

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PSORÍASE: RECENTES AVANÇOS NA COMPREENSÃO DA DOENÇA E SUA TERAPÊUTICA

Inês Esteves

Orientador: Dr. Manuel Fitas

Lisboa

2013

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Ano Lectivo 2011/2012

PSORÍASE: RECENTES AVANÇOS NA COMPREENSÃO DA DOENÇA E SUA TERAPÊUTICA

Trabalho realizado por Inês Esteves

Orientador: Dr. Manuel Fitas

Inês Filipa Costa Esteves nº 20071454

Contactos:

Telemóvel: 918109177;

e-mail: ines.costa.esteves@gmail.com;

Lisboa

2013

AGRADECIMENTOS

O meu muito obrigado a todos aqueles que contribuíram, directa ou indirectamente, para a realização desta monografia.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Manuel Fitas, pela sua disponibilidade e orientação no decorrer deste trabalho.

À minha grande amiga e colega Vanda Lopes, mestre em multimédia, sempre disponível para me ajudar em tudo o que precisei ao longo deste trabalho.

Aos meus pais, Fernando e Adelaide Esteves, por terem estado sempre a meu lado ao longo destes anos académicos e pela sua inesgotável paciência no decorrer da elaboração desta monografia.

Ao meu namorado, Rui Burquette, pelo apoio, paciência e companhia durante estes meses de trabalho.

Por último, muito obrigado aos meus cães, Simba e Mini, pela sua companhia e amor incondicional.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADN- Ácido desoxirribonucleico
AINES- Anti-inflamatórios não esteróides
AMPc- Monofosfato cíclico de adenosina
AP- Artrite psoriática
APC- Célula apresentadora de antígeno
AR- Artrite reumatóide
DLQI- Índice Dermatológico de Qualidade de Vida
EMA- Agência Europeia do Medicamento
EUA- Estados Unidos da América
FDA- Food and Drug Administration
FR- Factor reumatóide
HLA- Antígeno leucocitário humano
ICAM- Molécula de adesão intercelular
ICC- Insuficiência cardíaca congestiva
IECAs- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IL- Interleucina
IM- Intramuscular
INF- γ - Interferão gama
IV- Intravenosa
LFA- Antígeno associado à função leucocitária
Linfócito Th- Linfócito T helper
MHC- Complexo major de histocompatibilidade
MTX- Metotrexato
NK- Natural killer
PASI- Índice de Extensão e Gravidade da Psoríase
PCR- Proteína C reactiva
PPP- Pustulose palmoplantar
SC- Subcutânea
SNC- Sistema nervoso central
TNF- α - Factor de necrose tumoral alfa
TP- Tuberculose pulmonar
UV- Ultravioleta
VIH-Vírus da Imunodeficiência Humana

ÍNDICE

Lista de siglas e abreviaturas.....	4
Resumo	6
I. Introdução.....	7
II. Etiopatogenia.....	9
II.1 Histopatologia	9
II.2 Imunopatogénese	10
II.3 Predisposição genética	13
II.4 Factores desencadeantes	14
III. Manifestações Clínicas	16
III.1 Psoríase vulgar ou em placas	16
III.2 Psoríase gutata.....	18
III.3 Psoríase inversa ou flexural	18
III.4 Psoríase eritrodérmica	19
III.5 Psoríase pustulosa	20
III.6 Artrite psoriática	21
IV. Diagnóstico/Avaliação Clínica	23
IV.1 Avaliação da gravidade da psoríase	24
V. Terapêutica Clássica	26
V.1 Terapêutica tópica	27
V.1.1 Emolientes e queratolíticos	27
V.1.2 Análogos da vitamina D ₃	28
V.1.3 Retinóides.....	29
V.1.4 Antralina	29
V.1.5 Corticosteróides	30
V.2 Terapêutica sistémica.....	30
V.2.1 Retinóides.....	30
V.2.2 Metotrexato.....	31
V.2.3 Ciclosporina.....	32
V.3 Fototerapia e Fotoquimioterapia	33
V.3.1 Fototerapia com UVB.....	34
V.3.2 Fotoquimioterapia: PUVAterapia.....	34
V.4 Terapêuticas Combinadas	35
VI. Novas Terapêuticas.....	36
VI.1 Inibidores do TNF- α	37
VI.1.1 Adalimumab.....	37
VI.1.2 Etanercept	38
VI.1.3 Infliximab	39
VI.2 Anti-IL-12/23p40	40
VI.2.1 Ustekinumab.....	40
VI.3 Segurança dos agentes biológicos anti-TNF- α e anti-IL-12/23.....	42
VI.4 Moduladores das Células T	44
VI.4.1 Efalizumab.....	44
VI.4.2 Alefacept.....	44
VI.5 Novos Alvos Terapêuticos	45
VII. Conclusão	47
VIII. Referências bibliográficas.....	49

RESUMO

A psoríase é uma doença inflamatória, crónica, imunomediada e citada como uma das dermatoses mais frequentes na prática clínica. Apresenta carácter multifactorial com uma forte componente genética afectando 2 a 3% da população mundial, com envolvimento preferencial cutâneo e articular, muitas vezes associado a comorbilidades importantes. As manifestações clínicas da doença causam um importante impacto na qualidade de vida dos doentes e são o resultado da interacção entre factores genéticos, imunológicos e ambientais. Muitos dos doentes com psoríase apresentam formas graves da doença, não controláveis de modo satisfatório por tratamentos tópicos, além de que as terapêuticas sistémicas convencionais, apesar de eficazes, são responsáveis por efeitos tóxicos que limitam o seu uso continuado. Assim, a necessidade de terapêuticas mais eficazes e seguras associada aos avanços significativos no conhecimento da imunopatogénese da psoríase nos últimos anos, conduziram à pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, denominados agentes biológicos, especificamente direccionados aos mecanismos envolvidos na patogénese da doença.

I. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória, crónica e recorrente que acomete principalmente a pele e as articulações afectando cerca de 2% da população caucasóide, com igual incidência em ambos os sexos ^[1,2,3,4,5,6]. Apresenta maior prevalência nas populações caucasianas (1,5-3%) do que nas populações negras (0,3-0,7%), o que sugere uma influência étnica e geográfica na sua prevalência ^[7].

Pode surgir em qualquer idade, no entanto é uma doença com pico de prevalência bimodal: o primeiro com início entre os 20 e os 30 anos de idade (psoríase tipo I) e o segundo entre os 50 e os 60 (psoríase tipo II), sendo que um aparecimento precoce parece estar relacionado com uma forma de psoríase hereditária e mais severa. Em 75% dos casos a doença tem início antes dos 40 anos e, embora a incidência seja semelhante em ambos os sexos, as mulheres podem ser afectadas mais precocemente que os homens ^[3,8,9].

Trata-se de uma dermatose tipicamente eritematodescamativa, com expressão clinicopatológica característica e de evolução crónica, com períodos de exacerbação imprevisíveis, de intensidade variável, intercalados por épocas de remissão que podem ocorrer de forma espontânea ou induzida pelo tratamento ^[4,5,6].

Certamente não existe um único factor desencadeante mas uma sequência de eventos que culmina na expressão clínica da doença ^[10]. É hoje reconhecida uma predisposição genética para a psoríase sendo que a sua manifestação depende de um estímulo exógeno. São disso exemplos as infecções agudas gerais, vacinações, determinados fármacos, estado imunológico do indivíduo, stress psíquico e factores de stress local como os traumatismos repetidos ^[1,5,6,11].

A etiologia da psoríase não se encontra totalmente esclarecida, no entanto existe um consenso de que as lesões clínicas são o resultado da alteração do normal ciclo de crescimento das células epidérmicas, em que se verifica uma hiperproliferação celular concomitante com processos inflamatórios, em que sobressai o infiltrado denso de leucócitos polimorfonucleares, com característico epidermotropismo ^[1,4,5,6].

Apesar de apresentar diversas expressões clínicas, a lesão cutânea elementar característica da psoríase é a mancha circular, com bordo bem delimitado, cor-de-rosa ou vermelho vivo e escamas brancas, prateadas, espessas e pouco aderentes cuja distribuição corporal tende a ser simétrica e predominante nos cotovelos, joelhos, mãos, unhas, couro cabeludo e região lombo-sagrada ^[1,4,5,6].

O seu aspecto, extensão, evolução e gravidade são muito variáveis e vão desde um único “pit” ungueal a lesões que envolvem toda a superfície corporal associadas a artrite incapacitante ^[1,5].

Recentemente, co-morbilidades como doença cardiovascular, obesidade e síndrome metabólica têm sido associadas à psoríase, que passou então a ser considerada não só uma doença dermatológica, mas uma doença a nível sistémico ^[12]. As condições que no seu conjunto constituem a síndrome metabólica (obesidade, dislipidémia, hipertensão arterial e diabetes *mellitus*) encontram-se fortemente associadas à psoríase, quer pela maior prevalência de factores de risco cardiovasculares nestes doentes, quer pela actividade inflamatória crónica que se verifica na psoríase e está na origem do desenvolvimento da síndrome metabólica ^[13].

A psoríase, apesar de apresentar evolução benigna, é uma doença estigmatizante que causa um enorme impacto na qualidade de vida dos doentes. Interfere nas suas actividades diárias, nas relações sociais e interpessoais, determinando por vezes fenómenos de rejeição social e, conduzindo frequentemente a quadros de disfunção emocional, depressão e até suicídio ^[3,5,14].

Ainda não foi encontrada uma cura para a psoríase, contudo, existem actualmente tratamentos que permitem um eficaz controlo dos sinais e sintomas, levando a uma melhoria significativa da qualidade de vida dos doentes, no entanto a adesão à terapêutica é vista como um dos maiores desafios no tratamento desta patologia ^[5,6].

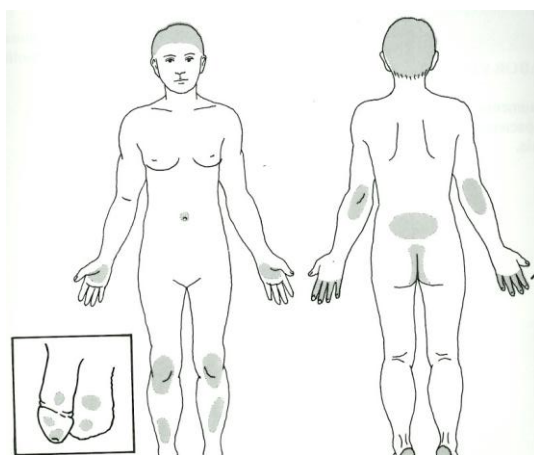


Figura 1 - Distribuição anatômica das lesões psoriáticas ^[2].

