetros ou na morfologia dos espermatozoides. Com base em evidências conhecidas atuais, é segura para homens desejando conceber.	- 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. - 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. - Em termos de efeitos sobre a fertilidade masculina e a teratogenicidade paterna, não há boas evidências para favorecer um tratamento em relação a outro. A recomendação de cessação de metotrexato três meses antes da concepção parece segura, mas é baseada no prazo de espermatogênese em vez de evidência. Não há sugestão de que nenhum dos tratamentos seja teratogênico pela exposição paterna.	- 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. - A maioria dos dados e conhecimentos que envolvem o uso da ciclosporina na gravidez é oriunda da literatura de transplante.

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
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.	- Revisão sistemática e meta-análise. - Período da busca: até 15 de julho de 2017. - 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. Gray literature também foi avaliada à procura de estudos que preenchessem os critérios. - Critérios de elegibilidade: ECRs controlados por placebo de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave tratados com medicamentos biológicos direcionados para IL-12/23, IL-17 e IL-23 em comparação com placebo, com resultados relatados em 12–16 semanas. - 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.	- Número de estudos incluídos: 24 ECRs (6 ECRs c/ ustekinumabe, 4 c/ secuquinumabe, 3 c/ ixekizumabe, 5 c/ brodalumabe, 3 c/ guselcumabe e 3 c/ tildraquizumabe). - Número de participantes: -	- Pacientes >18 anos com psoríase em placas moderada a grave.	- Intervenção: ustekinumabe, secuquinumabe, ixekizumabe, brodalumabe, guselcumabe e tildraquizumabe. - Controle: placebo. - Tempo de estudo: 12 - 16 semanas.	- 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. - 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.	- Ustekinumabe: 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 tratamento devido à toxicidade em ambas as doses em comparação com o placebo. Eventos adversos graves não foram significativos em ambos os grupos de tratamento em comparação com placebo. Para 45 mg, o número de EAs foi ligeiramente superior ao placebo, com RR de 1,12 (IC 95% 1,03–1,21, p =0,10), mas não houve diferença na incidência de EAs entre 90mg e placebo (RR 1,02, IC 95% 0,93–1,12, p =0,63). - Secukinumabe: RR comparado a placebo p/ atingir PASI-75 foi de 15,36 (IC95% 10,76–21,94, p < 0,00001) 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% 16,05–42,3, 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 tratamento 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=0,006), respectivamente.	- Nenhuma conclusão além de 16 semanas pôde ser feita em relação à eficácia e segurança dos agentes do estudo nessa análise. - 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. - Os custos dos medicamentos não foram avaliados. - Resultados na artrite psoriática não foram incluídos na análise.

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						- Ixequizumabe: 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<0,00001) na dose 80mg a cada 4 semanas e 20,41 (9IC5% 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) para dose a cada 4 semanas e 63,78 (IC95% 15,21–267,49, p <0,00001) para dose a cada 2 semanas. O número abandono de tratamento devido à toxicidade foi ligeiramente maior em ambos os grupos de tratamento 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. - Brodalumabe: 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 brodalumabe 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. - Tildraquizumabe: RR p/ atingir PASI-75 foi de 11,02 (IC95% 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 tildraquizumabe 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. - Guselcumabe: 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).	