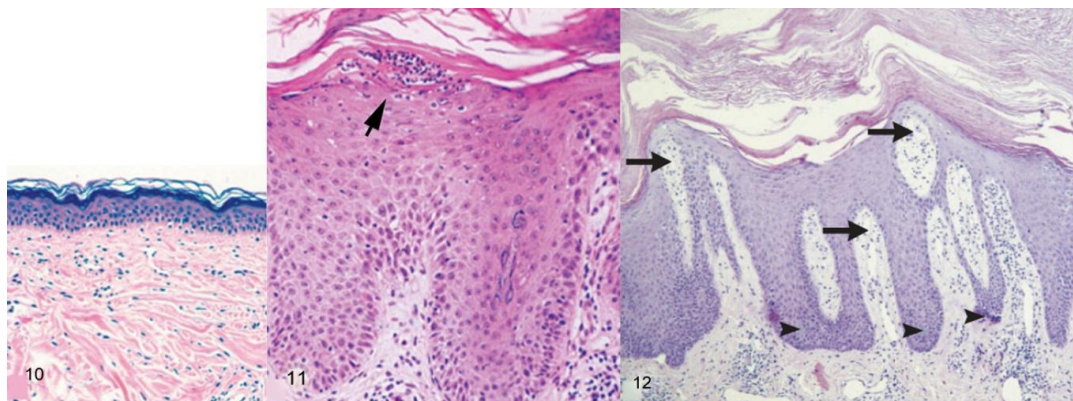
II. ETIOPATOGENIA

A psoríase é uma afecção cutânea inflamatória com predileção pela pele e articulações. É uma doença multifactorial assente em nítida base de determinação genética com envolvimento ambiental simultâneo. Factores genéticos, imunológicos e ambientais interagem entre si até culminar nas manifestações clínicas cutâneas e articulares características da psoríase ^[6,9].

A sua fisiopatologia é complexa e ainda não se encontra totalmente esclarecida, no entanto não existem dúvidas de que as lesões psoriáticas são o resultado das alterações patológicas que ocorrem ao nível dos vários tipos celulares cutâneos ^[7].

Na psoríase ocorre hiperproliferação e diferenciação anormal da epiderme. Verifica-se um aumento do número de queratinócitos em mitose, no entanto o ciclo epidérmico é mais curto levando a queratinização incompleta. Os queratinócitos passam assim a encurtar o seu período de migração e migram da camada basal para a camada córnea em apenas 3 a 5 dias, em vez de 28 a 30 dias, como se observa na pele normal, o que resulta no espessamento e descamação contínua da pele lesada ^[7].

A nível histopatológico, observam-se várias alterações, incluindo: papilomatose proeminente, acentuada interdigitação dermoepidérmica com cones epidérmicos igualmente longos. Os capilares prolongam-se no interior das papilas, ocorre dilatação vascular e infiltração perivascular de linfócitos T, células dendríticas, mastócitos e granulócitos neutrófilos. Posteriormente, à medida que a densidade de infiltrados aumenta, os linfócitos T e os neutrófilos migram para a epiderme onde se acumulam e dão origem aos microabcessos de Munro-Sabouraud. Na epiderme observa-se hiperplasia com acantose (espessamento da camada espinhosa), hiperqueratose (espessamento da camada córnea), paraqueratose (presença de queratinócitos nucleados na camada córnea) e hipogranulose (ausência de camada granulosa) ^[6,7].



Figuras 2, 3 e 4 – Exame histológico. Imagem histológica da pele normal (Fig. 2), em comparação com imagens histológicas de pele com psoríase (Fig. 3 e 4). Na Fig. 3 a seta assinala um aglomerado de granulócitos neutrófilos formando um abcesso de Munro-Sabouraud. Na Fig. 4 observa-se acantose com alongamento das cristas epidérmicas (setas incompletas) e vasos sanguíneos dérmicos dilatados e a alcançar a base da epiderme (setas completas) ^[7].

Até aos anos 90 a pesquisa sobre a etiologia da psoríase concentrou-se nas anomalias na proliferação e diferenciação dos queratinócitos, julgando-se que esta era a base da doença ^[15]. O foco das pesquisas e o melhor entendimento da fisiopatologia da psoríase mudaram de direcção quando se notou melhora de doentes transplantados, diagnosticados com psoríase, após tratamento com ciclosporina, com o objectivo de evitar a rejeição do órgão transplantado ^[9,16]. Devido ao seu efeito imunossupressor e inibidor da proliferação e actividade das células T, observou-se remissão das lesões psoriáticas durante a sua administração, sugerindo o envolvimento das células T no desencadeamento e manutenção da doença. Assim, a hiperproliferação celular, que era aceite como a causa da doença, passou a ser compreendida como resultado do processo inflamatório mediado pelos linfócitos T ^[9,15,17].

Os linfócitos T podem ser subdivididos em linfócitos Th1 e linfócitos Th2, considerando o tipo de citocinas que produzem. Existe, de facto, um aumento de linfócitos T na pele psoriática, nomeadamente linfócitos T CD4+, que secretam citocinas do tipo TH1, particularmente INF- γ , TNF- α e IL-12 ^[6].

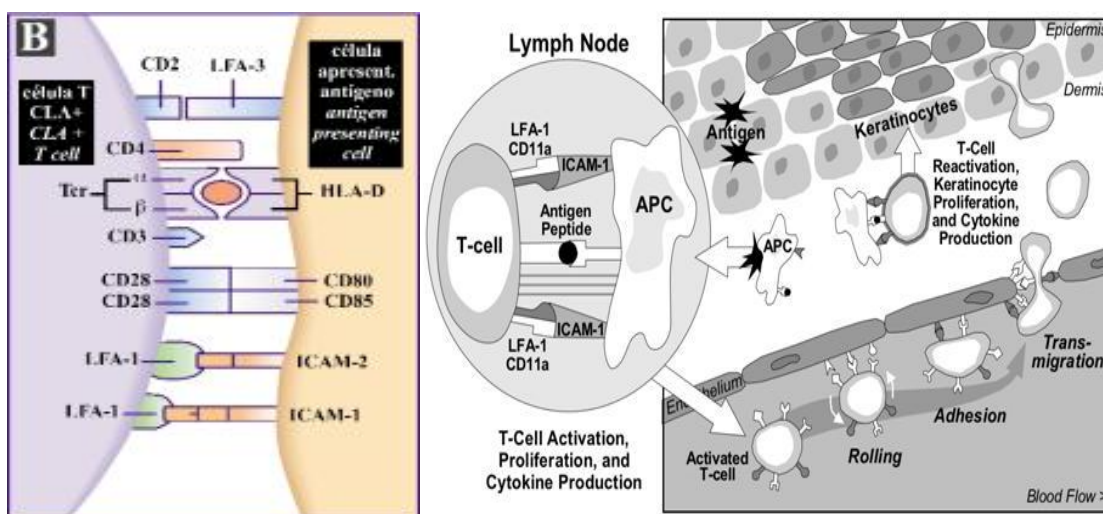
Modelos para esclarecer o papel das células T na patogénese da psoríase descrevem três fases principais: activação dos linfócitos T, migração destas células até à pele e acções executadas pelas citocinas libertadas na derme e epiderme ^[15].

A hiperproliferação das células basais da epiderme parece reflectir uma resposta exagerada do sistema imune inato da epiderme, que é constituído pelas células dendríticas e pelos queratinócitos. Os queratinócitos actuam como células pró-inflamatórias através da produção de citocinas e factores quimiotácticos para

neutrófilos e linfócitos T. Nos doentes com psoríase, devido a um ou mais factores estimuladores, ocorre activação das células dendríticas- células apresentadoras de antígeno (APC) - responsáveis pelo processamento de antígenos e sua apresentação às células T. As células dendríticas (células de Langerhans) secretam IL-12, cuja ligação a receptores de superfície da células T permite a sua diferenciação em células efectoras, e TNF- α , potente citocina pró-inflamatória [6,18].

Depois de activadas, as células dendríticas migram até aos gânglios linfáticos onde se ligam às células T nativas. Esta ligação ocorre devido à mediação do antígeno associado à função leucocitária tipo 1 (LFA-1) e CD2, presentes na célula T, e à molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e LFA-3, presentes na APC (Fig. 5). Um dos sinais co-estimulatórios mais importantes na activação das células T ocorre através da interacção entre a glicoproteína CD28, localizada na superfície das células T, e as moléculas CD80 e CD86, na superfície das APC [6,17,18].

Nas lesões psoriáticas observa-se uma expansão clonal de subpopulações linfocitárias que reconhecem auto-antígenos associados à doença como estranhos, através dos quais se estabelece a interacção entre o sistema imune inato (células dendríticas) com o sistema imune adquirido (linfócitos T) [6,17].



Figuras 5 e 6 – Sinapse imunológica. Interação entre um linfócito T e uma célula apresentadora de antígeno (Fig. 5) e consequências da sua activação (Fig. 6) [6].

Os receptores das células T reconhecem antígenos ligados a moléculas do complexo major de histocompatibilidade (MHC). As moléculas MHC de classe II apresentam os antígenos às células T CD4⁺ e as de classe I apresentam os antígenos às células T CD8⁺ [6,7,15,17].

Seguidamente, os linfócitos T activados (Th1) dividem-se, multiplicam-se, sofrem diapedese e migram para a pele onde vão desempenhar o seu papel de células T efectoras de memória, através da libertação de citocinas pró-inflamatórias.

Existe, portanto, um predomínio de acção das células Th1, no entanto, na pele psoriática também estão presentes linfócitos Th17, linhagem distinta das células CD4+. O interferão- γ e outras citocinas produzidas pelos linfócitos Th1 são responsáveis pelo início da diferenciação dos linfócitos Th17. Neste processo participam como intermediários as células dendríticas, que produzem factores de crescimento como iniciadores e IL-23 na manutenção da sobrevivência. Por sua vez, as células Th17 produzem IL-17, que induz a síntese de múltiplos mediadores pró-inflamatórios, e IL-22, que inibe pelo menos 7 genes envolvidos na diferenciação dos queratinócitos, e induz a migração e proliferação dos queratinócitos. Desta forma, as células Th17 desempenham um importante papel no processo imunitário da psoríase, tal como os linfócitos Th1 ^[6,18].

Os queratinócitos, as células dendríticas e as células T CD4+ e CD8+ são as principais células, a nível cutâneo, responsáveis pela activação de uma cascata inflamatória, com produção de citocinas pró-inflamatórias como o interferão- γ , a IL-2 e o TNF- α que, por sua vez, induzem os queratinócitos a secretar outras citocinas perpetuando assim o processo inflamatório característico da psoríase ^[7,18].