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
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.	- Revisão sistemática e meta-análise. - Período da busca: até 31 de março de 2016. - Bases consultadas: Cochrane Library, MEDLINE e Embase, U.S. Food and Drug Administration, European Medicines Agency, companhias farmacêuticas, plataformas de pesquisa online, registros de estudos online e referências dos estudos incluídos. - Critérios de elegibilidade: ECRs relatando eventos adversos em adultos com psoríase em placas que receberam pelo menos uma dose de medicamento biológico, medicamento sintético ou placebo. - Objetivo: avaliar o risco de eventos adversos cardiovasculares maiores em pacientes adultos com psoríase em placas que são expostos a medicamentos biológicos.	- Número de estudos incluídos: 38 ECRs. - Número de participantes: 18024.	- 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.	- Comparações: adalimumabe; etanercepte; ixequizumabe; infliximabe; secuquinumabe; ustequinumabe; metotrexato; placebo. - Tempo de estudo: 10 - 30 semanas.	- Primários: eventos adversos cardiovasculares maiores: IAM, acidente cerebrovascular (acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico) ou morte cardiovascular.	- Nenhum EA cardiovascular maior foi observado em 29 estudos, enquanto que 9 ECRs relataram que 10 pacientes experimentaram algum evento. - Não houve diferença significativa no risco de eventos associados ao uso de medicamentos biológicos em geral (OR 1, 45, IC 95% 0, 34–6, 24, $p=0.62$, $I^2=8\%$); inibidores do fator de necrose tumoral-α (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) (OR 0, 67, IC 95% 0, 10-4, 63, $p=0.69$); agentes anti-IL-17A (secuquinumabe e ixequizumabe) (OR 1, 00, IC 95% 0, 09-11, 09, $p=1.0$) ou ustequinumabe (OR 4 48, IC 95% 0, 24-84, 77, $p=0.32$). - Comparando ustequinumabe 45 mg vs. 90 mg e secuquinumabe 150 mg vs. 300 mg, as ORs sugerem que não houve diferenças significativas no risco de eventos (OR 1, 00, IC 95% 0, 06-16, 03, $P = 1, 00$ em 4 estudos com ustequinumabe e OR 0, 13, IC 95% 0, 01–1, 30, $P = 0, 08$ em 5 estudos c/ secuquinumabe).	- 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. - A maioria dos estudos tem um tamanho de amostra relativamente pequeno e uma curta duração da fase de tratamento. - 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.

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta- Analysis, 2017.	- Revisão sistemática e meta-análise em rede. - Período da busca: não especificado. - Bases consultadas: MEDLINE, PubMed, Embase e Cochrane. - Critérios de elegibilidade: ECRs sobre medicamentos biológicos registrados para psoríase de pele comparando medicamentos biológicos com outros medicamentos biológicos, com metotrexato ou com placebo. - Objetivo: avaliar a eficácia e tolerabilidade de medicamentos biológicos registrados para psoríase de pele - adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe, ustequinumabe e ixequizumabe - comparados entre si e também com metotrexato ou placebo.	- Número de estudos incluídos: 41 ECRs. - Número de participantes: 20561.	- Pacientes com psoríase em placa moderada a grave. - 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”. - Todos os estudos incluíram pacientes com uso prévio de medicamentos sintéticos. Apenas 12 de 41 (29%) estudos excluíram pacientes com uso prévio de medicamento biológico.	- 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 medicamentos biológicos foram limitadas a ixequizumabe, ustequinumabe ou secuquinumabe vs. etanercepte e ustequinumabe vs. secuquinumabe. Houve também comparações diretas entre metotrexato e adalimumabe ou infliximabe. - Tempo de estudo: até 16 semanas.	- Eficácia: Clear/nearly clear (atividade residual mínima/PASI > 90/0 ou 1 no PGA) e mudança no índice de qualidade de vida dermatológico (DLQI). - Tolerabilidade: abandono devido a efeito adverso.	- Todos medicamentos biológicos e o metotrexato tiveram maior probabilidade de clear/nearly clear, PASI 75 e mudança no DLQI comparados com placebo em 12-16 semanas. Em termos de clear/nearly clear e PASI 75, ixequizumabe teve melhores resultados (SUCRA 99.4) e placebo piores (SUCRA 0,0). Secuquinumabe 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 clear/nearly clear c/ ixequizumabe comparado com secuquinumabe, ou 259 (IC95% 155,341) pessoas a mais, a cada mil, com ixequizumabe comparado com ustequinumabe. Ou seja, NNT de 4 (IC95% 3,7) para a comparação ixequizumabe-ustequinumabe. - Houve significativamente maior chance de abandono devido a EAs sobre infliximabe ou ixequizumabe comparado com placebo. Comparado com etanercepte, infliximabe foi associado a maior chance de abandono devido a EAs. Ixequizumabe foi associado com maiores chances de abandono comparado com adalimumabe, ustequinumabe, e secuquinumabe. Ustequinumabe teve melhores resultados (SUCRA 82.3) e infliximabe piores (SUCRA 3.5). - Três grupos de tratamentos foram identificados com relação à eficácia avaliada por clear/nearly clear e mudança no DLQI em conjunto. Adalimumabe, infliximabe, ixequizumabe, secuquinumabe, e ustequinumabe tiveram resultados similares em relação a esses parâmetros. Etanercepte 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. Adalimumabe, secuquinumabe, e ustequinumabe formaram um grupo, com alta eficácia e tolerabilidade. Infliximabe e ixequizumabe formaram outro grupo, caracterizado por alta eficácia com pouca tolerabilidade. Etanercepte, 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. - Foi feita análise de subgrupo com estudos comparando apenas doses registradas em bula de medicamentos biológicos. Os rankings relativos foram os mesmos da análise principal para os resultados de eficácia. Para os resultados de abandono, etanercepte foi melhor (SUCRA 77.8) e metotrexato pior (SUCRA 6.7).	- 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. - A generalização é limitada às populações incluídas nos ECRs. Estas populações podem ser significativamente diferentes dos pacientes tratados na prática clínica cotidiana. - Pode haver efeitos importantes dependentes da dose na eficácia e segurança, o que não foi analisado. - O risco de viés entre os estudos variou de baixo a alto. - Foram encontradas algumas inconsistências.