É ainda de referir o papel fundamental do TNF- α como mediador inflamatório na psoríase. Esta citocina é secretada por monócitos, macrófagos, células NK, neutrófilos, entre outros, sendo responsável por promover a proliferação dos queratinócitos, induzir a expressão de moléculas de adesão intercelular (ICAMs) nas células endoteliais e queratinócitos, fazendo com que estes passem a interagir com os leucócitos e, ainda estimula a libertação de outras citocinas. Daí que a neutralização desta citocina seja um dos grandes alvos das novas terapêuticas, de modo a interromper a cascata inflamatória essencial na fisiopatologia da psoríase, levando a uma melhoria das manifestações clínicas ^[7,15,18,19].

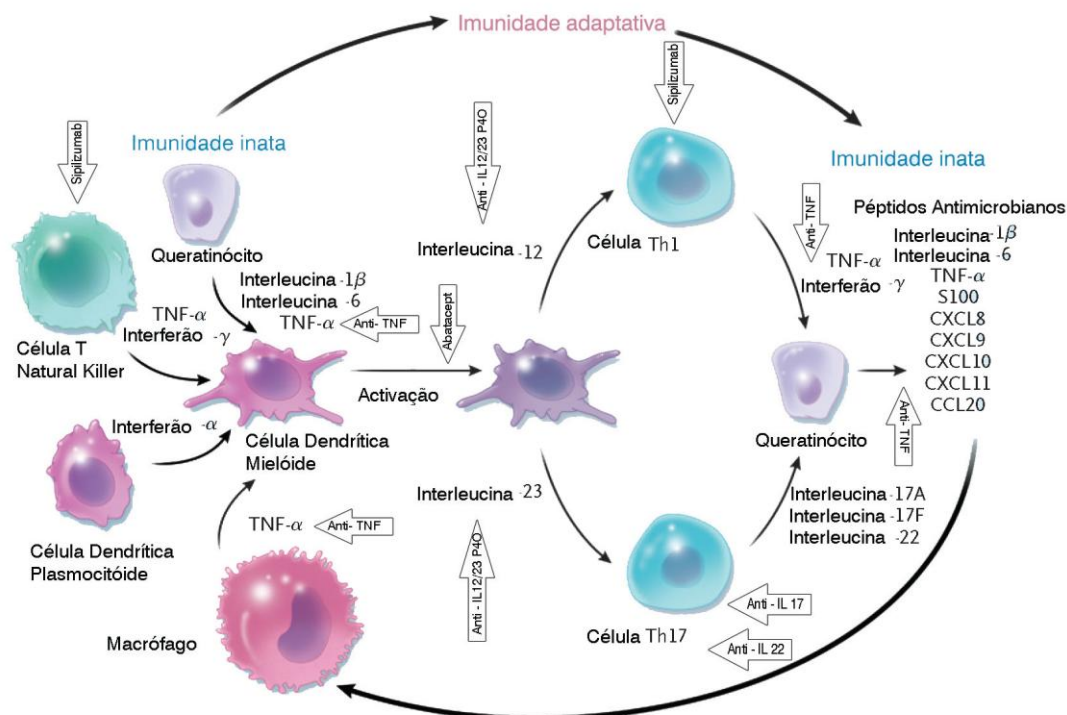


Figura 7 – Mediadores e células-chave envolvidas na imunopatogênese da psoríase; locais de actuação de alguns dos agentes biológicos ^[12].

Como referido anteriormente, existe uma forte componente genética no desenvolvimento da doença. Acredita-se que a sua transmissão seja multifactorial e poligénica com importante agregação familiar. Quando ambos os pais têm psoríase os filhos têm cerca de 40% de probabilidade de desenvolver a doença e caso apenas um dos progenitores apresente a doença a hipótese de transmissão é de 14%. Quando um dos irmãos é afectado a probabilidade é de 6% e apenas 2% quando não há antecedentes familiares. Entre irmãos gémeos a incidência de psoríase é de 30% para os dizigóticos e de 65% para os homozigóticos ^[9].

Actualmente sabe-se que a predisposição genética resulta da presença de antígenos leucocitários humanos (HLA) associados à psoríase nomeadamente, HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37, HLA-Bw16, HLA-Bw57 e HLA-DR7. No entanto, o HLA-Cw6 é o mais importante estando presente em mais de 80% dos casos de psoríase tipo I (início precoce) e confere um risco 13 vezes superior de desenvolver psoríase ^[9,20].

Através da análise genética molecular, já foram identificados 9 *loci* de susceptibilidade para a psoríase (PSORS 1-9), localizados no cromossoma 6. Destaca-se o PSORS 1, que parece ser o mais relevante, sendo responsável por até 50% da contribuição genética da psoríase. Ainda assim, a ausência de concordância de 100% entre gémeos homozigóticos sugere que, apesar da predisposição genética

para a psoríase ser um facto, os factores ambientais também representam uma forte contribuição no desencadeamento da patologia ou no aparecimento de surtos ^[7,20].

Assim, estudos demonstram existir relação entre o clima e o estado da doença, sendo que climas quentes e luz solar parecem ser benéficos, na maioria dos casos, levando a melhoria dos sintomas, enquanto climas frios parecem ter o efeito oposto ^[3].

O aparecimento das lesões pode ocorrer após traumatismos físicos repetidos- Fenómeno de Koebner- tendo sido descrito pela primeira vez em 1872 por Heinrich Koebner após observar o aparecimento de lesões num doente, 5 anos depois de ter sido diagnosticado com psoríase, precisamente nos locais onde sofreu traumatismos físicos repetidos. O fenómeno de Koebner é observado em cerca de 25% dos doentes psoriáticos e parece estar relacionado com a doença de início precoce, que requer múltiplas terapêuticas para ser controlada e uma maior susceptibilidade para apresentar recidivas ^[1,3,9].



Figura 8 – Fenómeno de Koebner. Aparecimento de lesões na cicatriz após cirurgia abdominal ^[21].

O stress pode ser igualmente um factor de risco para a manifestação da doença ^[4]. Num estudo que envolveu cerca de 6000 doentes na Noruega observou-se que 71% dos membros das associações de psoríase e 66% dos doentes examinados referiram exacerbação da psoríase em épocas de stress na sua vida ^[22].

As infecções também têm sido reconhecidas como um factor desencadeante ou de exacerbação da psoríase em 15 a 76% dos casos. Duas a três semanas após infecção do tracto respiratório superior em crianças observam-se episódios agudos de psoríase. Surto de psoríase gutata são frequentemente precedidos por infecções estreptocócicas, no entanto estas infecções também são responsáveis por exacerbações de outras formas de psoríase. O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) parece estar relacionado com o agravamento da psoríase, apesar da incidência da doença não se encontrar aumentada nestes doentes. No entanto, em indivíduos seropositivos para o VIH as manifestações clínicas da doença cutânea tendem a ser mais graves e exuberantes ^[3,9].

O tabagismo, a obesidade e o consumo aumentado de álcool também parecem estar interligados à expressão da doença e sua gravidade, no entanto ainda sem mecanismos patológicos plenamente elucidados ^[1,3,9].

Determinados fármacos têm sido implicados na indução ou agravamento da psoríase. Os bloqueadores beta-adrenérgicos, tanto os cardiosselectivos (bloqueadores beta-1) como os não selectivos (bloqueadores beta-1 e 2), podem causar várias erupções cutâneas. Os queratinócitos expressam receptores adrenérgicos beta-2, logo o bloqueio farmacológico da rota beta-adrenérgica pode originar um decréscimo na cascata adenilato ciclase (AMPC) e a diminuição do AMPC intracelular e de cálcio livre, que se encontram associados a taxas aumentadas de proliferação e diferenciação epidérmica insuficiente, ambas características da psoríase. Observou-se uma erupção pustulosa generalizada 3 dias após a administração de propanolol (bloqueador beta não selectivo) a um doente com psoríase preexistente. Em indivíduos com psoríase que apresentem necessidade de tomar bloqueadores beta deve-se ponderar a troca de um bloqueador não selectivo por um cardiosselectivo ^[1].

O lítio é um forte indutor de lesões psoriáticas como se pôde comprovar numa provocação oral com este fármaco. Em 3 doentes com psoríase leve a moderada esta agravou-se e tornou-se resistente ao tratamento. Além destes, existem outros fármacos envolvidos em exacerbações da psoríase, nomeadamente os antimaláricos, interferões, e outros com impacto clínico menos acentuado como os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e certos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA's) ^[1,3].

Certos tratamentos antipsoriáticos têm o potencial de originar surtos de psoríase, particularmente quando o tratamento com potentes agentes sistémicos é interrompido subitamente. São exemplos o metotrexato, etretinato, ciclosporina e corticosteróides sistémicos. É aconselhada uma redução gradual da dose e a converção para outro tratamento, simultaneamente. Os corticosteróides sistémicos devem ser evitados no tratamento da psoríase uma vez que são responsáveis por grande parte dos casos de psoríase instável e pela conversão de psoríase em placas para variantes mais graves como a eritrodérmica e a pustulosa generalizada, além de não demonstrarem eficácia na maior parte das variantes graves da psoríase ^[1].

III. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A psoríase apresenta diversas manifestações cutâneas, e também articulares. Não pode ser feita uma classificação definitiva para um doente uma vez que, num determinado momento, variantes morfológicas podem coexistir no indivíduo ou haver evolução de uma forma para outra. No entanto todas as formas exibem características em comum: eritema, espessamento, descamação e, muitas das vezes, prurido ^[7,9,20].

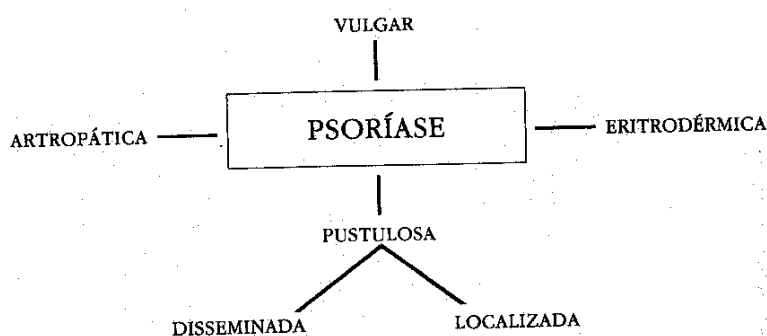


Figura 9 – Principais formas clínicas da psoríase ^[4].

III.1. Psoríase vulgar ou em placas ^[1,6,7,11,13]

É a variante morfológica mais comum da psoríase e afecta 80% a 90% dos doentes. Inicia-se, na maior parte dos casos, no adulto jovem e o início na infância não é raro, embora provavelmente abaixo dos 20% da totalidade dos casos, com maior incidência de desencadeamento entre os 4 e os 6 anos de idade.

Manifesta-se sob a forma de placas eritematosas de formato circular-oval bem demarcadas cobertas por escamas espessas, pouco aderentes e de coloração branca-acinzentada. As lesões são irregulares, com distribuição tendencialmente simétrica e localizam-se predominantemente nos cotovelos e joelhos, couro cabeludo, região sacral, região umbilical, prega interglútea e zona genital. Quando surgem, as lesões cutâneas são em geral pequenas, na ausência de tratamento, aumentam de dimensões e confluem de modo a originar manchas irregulares de grandes dimensões e contornos irregulares (“geográficos”), que podem cobrir quase a totalidade da superfície corporal.



Figuras 10 e 11 – Psoríase em placas. Costas e nádegas (Fig. 10) e superfícies extensoras onde se observam placas descamativas branco-prateadas típicas nas áreas de traumatismo repetido (Fig. 11) ^[7,23].

Durante certos tratamentos, por exemplo com radiação UV, a pele em redor das placas pode empalidecer, constituindo-se debrum claro denominado anel de Woronoff, aparentemente resultante de défice local de prostaglandina E2.



Figura 12 – Anéis de Woronoff, visíveis num doente que se encontra em tratamento ^[1].

Na psoríase vulgar o compromisso ungueal é característico e bastante comum, principalmente nas formas difusas e persistentes. Além do típico aspecto picotado (“pitting”), podem observar-se diversas modificações na unha: discromia, descolamento com onicólise parcial ou total, hiperqueratose com espessura mais ou menos acentuada, fendilhação, fragmentação e desagregação. É usual o compromisso simultâneo das unhas das mãos e dos pés, no entanto as das mãos parecem ser mais frequentemente afectadas.

O aparecimento de placas no couro cabeludo constitui um problema terapêutico especial uma vez que esta área é inacessível à fototerapia e, em geral, acarreta prurido levando à “esfregação” e, conseqüentemente, ao aparecimento de novas lesões. A psoríase estende-se além da linha de implantação do cabelo e envolve as orelhas e a área auricular posterior.



Figuras 13 e 14 – Psoríase do couro cabeludo (Fig. 13) e psoríase ungueal onde se observam depressões minúsculas e onicólise da unha (Fig. 14) ^[2,24].

III.2 Psoríase gutata ^[1,7,8,11]

“A aparência clínica da psoríase gutata pode ser comparada ao espalhamento à distância de um balde de água em um corpo nu e que toda gota de água que gruda torne-se uma lesão.” ^[1]

Representa 2% de todos os casos de psoríase e caracteriza-se pelo aparecimento de pápulas de forma goticular, reduzido diâmetro, coloração rosada a salmão, predominantes no tronco e na porção proximal das extremidades, sendo provável que ocorra envolvimento da face. A psoríase gutata é mais frequente em crianças e adultos jovens, com forte associação ao HLA-Cw6. Pode ser a manifestação inicial da doença ou pode representar uma exacerbação aguda de doença preexistente, surgindo em 56 a 85% dos doentes após infecção respiratória superior estreptocócica.



Figura 15 – Psoríase gutata. Pápulas descamativas rosa-salmão generalizadas ^[2].

III.3 Psoríase inversa ou flexural ^[1,6,7,13,20]

É uma forma particular de psoríase que afecta as pregas cutâneas incluindo axilas, submamárias, umbigo, interglúteas e virilhas. As lesões são muitas vezes eritematosas, maceradas, exsudativas e raramente descamam devido aos níveis elevados de humidade nessas áreas. É mais frequente nos doentes VIH positivos,

podendo representar o primeiro sinal de alerta para esta infecção.

O diagnóstico diferencial com dermatite seborreica é, por vezes, difícil. A história clínica, eventuais lesões de psoríase noutras zonas e histopatologia podem ser esclarecedoras no diagnóstico.



Figuras 16 e 17 – Psoríase inversa. Lesões na axila (Fig. 16) e na região inframamária (Fig. 17) ^[7,25].

III.4 Psoríase eritrodérmica ^[1,6,7,20]

É a forma menos comum da doença denominando-se psoríase eritrodérmica quando existe um acometimento total ou superior a 90% da superfície corporal. Eritema, edema, descamação, espessamento de pele e prurido intenso constituem as manifestações clínicas típicas desta síndrome. Ocasionalmente podem-se desenvolver pústulas como na psoríase pustulosa.

A psoríase eritrodérmica pode desenvolver-se gradualmente, no curso evolutivo da doença, ou surgir de forma abrupta desencadeada por terapêuticas intempestivas como a suspensão brusca de corticosteróides orais ou ainda estar relacionada com infecções, como o VIH.

Constitui uma forma grave da afecção em que se verifica um comprometimento da termorregulação, risco acrescido de susceptibilidade a infecções gerais além de alterações cardiocirculatórias e do equilíbrio hidroelectrolítico, obrigando à hospitalização do doente.



Figura 18 – Psoríase eritrodérmica ^[26].

III.5 Psoríase pustulosa ^[1,2,6,20,27]

A psoríase pustulosa apresenta duas formas clínicas que se distinguem pela extensão e intensidade do compromisso cutâneo, além da sua gravidade e comprometimento sistêmico. A forma generalizada/disseminada, também designada por psoríase de Von Zumbusch, caracteriza-se pela erupção súbita de lesões eritemato-escamosas e pustulosas disseminadas.

A confluência das pústulas dá origem a zonas pustulosas extensas referidas como “lagos” de pus. A afecção pode surgir subitamente em indivíduos com psoríase preexistente sendo aparentemente desencadeada por certos fármacos (corticosteróides e lítio) ou por infecção prévia. Há acometimento sistêmico em que se verifica febre elevada, prostração e mau estado geral. Laboratorialmente, podem verificar-se alterações como leucocitose com neutrofilia, aumento da PCR e da velocidade de sedimentação eritrocitária, hipoalbuminémia e hipocalcémia.

Este tipo de psoríase apresenta um prognóstico reservado que envolve a possibilidade de aparecimento de infecções e o risco de sépsis é considerável.

Na psoríase pustulosa localizada não ocorre envolvimento sistêmico e encontrando-se muitas vezes limitada às extremidades. A psoríase pustulosa palmoplantar é a mais comum, as lesões são limitadas às palmas e plantas sob a forma de múltiplas pústulas amareladas, de diâmetro reduzido, que se transformam em máculas vermelho-escuras. A PPP é caracterizada pela sua cronicidade, persistência, tendência recidivante e resistência ao tratamento.



Figura 19 – Pustulose palmar. Máculas vermelho-escuras profundas e pústulas amareladas com 2 a 3 mm de diâmetro ^[2].

III.6 Artrite psoriática ^[6,9,13,28]

A psoríase e a artrite psoriática (AP) são entidades complexas e heterogêneas e existem ainda hoje dúvidas se serão duas entidades clínicas distintas ou apenas variantes de uma mesma doença. Relativamente aos indivíduos com psoríase que desenvolvem artrite, os números variam entre 5 e 42%. Não há consenso na literatura actual no que diz respeito à incidência e prevalência de AP na população mundial devido ao reduzido número de estudos conduzidos com essa intenção. Recentemente, um estudo epidemiológico alemão confirmou o diagnóstico de AP em cerca de 20% dos 1511 doentes com psoríase usados como amostra, sendo esse, actualmente, o valor mais aceite. Inversamente à artrite reumatoide (AR), que apresenta predileção pela população feminina, a AP afecta igualmente homens e mulheres e observa-se predominantemente no adulto, entre os 30 e 55 anos. Em cerca de 75% dos casos a artrite surge após tempo variável de evolução da dermatose, ou seja, surge maioritariamente após o aparecimento das lesões. Observa-se menos frequentemente, em cerca de 15% dos casos, a artrite a preceder o aparecimento das lesões psoriáticas. O início simultâneo da doença cutâneo-articular ocorre nos restantes 10% dos doentes.

A AP pode, portanto, considerar-se uma das diversas formas de apresentação clínica da psoríase, caracterizada por inflamação crónica das articulações associada à psoríase e usualmente negativa para o factor reumatoide (FR). Tem forte predisposição genética, estando associada ao HLA-Cw6, HLA-B27 e HLA-B39.

A doença articular provoca dor nocturna, rigidez matinal e deformação das articulações afectadas, agravando-se posteriormente de modo lento e progressivo. A forma de artrite bilateral e assimétrica das articulações das mãos e dos pés é característica da AP sendo observada em 80% dos casos.

O compromisso ungueal exuberante é comum e pode, inclusive, ajudar a distinguir a AP da AR. As lesões ungueais podem ocorrer em até 87% dos casos de AP, além destas, as lesões psoriáticas do couro cabeludo e da região interglútea/perianal são associadas a maior probabilidade de desenvolvimento de doença articular.

A AP deve ser precocemente diagnosticada e controlada, uma vez que a sua evolução é variável e imprevisível podendo ir de ligeira até formas graves, debilitantes e erosivas.

A etiopatogenia da artrite psoriática ainda não se encontra totalmente esclarecida, no entanto reconhece-se o papel central dos linfócitos T activados na etiopatogenia tanto da psoríase quanto da AP.



Figura 20 – Artrite psoriática. Deformações articulares resultantes de artrite psoriática ^[7].

IV. DIAGNÓSTICO/AVALIAÇÃO CLÍNICA

O diagnóstico da psoríase é essencialmente clínico, no entanto, se necessário, pode recorrer-se à histopatologia que é característica e corrobora o diagnóstico clínico.

Deve-se ter em conta o aspecto, a localização das lesões e o perfil evolutivos que são normalmente típicos desta patologia ^[4,6]. O comprometimento ungueal também contribui para a caracterização do quadro uma vez que, segundo Farber e Nall, as unhas das mãos são afectadas em cerca de 50% dos doentes e as dos pés em 35% ^[3].

A história familiar constitui um dado importante para o diagnóstico considerando que, como referido anteriormente, há evidência de uma forte componente genética na doença ^[1].

A presença de um fino ponteados hemorrágico após remoção mecânica da totalidade das escamas de uma lesão- sinal de Auspitz- é característico da psoríase permitindo distingui-la de outras dermatoses com morfologia semelhante. Este sinal resulta da proeminência das papilas dérmicas, as quais são intersectadas durante a raspagem, com lesão dos capilares. Além do sinal de Auspitz, o fenómeno de Koebner pode ser igualmente elucidativo no diagnóstico ^[3,6].