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
Efficacy of Systemic Treatments of Psoriasis on Pruritus: A Systemic Literature Review and Meta-Analysis, 2018.	- Revisão sistemática e meta-análise. - Período da busca: Janeiro de 1990 a Setembro de 2016. - Bases consultadas: PubMed e Trip Database. - Critérios de elegibilidade: não especificados. - Objetivo: avaliar o efeito dos tratamentos sistêmicos de psoríase na coceira psoriática.	- Número de estudos incluídos: 35 na revisão, 13 na meta-análise. - Número de participantes: -	- Pacientes com psoríase crônica moderada a grave (com envolvimento 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.	- Intervenção: fototerapia com UVB, inibidores da calcineurina (ciclosporina e voclosporina), medicamentos biológicos (efalizumabe, etanercepte, infliximabe, adalimumabe, secukinumabe, ixekizumabe, e brodalumabe) e pequenas moléculas (apremilaste, tofacitinibe, e baricitinibe). - Tempo de estudo: 12 semanas.	- Medida da coceira por meio de escores de prurido - Itch VAS (0-10), Itch NRS (0-10) e ISS (0-10).	- Anti-IL-17, inibidores JAK, adalimumabe e apremilaste mostraram ser efetivos na redução da prurido decorrente da psoríase com magnitudes de efeito variáveis. - 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). - 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). - Meta-análise comparando o efeito de apremilaste vs. placebo (3 estudos): mean difference -2,18 (IC95% -2,46 a -1,90; I²=35%; p<0,00001). - 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).	- 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. - Alguns dos estudos tinham tamanhos amostrais relativamente pequenos. - Vários estudos incluídos na revisão sistemática não eram controlados e, portanto, apresentaram risco de viés.