O diagnóstico clínico pode originar dúvidas relativamente a outras dermatoses eritematodescamativas, como no caso da dermatite seborreica, nomeadamente nos casos de compromisso acentuado do couro cabeludo, podendo assim induzir erros de diagnóstico na psoríase em placas. A história clínica e a observação sistemática da pele, na qual se evidencia a localização predominante das lesões- na dermatite seborreica afectam as pregas cutâneas enquanto na psoríase em placas os joelhos e os cotovelos encontram-se quase sempre envolvidos- são geralmente esclarecedoras. O diagnóstico diferencial é habitualmente difícil relativamente à pitiríase rubra pilar, a presença de pápulas hiperkeratóticas foliculares é um elemento distintivo desta afecção ^[6].

Na psoríase inversa o diagnóstico diferencial com dermatite seborreica também pode ser complicado. A história clínica, presença de lesões noutras localizações e a histopatologia são elementos esclarecedores. Caso as lesões afectem exclusivamente as virilhas podemos estar na presença de dermatofitose, sendo necessário um exame micológico como despiste ^[6].

Relativamente à psoríase eritrodérmica, por vezes é complicada a sua diferenciação relativamente a outros tipos de eritrodermia. O diagnóstico estabelece-se basicamente pelo modo de início e história familiar. Nas formas arrastadas ocorre

aumento dos gânglios linfáticos nas cadeias superficiais- linfadenopatia dermopática- dificultando o diagnóstico diferencial em relação a linfomas cutâneos primários em fase eritrodérmica ^[6].

A suspeita clínica de psoríase pustulosa surge quando existem antecedentes de psoríase. O padrão histopatológico é intensamente inflamatório, com edema e infiltração celular dermoepidérmica dominado pela pústula espongiforme de Kogoj, que resulta da migração de neutrófilos da derme para a epiderme onde se acumulam em agregados. O seu aspecto clínico e o padrão histológico permitem estabelecer o diagnóstico, no entanto este pode ser difícil na forma plantar pela sua semelhança com dermatofitíase, facilmente esclarecida mediante exame micológico ^[6].

IV.1 Avaliação da gravidade da psoríase

A escolha da terapêutica depende da gravidade da psoríase, daí a necessidade de aplicar “índices de gravidade” que possibilitem avaliar a extensão e severidade clínica da doença ^[6].

O PASI- Índice de Extensão e Gravidade da Psoríase- é o mais utilizado para avaliar a gravidade da patologia em ensaios clínicos e quantifica a intensidade de sinais e sintomas objectivos nomeadamente prurido, eritema, espessura e descamação, avaliados em graus de 0 a 4 em cada uma das secções. Esta avaliação considera 4 secções: cabeça; membros superiores; tronco e abdómen até as virilhas e, por último, membros inferiores incluindo nádegas. A combinação das avaliações dá origem a um resultado final em que, valores mais baixos correspondem a psoríase menos grave e valores mais altos a formas mais graves ^[6].

Tabela I e II – Índice de Extensão e Gravidade da Psoríase (PASI). ^[13]

Área afectada (%)	Pontuação	Gravidade	Pontuação
0	0	Nenhuma	0
<10	1	Alguma	1
10-29	2	Moderada	2
30-49	3	Severa	3
50-69	4	Máxima	4
70-89	5		
90-100	6		

Devido à sua complexidade, esta avaliação não é muito utilizada na prática clínica sendo que, de uma forma geral, a psoríase é classificada como ligeira se as

lesões atingirem menos de 2% da superfície corporal, moderada caso envolvam 2-10% e severa caso acometam mais de 10% ^[29].

A gravidade da psoríase pode ainda ser classificada em função da necessidade de terapêutica ou de hospitalização. Desta forma, considera-se a psoríase ligeira se não necessitar de tratamento, moderada caso necessite apenas de terapêutica tópica e severa caso envolva necessidade de terapêutica sistémica e/ou hospitalização ^[7].

O PASI avalia apenas a extensão da dermatose e a sua severidade clínica, excluindo assim um aspecto fundamental da doença, o seu impacto na qualidade de vida dos doentes. A psoríase pode ser estigmatizante e afectar negativamente a qualidade de vida dos seus portadores, causando uma sensação de desconforto psicossocial e tendência ao isolamento. Interfere ainda, com a actividade profissional, causando diminuição da produtividade e absentismo laboral, e com a qualidade de vida dos familiares. Daí que seja necessário recorrer também à avaliação do impacto da doença na qualidade de vida de cada doente, com o objectivo de instituir a melhor terapêutica para cada indivíduo e maximizar a eficácia da mesma ^[9,30].

O DLQI- Índice Dermatológico de Qualidade de Vida- é um dos utilizados nesta avaliação. É um questionário simples, constituído por 10 perguntas, cujas respostas são escolhidas perante opções apresentadas. Avalia o impacto da doença sobre o estado psicológico do doente, sobre as suas actividades diárias e sobre as suas relações sociais. O índice é determinado pela soma da pontuação obtendo-se um valor final de 0 (a dermatose não afecta a qualidade de vida) até 30 (efeito extremo na qualidade de vida) ^[6].

Ainda que, de uma forma global, se verifique uma relação entre o envolvimento cutâneo e a qualidade de vida não é adequado extrapolar estes resultados para todos os indivíduos com psoríase uma vez que outros factores influenciam o impacto da doença, nomeadamente a localização das lesões e a atitude do doente. Um tratamento pode reduzir para metade os sinais e sintomas da doença mas se persistirem lesões numa área visível, o DLQI mantém-se inalterado ^[30].

V. TERAPÊUTICA CLÁSSICA

O tratamento da psoríase é essencialmente paliativo uma vez que não se conhece, actualmente, uma cura definitiva. Os objectivos do tratamento passam, portanto, por tratar as lesões psoriáticas, controlar a doença, induzir remissão da mesma e reduzir o número e a gravidade das recidivas, de modo a diminuir o impacto da doença na qualidade de vida do indivíduo ^[5,6].

A atitude clínica e a escolha do tratamento devem ser adoptadas em função das características de cada doente, em que se destacam a sua idade, a forma clínica e localização das lesões, a extensão e intensidade da doença (gravidade), a sua duração e padrão evolutivo, o estado geral do doente, presença de co-morbilidades e, finalmente, a capacidade e disponibilidade do doente em aderir ao esquema terapêutico. A estratégia terapêutica deve, portanto, ser individualizada após adequada avaliação clínica, tendo em consideração que o aspecto clínico e a cronicidade da psoríase interferem na qualidade de vida do indivíduo. Importa ainda salientar que as terapêuticas utilizadas nesta patologia são dispendiosas, quer pelo custo dos tratamentos e de eventuais internamentos, quer pelo número de horas de trabalho perdidas ^[5,6].

É de extrema importância que, desde o primeiro momento, o doente se sinta acompanhado com compreensão e lhe seja proporcionado esclarecimento minucioso relativamente à patologia; essa mesma informação deve ser adaptada às suas interrogações e grau de diferenciação. A informação e educação do doente são factores essenciais que fazem a diferença nos resultados clínicos ^[6].

Os doentes devem ser informados de que, apesar de não existir uma cura definitiva, as estratégias terapêuticas existentes no mercado permitem um controlo eficaz da doença, incluindo o desaparecimento das lesões, e, conseqüentemente, uma melhor qualidade de vida, dependendo o sucesso terapêutico da sua adesão ao tratamento. Devem ainda ser orientados no sentido de adaptar a sua vida à doença, particularmente evitando os factores que a possam desencadear ou agravar como o stress, o consumo excessivo de álcool, agressões cutâneas repetidas e a administração de fármacos potencialmente agravantes da psoríase. Os cuidados com a alimentação, uma correcta higiene corporal e uma exposição solar em doses adequadas são benéficos para a maioria dos doentes e são complementares à terapêutica ^[5].

O tratamento convencional da psoríase foi alvo de inúmeros estudos concluindo-se que nenhum dos fármacos é totalmente eficaz em todos os doentes, no

entanto estes apresentam vários graus de eficácia e alguns doentes apresentam alívio sintomático satisfatório. As principais limitações das terapêuticas clássicas são os seus efeitos secundários graves, sobretudo toxicidade específica de órgão e as interacções medicamentosas que impedem o seu uso continuado e prolongado ^[13].

As características ideais de um fármaco a ser utilizado na psoríase são: eficácia na redução da gravidade, impacto positivo na qualidade de vida e indução de remissão; manutenção de remissão por longos períodos de tempo; regime de doses e tolerabilidade que permitam aumentar a *compliance*; efeitos adversos mínimos, tanto a curto como a longo prazo; boa relação custo/benefício ^[13].

De um modo geral, os métodos de actuação sobre a psoríase dividem-se em tópicos e sistémicos. Ambos podem ser usados isoladamente ou em associação entre si ^[6,13].

V.1 TERAPÊUTICA TÓPICA

Cerca de 70-80% dos doentes com psoríase podem ser controlados com recurso exclusivo a tratamentos locais. A aplicação regular e continuada de agentes tópicos é indicada nas formas de psoríase ligeiras a moderadas, em que as lesões são localizadas e atingem menos de 20-30% da superfície corporal. Os tratamentos tópicos são habitualmente insuficientes no controlo das formas moderadas a graves, no entanto podem ser utilizados como adjuvantes em doentes sob terapêuticas sistémicas ^[6,13].

V.1.1 Emolientes e queratolíticos ^[5,6]

Os emolientes e queratolíticos funcionam como co-adjuvantes da terapêutica nos doentes com psoríase vulgar ligeira a moderada, cuja função consiste em maximizar os resultados terapêuticos de outros agentes tópicos. A sua aplicação é vantajosa uma vez que promove um aumento da hidratação, facilita a remoção das escamas, diminui o prurido e favorece a penetração cutânea de outros agentes tópicos.

Os emolientes actuam por formação de uma película oclusiva diminuindo a perda trans-epidérmica de água e ajudando assim a hidratar, amolecer e libertar as placas psoriáticas.

O ácido salicílico é um agente queratolítico e encontra-se entre os medicamentos tópicos mais utilizados na remoção das escamas das lesões. Apesar de não exercer acção sobre o componente inflamatório, elimina as escamas

resolvendo assim um dos principais factores de incómodo dos doentes. A formulação mais comum consiste na incorporação do ácido em vaselina na concentração de 5% e a sua aplicação deve ser feita à noite. Na manhã seguinte, no banho, as escamas podem ser facilmente eliminadas uma vez que amoleceram.

O ácido salicílico deve ser utilizado com precaução nas pregas e em pele muito fina e sensível, em especial em crianças, devido à fácil absorção percutânea, por possível efeito irritante tópico. Deve ainda ter-se em atenção a absorção do fármaco quando utilizado de forma continuada em áreas extensas devido à potencial acção nefrotóxica e neurotóxica- quadros de salicilismo sistémico.

V.1.2 Análogos da vitamina D₃ ^[3,5,6]

Os análogos da vitamina D₃ utilizados no tratamento tópico da psoríase são três: o calcitriol, o calcipotriol ou calcipotrieno e o tacalcitol, devendo ser utilizados apenas em formas de psoríase que não excedam 35% da superfície corporal.

Estes fármacos actuam nos receptores da vitamina D₃ existentes nos queratinócitos da epiderme, nos fibroblastos da derme, nos linfócitos T e B, nos monócitos e nos macrófagos. Inibem a proliferação dos queratinócitos, promovem a sua diferenciação e apresentam propriedades anti-inflamatórias/imunomoduladoras.

Revelam actividade terapêutica comparável a um corticosteróide de média potência, com a vantagem de não induzir reactivação da psoríase após a sua interrupção.

O calcitriol é a forma activa da vitamina D₃, após metabolização, usa-se em pomada na concentração de 0,003% com aplicação bi-diária; o calcipotriol utiliza-se em creme, pomada ou solução em concentrações de 0,05% com aplicação duas vezes por dia; o tacalcitol é comercializado em creme a 0,004% e indica-se uma aplicação diária. O calcipotriol existe também comercializado em associação com betametasona sob a forma de pomada, obtendo-se um efeito sinérgico.

Os análogos da vitamina D₃ não devem ser combinados em fórmulas com ácido salicílico devido à sua rápida inactivação em meio ácido.

No que diz respeito aos seus efeitos adversos destaca-se a hipercalcémia, quando ocorre absorção significativa do fármaco, sendo aconselhável o doseamento sérico do cálcio em casos de aplicação mais extensa e persistente. Pode ocorrer aparecimento de sinais de dermatite traumática quando a aplicação é feita em peles sensíveis e finas, ou quando é usado na forma de penso oclusivo. O calcipotriol é fotossensibilizante e, portanto, quando utilizado em combinação com fototerapia deve

ser aplicado após a exposição à radiação devido às suas propriedades de absorção dos raios UV.

A utilização de análogos da vitamina D₃ deve ser evitada na face e pregas e é desaconselhada em crianças, grávidas e mulheres em amamentação e em indivíduos com doença hepática ou renal.

V.1.3 Retinóides ^[3,5,6]

O tazaroteno é um derivado da vitamina A de aplicação tópica, utilizado na forma de gel na concentração de 0,05% e 0,1%. Exerce a sua acção através da normalização do processo de diferenciação dos queratinócitos e redução da hiperproliferação e inflamação. É menos eficaz que os análogos da vitamina D₃ e, tal como estes, não tem os efeitos adversos dos corticosteróides podendo, no entanto, provocar irritação local significativa. A sua eficácia pode ser aumentada quando em associação com a fototerapia. Os doentes tratados com este fármaco revelam maior sensibilidade aos raios ultravioleta e, como tal, quer a dose de UVA ou UVB, deve ser inferior à dose normalmente utilizada.

V.1.4 Antralina ^[3,5,6]

A antralina, também denominada cignolina ou ditranol, é utilizada no tratamento da psoríase exercendo a sua acção através de alterações na hiperproliferação, queratinização e inflamação. É utilizada preferencialmente incorporada em pasta de Lassar em concentrações de 0,1 a 1%. O tratamento é efectuado diariamente e deve ser iniciado com concentrações mais baixas, aumentando gradualmente a concentração, conforme a resposta do doente.

Outra modalidade terapêutica com cignolina é o denominado tratamento de “contacto curto” que consiste na sua aplicação diária, também em concentrações crescentes, durante um curto período de tempo (alguns minutos) seguido de lavagem imediata.

A principal reacção adversa é a sua acção irritante primária, daí a necessidade de iniciar o tratamento com concentrações mais baixas.

A aplicação de antralina está contra-indicada em crianças, grávidas e em indivíduos com lesões na face.

Origina manchas permanentes no vestuário do doente ou em qualquer objecto manuseado pelo próprio, dificultando assim a adesão à terapêutica.

V.1.5 Corticosteróides ^[5,6]

Os corticosteróides tópicos utilizados no tratamento da psoríase revelam efeitos rápidos e eficazes, com desaparecimento das lesões em curto espaço de tempo. Exercem efeito através da sua acção anti-inflamatória, imunossupressora e antimitogénica. Apesar das suas vantagens terapêuticas, a interrupção do tratamento é seguida, frequentemente, pelo reaparecimento da psoríase muitas vezes sob formas mais graves e instáveis do que a preexistente, como a psoríase pustulosa. Além disso, apresentam com frequência taquifilaxia, levando à intensificação das aplicações por parte dos doentes. Deste modo, a corticoterapia tópica é indicada apenas em situações cuidadosamente seleccionadas e sob rigorosa vigilância médica e farmacêutica, devendo ser substituída a curto prazo por outra modalidade de tratamento.

V.2 TERAPÊUTICA SISTÉMICA

Cerca de 20 a 30% dos doentes com psoríase têm formas moderadas ou graves, não controláveis de modo satisfatório por tratamentos tópicos ^[22]. A terapêutica sistémica da psoríase encontra-se, portanto, reservada para as formas mais graves, extensas e refractárias da doença que prejudicam seriamente a qualidade de vida do doente ^[9,10].

V.2.1 Retinóides ^[5,6,16,31]

A acitretina é um análogo do ácido retinóico e é o metabólito activo do etretinato, que tem sido utilizado com sucesso durante vários anos no tratamento da psoríase. É um fármaco retinóide, administrado por via oral, indicado no tratamento das formas refratárias e extensas da psoríase, nomeadamente na psoríase vulgar com acometimento de mais de 20% da superfície corporal, na psoríase eritrodérmica e na psoríase pustulosa palmoplantar.

O seu mecanismo de acção não se encontra totalmente esclarecido, no entanto estudos clínicos confirmam que a acitretina assegura a normalização da proliferação, diferenciação e queratinização das células epidérmicas, exercendo ainda efeito imunomodulador e anti-inflamatório.

A dose inicial e a dose de manutenção são calculadas em função do peso corporal, dependem da variante de psoríase a tratar e da resposta e tolerabilidade ao tratamento; a sua eficácia é irregular e a actuação é lenta.

O tempo de semi-vida de eliminação é de aproximadamente 50 horas para a acitretina e de 60 horas para o seu principal metabolito, a cis-acitretina, a qual também é teratogénica. A ingestão simultânea de álcool pode promover a conversão de acitretina em etretinato, que apresenta uma semi-vida de eliminação de 120 dias.

Os retinóides orais estão absolutamente contra-indicados em grávidas e mulheres em idade fértil, devido ao seu efeito teratogénico e embriotóxico. A gravidez deve ser excluída antes de se instituir a terapêutica, além da necessidade de tomar medidas preventivas fiáveis a fim de evitar uma gravidez antes do tratamento, durante e dois anos após a interrupção do mesmo. Antes do início do tratamento é importante verificar outras contra-indicações- doença hepática, renal, osteoarticular, dislipidémia, xeroftalmia, uso de lentes de contacto.

Os doentes com terapêutica prolongada devem ser observados periodicamente e deve ser realizada uma avaliação do seu perfil lipídico, pela tendência durante o tratamento para aumento do colesterol e triglicéridos. A função hepática e renal deve ser monitorizada e é aconselhada a realização de um estudo radiográfico anual para detecção de possíveis calcificações. Ao nível do SNC pode ocorrer aumento da pressão intracraniana, que pode ser acompanhado de cefaleias graves, náuseas e vómitos, tonturas ou perturbações visuais. Os doentes devem ser instruídos quanto à interrupção imediata do fármaco perante estes sintomas. A administração concomitante de fármacos potencialmente hepatotóxicos (como o metotrexato) ou indutores potenciais de hipertensão craniana, como as tetraciclina, deve ser evitada.

Os efeitos da luz UV são intensificados pela terapêutica com retinóides, como tal os doentes devem evitar a exposição excessiva à luz solar.

Produz intensa e incomodativa queilite descamativa e fissurada, por vezes extensiva ao átrio nasal e conjuntivas, com sensação de picada e ardor nos olhos. Origina ainda alopecia, reversível após interrupção do tratamento ou redução posológica do fármaco.

V.2.2 Metotrexato [5,6,16,32]

O metotrexato é um citotóxico indicado no tratamento de artrite psoriática, formas eritrodérmica, pustulosa generalizada e palmo-plantar. O seu efeito antipsoriático baseia-se sua acção antimitótica e imunossupressora. Este fármaco é um antagonista do ácido fólico e inibe de forma reversível a enzima dihidrofolato redutase, responsável pela redução do ácido fólico a ácido tetrahidrofólico inibindo a formação de purinas e, conseqüentemente, a síntese de ADN. As células mais susceptíveis à sua acção são as que se encontram em fase S do ciclo celular, como é

o caso dos queratinócitos nas lesões psoriáticas. O MTX possui também actividade imunossupressora, resultante da inibição da multiplicação linfocitária.

Administra-se semanalmente uma dose de 10-25mg, por via oral, IM ou IV e, uma vez alcançada a resposta clínica óptima, a posologia deve ser gradualmente reduzida até à dose mínima eficaz.

Devido à sua acção teratogénica, hepatotóxica, imunossupressora e pelo facto de ser eliminado pelo rim, a administração de MTX está contra-indicada em grávidas, doentes com insuficiência hepática ou renal importantes, bem como em doentes com trombocitopénica e/ou outros sintomas ou sinais de hipoplasia medular. Está ainda contra-indicado na amamentação. A possibilidade de hepatite tóxica aguda irreversível é uma complicação temível a considerar.

Os doentes submetidos a tratamento com MTX devem estar sob avaliação clínica constante e monitorização apropriada. Os parâmetros a monitorizar estão esquematizados na tabela III.

Tabela III – Monitorização dos doentes a tomar metotrexato ^[6]

EXAMES	INTERVALOS
Hemograma	Antes do início, semanal nas duas primeiras semanas, quinzenal no mês seguinte e depois mensal
Ureia, creatinina sérica, urina II	Antes do início, depois de 8/8 semanas
Depuração da creatinina	Antes do início
Função hepática, bilirrubina, albumina	Antes do início, semanal nas duas primeiras semanas e depois de 8/8 semanas
Serologias: hepatites B e C, VIH 1 e 2	Antes do início
Pesquisa de tuberculose	Antes do início
Biopsia hepática apenas em doentes com factores de risco. Este exame é substituído pela determinação sérica do aminopéptido do pró-colagénio III, ecografia hepática e <i>fibroscan</i> seriados	Em doentes de risco, 2 a 4 meses antes do início da terapêutica. Repetir após doses cumulativas de metotrexato após: 1,5 g; 3,0 g; 4,0 g.