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
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.	- Revisão sistemática e meta-análise. - Período da busca: até 28 de setembro de 2017. - Bases consultadas: PubMed, Web of Science, Embase e Cochrane. - Critérios de elegibilidade: ECRs duplo-cegos e controlados por placebo comparando Secuquinumabe, Brodalumabe, Ixequizumabe, Ustequinumabe, Guselcumabe, e Tildraquizumabe. Foram incluídos somente estudos em língua inglesa. - Objetivo: avaliar a eficácia e segurança a curto prazo (12-16 semanas) do uso de medicamentos biológicos com alvos IL-17 e IL-23 no tto de psoríase em placa moderada a grave.	- Número de estudos incluídos: 25 na revisão, 21 na meta-análise. - Número de participantes: 14.935 (11.100 com tratamento com medicamento biológico e 3.835 com placebo).	- Pacientes com diagnóstico de psoríase em placa moderada a grave.	- Intervenções: Secuquinumabe, Brodalumabe, Ixequizumabe, Ustequinumabe, Guselcumabe, e Tildraquizumabe. - Tempo de estudo: 12-16 semanas.	- 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). - Segurança: EAs, EAs graves.	- Ixequizumabe (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 Ustequinumabe e Secuquinumabe. - Quanto ao perfil de segurança, Tildtakizumabe (200 mg, q4w) foi o mais seguro (RR 0.88, 95% CI 0,78–0,99, p=0,04), enquanto Ixequizumabe (160mg wk0+80mg q2w) mostrou o maior risco p/ 1 ou mais EAs (RR 1,26, 95% CI 1,15–1,38, p < 0,00001). Entretanto, não houve diferença significativa entre os dois medicamentos biológicos considerando 1 ou mais EAs graves. - Comparando com os medicamentos biológicos que têm como alvo IL-23, o efeito agregado favoreceu os medicamentos biológicos que têm como alvo IL-17 em termos de PASI 75 (PASI 75: RR 17,28, 95% CI 14,51–20,58, P < 0,00001) e PASI 90 (RR 37,19, 95% CI 26,91–51,41, p < 0,00001). - A taxa de EAs em geral foi significativamente maior (P < 0,00001) entre os medicamentos 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 medicamentos biológicos com alvo em IL-17 ou IL-23. - A meta-análise mostra que ixequizumabe é o tratamento a curto prazo mais efetivo, mas também é a escolha terapêutica de maior risco entre os medicamentos biológicos incluídos no estudo, enquanto Tildtakizumabe se mostrou a melhor alternativa em relação à segurança. Além disso, medicamentos 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.	- A meta-análise limitou-se aos desfechos primários. - Uso de pontos diferentes no tempo (12 ou 16 semanas) com medicamentos biológicos diferentes. Outros estudos de longo prazo são necessários para confirmar a eficácia a longo prazo e a segurança desses medicamentos.

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
Anti-TNF agents for paediatric psoriasis (Review), 2015.	- Revisão sistemática e meta-análise. - Período da busca: até julho de 2015. - 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 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. - 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. - Objetivo: avaliar a eficácia e segurança de agentes anti-TNF no tto de psoríase pediátrica.	- Número de estudos incluídos: 1. - Número de participantes: 211.	- Idade média dos pacientes: 13 anos.	- Intervenção: etanercepte (dose de 0,8 a 50 mg por quilograma de peso corporal). - Controle: placebo. - Tempo de seguimento: 48 semanas.	- 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. - Secundários: proporção de pacientes atingindo PASI 50 e PGA (Physician's Global Assessment).	- Na semana 12, 57% versus 11% que receberam etanercepte 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 etanercepte 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). - A melhoria da pontuação inicial do CDLQI na semana 12 foi melhor no grupo etanercepte 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). - 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. - 13% dos pacientes do grupo placebo e 53% no grupo etanercepte tiveram PGA clear or almost clear (RR 3,96, IC95% 2,36 a 6,66; evidência de alta qualidade) na semana 12.	- Alto risco de viés de publicação, já que foi incluído somente um estudo, financiado pela indústria farmacêutica.