V.2.3 Ciclosporina ^[5,6,16,33]

A ciclosporina é um potente agente imunossupressor utilizado principalmente na prevenção de rejeição de órgãos após o seu transplante. Encontra-se indicada no tratamento de formas graves de psoríase, em doentes nos quais a terapêutica convencional se revelou ineficaz ou inadequada. Actualmente recomenda-se que seja usada apenas para induzir remissão e não como terapêutica de manutenção.

Recomenda-se uma dose inicial de 2,5 mg/Kg/dia por via oral, repartidos em duas administrações. Caso não se verifique melhoria das lesões após um mês, a dose pode ser gradualmente aumentada, não excedendo os 5 mg/Kg/dia.

Este fármaco actua por inibição da produção e libertação de citocinas, incluindo a IL-2. A ciclosporina parece bloquear linfócitos em repouso nas fases G0 ou G1 do ciclo celular e inibe a libertação de citocinas pelas células T activadas.

A ciclosporina não deve ser administrada durante a gravidez por falta de estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, excepto nos casos em que o potencial benefício para a mãe justifique o potencial risco para o feto. A sua administração em mulheres a amamentar é desaconselhada.

Muitos dos seus efeitos adversos são dose dependentes e respondem a uma redução de dose. A ciclosporina é nefrotóxica, origina hipertensão arterial e provoca alterações no perfil lipídico. Além disso, como consequência da imunossupressão, há uma maior susceptibilidade para infecções e desenvolvimento de neoplasias. O valor da creatinina sérica deve ser verificado antes do início do tratamento, e esta, tal como a bilirrubina e as enzimas hepáticas, podem-se encontrar aumentadas nas primeiras semanas de tratamento. Como tal, é necessária uma monitorização rigorosa dos parâmetros da função renal e hepática, além da pressão arterial. Caso a creatinina sérica aumente e permaneça aumentada a dose de ciclosporina deve ser reduzida em 25-50%.

Os doentes com psoríase que se encontrem a fazer tratamento com ciclosporina não devem receber concomitantemente fototerapia nem fotoquimioterapia com PUVA.

V.3 FOTOTERAPIA E FOTOQUIMIOTERAPIA ^[3,5,6]

A acção benéfica da exposição à radiação solar sobre a psoríase encontra-se estabelecida há muitos anos. É irrefutável, na grande maioria dos casos, a melhoria das lesões após exposição solar.

A radiação UV é a mais activa no tratamento da psoríase e é empregue através de lâmpadas que emitem radiação ultravioleta B ou A, ou isoladamente (fototerapia), ou em associação a fármacos fotossensibilizantes (fotoquimioterapia) - técnica PUVA.

V.3.1 Fototerapia com UVB

O tratamento apenas com radiação UVB pode ser utilizado isoladamente ou em associação com agentes tópicos sendo eficaz no tratamento de psoríase vulgar em placas e psoríase gutata.

A radiação UVB é mais eficaz do que a UVA, em especial a denominada de “banda estreita” que tem vindo a substituir progressivamente a fototerapia UVB de banda larga, aproximando-se da PUVAterapia em eficácia. Os raios UVB são menos fotomutagénicos do que a PUVA e as lesões do ADN são mais facilmente reparáveis. O número de tratamentos semanais varia entre 3 a 5 sessões e a dose inicial de UVB de banda estreita depende do fototipo do doente.

V.3.2 Fotoquimioterapia: PUVAterapia

A técnica PUVA está indicada em formas de psoríase vulgar extensas, psoríase gutata e na localização palmoplantar.

O tratamento consiste na administração oral de um agente fotossensibilizante, o mais vulgar é o psoraleno metoxaleno (8-metoxipsoraleno), seguida da irradiação corporal com UVA. A administração de psoraleno faz-se aproximadamente 2 horas antes da irradiação com UVA e executam-se 3 a 4 tratamentos por semana.

O psoraleno intercala-se no ADN e posteriormente, sob a acção dos UVA, liga-se covalentemente às bases pirimidínicas do ADN formando ligações cruzadas entre as duas cadeias de ADN da dupla hélice. Estas ligações cruzadas inibem irreversivelmente a síntese do ADN e a mitose, controlando assim a hiperproliferação epidérmica.

Os efeitos adversos da administração de psoralenos incluem náuseas, tonturas, cefaleias, prurido, cataratas oculares, entre outros. O fármaco é maioritariamente excretado por via renal cerca de 8 horas após a sua administração, durante este intervalo de tempo verifica-se um aumento da sensibilidade cutânea à radiação UV e, como tal, devem ser tomadas medidas de precaução à exposição solar, devendo mesmo ser evitada no dia do tratamento.

Entre os efeitos colaterais da PUVAterapia referem-se eritemas semelhantes à queimadura solar e, nos efeitos tardios, verifica-se o risco de aparecimento de manchas, carcinoma e melanoma maligno.

De modo a tentar contornar as reacções adversas provenientes da administração oral de psoralenos, foi desenvolvida uma estratégia terapêutica designada balneopuvaterapia. Esta técnica consiste na irradiação com UVA após

banho de imersão numa solução contendo o psoraleno, deste modo a aplicação é tópica e evitam-se os efeitos a nível sistémico, nomeadamente os efeitos gastrointestinais e oculares, permitindo ainda uma redução da dose de UVA.

A terapêutica PUVA é contra-indicada em menores de 12 anos; doentes com fotossensibilidade ou que estejam a tomar medicamentos fotossensibilizantes (p.e. tetraciclina, fenotiazinas); grávidas e mulheres em fase de amamentação; cataratas; história prévia de neoplasias ou interrupção de citostáticos há menos de um mês.

V.4 TERAPÊUTICAS COMBINADAS ^[3,5,6]

Alguns doentes com formas graves de psoríase ou refractárias aos tratamentos convencionais acabam por necessitar frequentemente de terapêutica em associação com vários agentes para manterem uma eliminação eficaz das lesões. Os componentes da terapêutica em associação não devem apresentar toxicidade aditiva e as doses utilizadas são inferiores às usadas em monoterapia. Estas terapêuticas combinadas permitem, portanto, um reforço da eficácia, com menos efeitos adversos.

São utilizados em combinação, sequencialmente e/ou rotativamente – fototerapia, outros tratamentos tópicos, os fármacos de utilização sistémica, por exemplo retinóides + UVB, retinóides + PUVA, metotrexato + UVB, metotrexato + ciclosporina, entre outros.

VI. NOVAS TERAPÊUTICAS

Na última década têm sido realizados grandes avanços na compreensão da fisiopatogenia da psoríase, demonstrando o papel essencial do sistema imunitário no desenvolvimento e manutenção da doença. O conhecimento mais aprofundado da imunopatogenia da psoríase permitiu o desenvolvimento de novas terapêuticas direccionadas para alvos específicos na cascata inflamatória responsáveis pela manifestação da doença. Estes fármacos, denominados agentes biológicos, são obtidos através do uso da biotecnologia recombinante e podem ser citocinas, anticorpos ou proteínas de fusão. Podem exercer a sua acção a nível das células apresentadoras de antígenos inibindo a sua migração, dos linfócitos T inibindo a sua activação, migração e diferenciação e, ainda, no bloqueio de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α [12,13,34].

As terapêuticas biológicas disponíveis para o tratamento da psoríase dividem-se, segundo o seu mecanismo de acção, em dois grupos: moduladores de citocinas (anti-TNF α e anti-IL-12/23p40), e moduladores de células T [25,28]. Actualmente estão aprovados pela EMA 4 agentes biológicos para o tratamento da psoríase: 3 anti TNF- α (terapêutica de primeira linha) -adalimumab, etanercept e infliximab- e o anti-IL-12/23p40- ustecinumab. Os moduladores das células T (efalizumab e alefacept) não possuem aprovação pela EMA para utilização na Europa [13].

Por vezes, na ausência de resposta ou na presença de efeitos adversos importantes, é necessário fazer mudança de terapêutica entre fármacos biológicos com diferentes mecanismos de acção [6,13].

Os candidatos à terapêutica biológica são indivíduos adultos com psoríase moderada a grave definida por PASI de 10 ou superior ou envolvimento igual ou superior a 10% da superfície cutânea e DLQI superior a 10. A doença deve ter sido grave nos últimos 6 meses, refractária a tratamento sistémico convencional e, deve verificar-se pelo menos uma das seguintes categorias clínicas: risco elevado de toxicidade, intolerância e/ou contra-indicação ou ausência de resposta a tratamento sistémico clínico, formas graves e instáveis de psoríase ou doentes com artrite psoriática [13].

Em todos os estudos relativos à eficácia destes fármacos no tratamento da psoríase em placas moderada/grave, a medida de eficácia utilizada foi o PASI 75, ou seja, a redução do PASI em 75% em relação ao valor prévio ao início da terapêutica [13].

Além da eficácia observada, uma das grandes vantagens destes fármacos é o seu excelente perfil de segurança com ausência de toxicidade em órgãos alvo, nomeadamente nefro ou hepatotoxicidade, característica dos tratamentos sistémicos convencionais ^[22,23]. Apesar do seu perfil de segurança, a actuação dos agentes biológicos sobre o sistema imune origina acções secundárias complexas que limitam o seu uso. A experiência clínica com estes novos medicamentos é ainda relativamente limitada desconhecendo-se a amplitude de efeitos colaterais a longo prazo, onde se destacam a depressão imunitária e a potencial oncogenicidade. Acresce o facto de serem medicamentos de custo extraordinariamente elevado ^[6,13].

Os agentes biológicos representam uma importante aquisição no arsenal terapêutico da psoríase, no entanto os seus efeitos colaterais são significativos e potencialmente prejudiciais e, como tal, impõe-se uma monitorização clínica cuidadosa antes do início do tratamento e ao longo do mesmo (Tabela IV) ^[6,13].

Tabela IV – Avaliação prévia e monitorização dos doentes com psoríase sob terapêutica biológica ^[13]

		Antes do início da terapêutica biológica	Monitorização
Avaliação da gravidade da psoríase	PASI	SIM	Aos 3 meses, depois a intervalos de 3 a 6 meses
	DLQI		
Exame geral	Despiste de infecção	SIM	A intervalos de 3 a 6 meses
	Doença desmielinizante		
	ICC		
	Neoplasia maligna		
Pesquisa de tuberculose	Em todos os biológicos	SIM	De 12 em 12 meses
Exames laboratoriais	a) Hemograma completo	SIM	Aos 3 meses, depois a intervalos de 3 a 6 meses
	b) Creatinina, ureia, electrólitos e função hepática	SIM	Aos 3 meses, depois a intervalos de 3 a 6 meses
	c) Hepatites B e C, VIH	SIM	
	d) ANA, anti-DNAn	SIM	
	e) Urina	SIM	Aos 3 meses, depois a intervalos de 3 a 6 meses
	f) Teste de gravidez	SIM	Se suspeita de gravidez no decurso da terapêutica biológica
Imagiologia	Radiografia de tórax	SIM	Se suspeita de TP ou outra infecção respiratória

VI.1 INIBIDORES DO TNF- α

VI.1.1 Adalimumab ^[13,16,34,35]

O adalimumab é um anticorpo monoclonal humano recombinante expresso em células de ovário do hamster chinês. Liga-se de forma selectiva e com grande afinidade ao TNF- α solúvel e transmembranar, induzindo a lise das células que expressam o TNF- α na sua superfície mediada pelo complemento e, neutraliza a sua função biológica bloqueando a interacção com os receptores TNF p55 e p75 da superfície celular. Modula também as respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF, incluindo as alterações dos níveis das moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária.