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review), 2017.	- Revisão sistemática e meta-análise em rede. - Período da busca: até dezembro de 2016. - Bases consultadas: CENTRAL, MEDLINE, Embase, e LILACS. Também foram pesquisados 5 registros de ensaios clínicos e relatórios da FDA e European Medicines Agency. Foram cheçadas as referências dos estudos incluídos e excluídos, bancos de dados de Cias farmacêuticas e relatórios de eventos de dermatologia. - Critérios de elegibilidade: ECRs de tratamentos sistêmicos e com medicamentos biológicos de adultos com psoríase em placas moderada a grave ou artrite psoriática com psoríase moderada a grave acometendo pele, em comparação com placebo ou outro agente ativo. - Objetivo: comparar a eficácia e segurança de agentes sistêmicos convencionais, pequenas moléculas, anti-TNF alfa, anti-IL12 / 23, anti-IL17, anti-IL23 e outros medicamentos biológicos no tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave, apresentando esses tratamentos de acordo com a sua eficácia e segurança.	- Número de estudos incluídos: 109. - Número de participantes: 39 882.	- 68% homens. - Média geral de idade 44 anos. - Escore médio geral do PASI no início do estudo de 20 (variando de 9,5 a 39).	- Comparações: agentes sistêmicos convencionais (acitretina, ciclosporina, ésteres de ácido fumárico, metotrexato), pequenas moléculas (apremilaste, tofacitinibe, ponesimode), anti-TNF alfa (etanercepte, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe), anti-IL12 / 23 (ustequinumabe), anti-IL17 (secuquinumabe, ixequizumabe, brodalumabe), anti-IL23 (guselcumabe, tildraquizumabe) e outros medicamentos biológicos (alefepte, itolizumabe). - A maioria dos estudos foi controlada por placebo (67%), 23% foram head-to-head, e 10% de vários braços, tanto com comparador ativo quanto placebo. - Tempo de estudo: 12-16 semanas.	- Eficácia: PASI 90, PASI 75 e Physician Global Assessment (PGA) 0/1. - Segurança: EAs graves.	- Todas as intervenções (agentes sistêmicos convencionais, pequenas moléculas e tratamentos com medicamentos biológicos) foram mais eficazes do que placebo p/ atingir PASI 90. Os medicamentos biológicos anti-IL17, anti-IL12 / 23, anti-IL23 e anti-TNF alfa foram mais eficazes que as pequenas moléculas e os agentes sistêmicos convencionais. Pequenas moléculas foram associadas a uma maior chance de atingir o PASI 90 em comparação aos agentes sistêmicos convencionais. - A nível de fármaco, em termos de atingir o PASI 90, todos os agentes anti-IL17 e guselcumabe foram mais eficazes do que os agentes anti-TNF alfa infliximabe, adalimumabe e etanercepte, mas não certolizumabe. O ustequinumabe foi superior ao etanercepte. Tofacitinibe foi significativamente superior ao metotrexato. - Ixequizumabe, secucinumabe, brodalumabe, guselcumabe, certolizumabe e ustequinumabe superaram outros medicamentos quando comparados ao placebo em termos de atingir o índice PASI 90: o mais eficaz foi o ixequizumabe (RR 32,45, IC95% 23,61 para 44,60; SUCRA = 94,3; evidência de alta certeza), seguido por secuquinumabe (RR 26,55, IC 95% 20,32 a 34,69; SUCRA = 86,5; evidência de alta certeza), brodalumabe (RR 25,45, IC95% 18,74 a 34,57; SUCRA = 84,3; evidência de certeza moderada), guselcumabe (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 ustecinumabe (RR 19,91, IC 95% 15,11 a 26,23; SUCRA = 72,6; evidência de alta certeza).	- Maioria dos estudos (48/109) com alto risco de viés; 38 com risco incerto. - Evidências limitadas à terapia de indução (12-16 sem), não fornecendo evidências suficientes para criar um perfil de risco confiável dos tratamentos. - Poucos estudos encontrados p/ algumas das intervenções. - A generalização fica limitada às populações incluídas nos estudos. Estas populações podem ser diferentes dos pacientes tratados na prática clínica.

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
						-Não houve diferença significativa entre todas as intervenções e placebo em relação ao risco de EAs graves: o ranking relativo sugeriu que metotrexato estava associado ao melhor perfil de segurança em relação a todos os EAs graves (RR 0,23; IC95% 0,05 a 0,99; SUCRA = 90,7; evidência de certeza moderada), seguido por ciclosporina (RR 0,23, IC 95% 0,01 a 5,10; SUCRA = 78,2; evidência muito baixa certeza), certolizumabe (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), alefacepte (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. - 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 ustecinumabe, infliximabe e certolizumabe pareceram ter o melhor equilíbrio entre eficácia e aceitabilidade. -E m relação aos outros resultados de eficácia, PASI 75 e Physician Global Assessment (PGA) 0/1, os resultados foram muito semelhantes aos resultados do PASI 90.	

Título do artigo/ ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
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.	- Revisão sistemática e meta-análise em rede. - Período da busca: - - Bases consultadas: - - Critérios de elegibilidade: estudos em língua inglesa, randomizados, controlados por placebo ou head-to-head de infliximabe, etanercepte, adalimumabe, ustekinumabe ou secuquinumabe como monoterapia para o tratamento da psoríase em placas em pacientes adultos. - Objetivo: avaliar as evidências diretas e indiretas p/ eficácia e segurança a curto-prazo de novos medicamentos biológicos que têm como alvo IL-23/Th17 em comparação com anti-TNF-α para o tratamento de psoríase em placa moderada a grave.	- Número de estudos incluídos: 27. - Número de participantes: 10.629 (6.540 para medicamentos biológicos; 4.089 para outros tratamentos).	- 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 psoriática foi diagnosticada em 27,3% dos casos (14% a 78%). - Os ensaios incluíram 67% (54%-79%) participantes do sexo masculino com uma idade média de 45 anos (35-51).	- Comparações: infliximabe, secuquinumabe, ustekinumabe, adalimumabe, etanercepte; placebo. - Tempo de estudo: 10-16 semanas.	- 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). - 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.	- Infliximabe (OR: 118,89; IC95%: 60,91-232,04) e secuquinumabe (OR: 87,07; IC 95%: 55,01-137,82) são o tratamento de curto prazo mais efetivo, mas são os medicamentos biológicos com maior probabilidade de produzir qualquer evento adverso (EA) ou EA infeccioso, respectivamente. Ustekinumabe, 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.	- Estudo limitado aos efeitos do tratamento no PASI 75 e PASI 90, objetivos primários dos estudos. - A resposta ao tratamento em curtos períodos de tempo pode não ser representativa dos efeitos a longo prazo e do perfil de efeitos colaterais. - Inconsistências em algumas comparações. - Viés de publicação em alguns estudos. - A meta-análise inclui apenas os medicamentos biológicos registrados atualmente. Medicamentos biológicos que estão pendentes de registro não foram incluídos.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Apêndice B – 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
-------------------	------------	------------	-----------------------

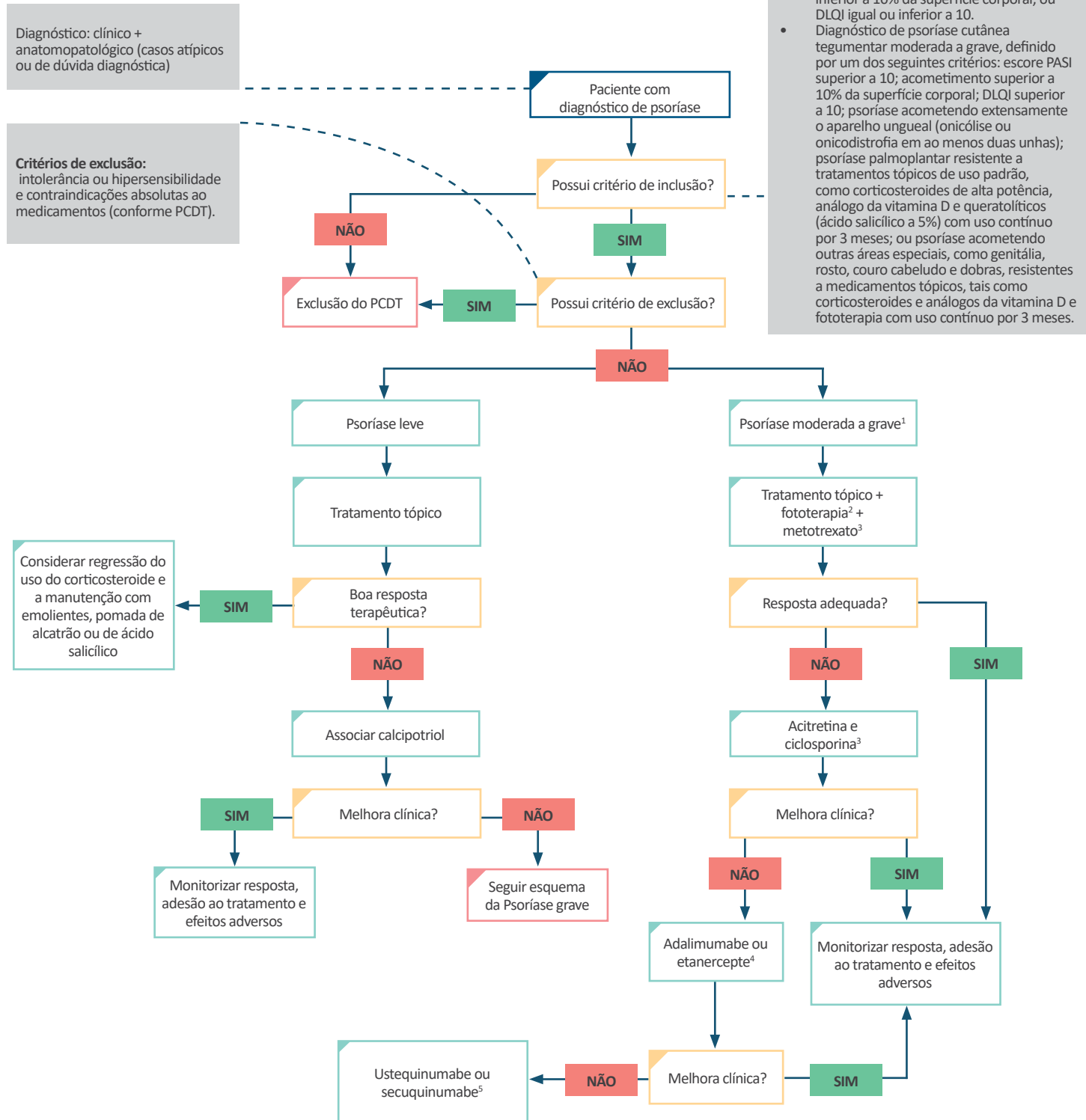
10. Até que ponto seu tratamento dermatológico criou problemas para você na semana que passou?