Nos estudos REVEAL e CHAMPION, os resultados de eficácia do adalimumab foram elucidativos, com 71% e 79,6% dos doentes a alcançar o PASI às 16 semanas, respectivamente. O estudo CHAMPION comparou o adalimumab com o metotrexato e com placebo, demonstrando uma diferença estatisticamente significativa, visto que apenas 35,5% dos doentes a tomar metotrexato alcançaram o PASI 75 no mesmo período de tempo.



Figura 21 – Tratamento com Adalimumab (A - 0 semanas; B - 16 semanas) ^[34].

VI.1.2 Etanercept ^[13,34,36]

O etanercept é uma proteína de fusão humana formada pela fusão de dois receptores de TNF tipo II (p75) com uma IgG1 humana. Actua por inibição competitiva da ligação do TNF aos seus receptores de superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inactivo. Ao contrário dos outros dois anti-TNF, o etanercept não se liga ao TNF- α transmembranar, não induzindo a citólise mediada pelo complemento. Pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação que são induzidas ou reguladas pelo TNF.

Ficou demonstrado, em vários estudos, que a eficácia deste fármaco no tratamento da psoríase é fortemente determinada pela dose administrada. Na dose de

25 mg 1x/semana apenas 14% dos doentes atingiram PASI 75 às 12 semanas, enquanto 49% dos doentes o alcançaram após doses de 50 mg 2x/semana. A taxa de resposta também depende do tempo de administração, aumentando até às 24 semanas de tratamento.

Têm sido realizados estudos relativamente à associação do etanercept com o MTX. Os resultados obtidos demonstram que a combinação destes dois fármacos reduziu significativamente a actividade da doença, além de produzir recuperação funcional das articulações. O etanercept também pode ser associado à PUVAterapia.



Figura 22 – Tratamento com etanercept (A - 0 semanas; B - 24 semanas) ^[34]

VI.1.3 Infliximab ^[13,16,17,18,34,37,38]

O infliximab é um anticorpo monoclonal IgG1 homem-murino quimérico obtido por tecnologia de ADN recombinante. Liga-se à forma solúvel e transmembranar do TNF, com elevada afinidade, formando complexos estáveis que impedem a ligação do TNF aos seus receptores e consequente activação dos mesmos.

O infliximab demonstrou, nos seus dois estudos de referência, os melhores níveis de eficácia na redução do PASI na psoríase em placas moderada/grave, até agora. No estudo SPIRIT o PASI 75 foi alcançado à 10^a semana em 72% dos doentes na dose de 3 mg/Kg e em 88% com a dose de 5 mg/Kg. Neste estudo também foi avaliada a duração da resposta após se ter alcançado a maior redução do PASI à 10^a semana; nos casos em que a dose administrada foi de 3 mg/Kg verificou-se uma redução da resposta logo após a semana 10; na dose de 5 mg/Kg a resposta máxima de redução do PASI manteve-se até à 14^a semana. No estudo EXPRESS pretendeu-se determinar a resposta à terapêutica de indução e à de remissão, obtendo-se os seguintes resultados: cerca de 80% dos doentes atingiram o PASI 75 na 10^a semana, a resposta foi ainda superior na 24^a semana com 82% a alcançar o mesmo resultado e no final das 50 semanas de estudo 77% dos doentes mantinham a redução do PASI em 75%.



Figura 23 – Tratamento com infliximab. Aspecto da lesão antes (A) e após o tratamento (B) ^[37].



Figura 24 – Tratamento com infliximab. Aspecto ungueal pré tratamento (A); após 2 semanas de tratamento (B); após 8 semanas de tratamento (C); após 10 semanas de tratamento (D) ^[37].

VI.2 ANTI-IL-12/23P40

VI.2.1 Ustecinumab ^[12,13,34,39]

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 κ anti-IL-12/23, totalmente humano produzido numa linhagem de células de mieloma murino utilizando a tecnologia de ADN recombinante. Liga-se com elevada afinidade e especificidade à subunidade da proteína p40 das citocinas humanas IL-12 e IL-23 impedindo que se liguem e activem os seus receptores proteicos expressos na superfície das células T. Ao inibir a ligação da IL-12 e IL-23 aos seus receptores previne as suas contribuições para a activação das células imunitárias, tais como a sinalização intracelular e a secreção de citocinas.

Está indicado no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, nas situações referidas acima, e, apesar de ter alguma eficácia na artrite psoriática, ainda não está comercializado com esta indicação.

A eficácia e segurança do ustecinumab no tratamento da psoríase moderada a grave foram avaliadas em 3 ensaios clínicos de fase III. No estudo PHOENIX 1 os doentes receberam aleatoriamente placebo, 45 ou 90 mg de ustecinumab, às semanas 0 e 4, seguido da mesma dose a cada 12 semanas (Tabela V). O estudo

Psoríase: Recentes Avanços na Compreensão da Doença e sua Terapêutica

PHOENIX 2 avaliou a eficácia e segurança da diminuição do intervalo das administrações (Tabela V).

Tabela V – Eficácia do ustecinumab no tratamento da psoríase ^[12]

Ensaio	Ref	Tratamento (nº doentes)	Resultados (%)	Conclusões
PHOENIX 1	19	1. U 45 ou 90 mg sem 0, 4 e 12/12 sem 2. Placebo sem 0, 4 e 12/12 sem *doentes submetidos a U à sem 0 e que atingiram PASI 75 às sem 28 e 40, foram re-aleatorizados para manter dose ou suspender até perda de resposta.	O PASI 75 foi atingido 67,1% no grupo U 45 mg e 66,4% no grupo U 90 mg vs 3,1% no grupo placebo.	U mostrou ser eficaz no tratamento de psoríase moderada a grave
PHOENIX 2	20	1. U 45 ou 90 mg sem 0, 4 e 12/12 sem 2. Placebo sem 0, 4 e 12/12 sem *à sem 28, os respondedores parciais (resposta PASI >50 e <75), que receberam inicialmente U, foram re-aleatorizados para manter tratamentos a cada 12 sem ou 8 sem.	À sem 52, o PASI 75 foi atingido por 68,8% doentes grupo U 90 mg 8/8 sem vs 35,4% 8/8 sem 12/12 sem.	Intensificação da dose de 90 mg para 8/8 sem pode ser necessária para melhorar resposta

U: Ustecinumab; PASI 75: diminuição em 75% do valor de PASI inicial.

O estudo ACCEPT comparou a eficácia do ustecinumab, nas doses de 45 e 90 mg, com o etanercept na dose de 50 mg 2x/semana, ambos administrados por via SC segundo os intervalos habituais. Após 12 semanas de tratamento, 67,5% dos doentes tratados com ustecinumab 45 mg e 73,8% dos doentes tratados com ustecinumab 90 mg alcançaram PASI 75, em comparação com 56,8% dos doentes tratados com etanercept.

Tabela VI – Posologia e duração do tratamento dos biológicos aprovados pela EMA ^[13]

	ADALIMUMAB	ETANERCEPT	INFLIXIMAB	USTECINUMAB
Posologia	Indução: 80 mg seguida de 40 mg, uma semana após dose inicial. Manutenção: 40 mg em semanas alternadas.	Indução: 25 mg 2x/semana ou 50 mg 1x/semana, ou 50 mg 2x/semana nas primeiras 12 semanas. Manutenção: 25 mg 2x/semana ou 50 mg 1x/semana.	Indução: 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6. Manutenção: 5 mg/kg de 8/8 semanas.	Indução: 45 ou 90 mg* às semanas 0 e 4. Manutenção: 45 ou 90 mg* de 12/12 semanas.
Duração do tratamento	Deve ser administrado sem interrupção. A duração do tratamento depende da resposta e dos efeitos secundários. A interrupção do tratamento deve ser	Deve manter-se até ser alcançada remissão clínica, até 24 semanas. Nalguns doentes adultos, pode ser apropriada a manutenção terapêutica para além das 24	Deve ser administrado sem interrupção. A duração do tratamento depende da resposta e dos efeitos secundários. A interrupção do tratamento deve ser	Deve ser administrado sem interrupção. A duração do tratamento depende da resposta e dos efeitos secundários. A interrupção do

considerada em doentes que não apresentem resposta até Às 16 semanas.	semanas. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem resposta até às 12 semanas.	considerada em doentes que não apresentem resposta até às 14 semanas.	tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem resposta até às 28 semanas.
---	---	---	---

*Se peso corpora > 100 kg.

VI.3 Segurança dos inibidores do TNF- α e anti-IL-12/23

No grupo dos anti TNF- α as principais reacções adversas e contra-indicações são sobreponíveis. O ustecinumab é o agente biológico mais recentemente introduzido e apresenta algumas diferenças relativamente aos anti TNF- α no que diz respeito a reacções adversas e contra-indicações (Tabela VII) ^[13].

Tabela VII – Características de segurança dos agentes biológicos aprovados pela EMA ^[13]

	ANTI TNF-ALFA	ANTI-INTERLEUCINA 12/23
Contra-indicações e Precauções	- Hipersensibilidade ao fármaco ou algum dos seus excipientes - Infecção activa (incluindo infecção crónica por vírus da hepatite B e C, bem como infecção por VIH e tuberculose) e vacinas vivas atenuadas - História recente de neoplasia (< 5 anos), com excepção de basalioma - Gravidez conhecida ou previsível e aleitamento - ICC (classe III-IV, NYHA) - Doença desmielinizante	- Hipersensibilidade ao fármaco ou algum dos seus excipientes - Infecção activa (incluindo infecção crónica por vírus da hepatite B e C, bem como infecção por VIH e tuberculose) e vacinas vivas atenuadas - História recente de neoplasia (< 5 anos), com excepção de basalioma ou CEC tratados - Gravidez conhecida ou previsível e aleitamento
Reacções Adversas	- Reacções no local de injeção - Infecções - Tuberculose - Reacções cutâneas - Neoplasias