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

A blurred background image of a medical professional in a white lab coat. The person is holding a pen in their right hand and a small, dark, rectangular device in their left hand. They are standing at a desk. On the desk, there is a clipboard with a white sheet of paper, a stethoscope, and a brown glass pill bottle. The word "ANEXOS" is overlaid in blue, bold, sans-serif capital letters on the right side of the image.

ANEXOS

Anexo A – Fluxograma de tratamento psoríase



¹ Se Psoríase grave (> 10% da superfície corporal ou PASI > 10), encaminhar para serviço especializado de dermatologia e iniciar fototerapia, se disponível.

² Fototerapia esta indicada nas seguintes situações:

- Radiação UVB de banda estreita: pacientes que não toleram medicamento por via oral; pacientes que relatam rápida melhora com exposição solar; pacientes com lesões de espessura fina; pacientes em gestação ou lactação; e pacientes pediátricos.

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

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

⁴ Etanercepte está recomendado para população pediátrica;

⁵ Ustekinumabe ou secuquinumabe estão indicados após terapia com

Anexo B – Termo de esclarecimento e responsabilidade

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

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de ácido salicílico, alcatrão mineral, **clobetasol, dexametasona, calcipotriol, acitretina, metotrexato, ciclosporina, adalimumabe, etanercepte, 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, 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, hipertricrose, 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 e secuquinumabe**: reações no local da aplicação da injeção como dor e vermelhidão, tonturas, diarreia, vômitos, enjôos, nasofaringite, dor de cabeça, infecções oportunistas fúngicas e bacterianas do trato respiratório superior, como faringite, rinite, laringite, coceiras, dores musculares e nas articulações;
- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula; acitretina também é contraindicada em casos de alergia à vitamina A e seus derivados.
- alguns medicamentos biológicos aumentam o risco de tuberculose, devendo ser realizada antes do início do tratamento pesquisa de infecção ativa ou de tuberculose latente, para tratamento apropriado;

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento. Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

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

- () ácido salicílico
- () alcatrão mineral
- () clobetasol
- () calcipotriol
- () dexametasona
- () acitretina
- () metotrexato
- () ciclosporina
- () adalimumabe
- () etanercepte
- () secuquinumabe
- () ustequinumabe

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

Nota 1: A fototerapia é compatível com os procedimentos 0303080108 - Fototerapia (por sessão) e 0303080116 - Fototerapia com fotossensibilização (por sessão), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

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

ISBN 978-85-334-2815-7



9 788533 428157

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE DO
MINISTÉRIO DA SAÚDE
WWW.SAÚDE.GOV.BR/BVS

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal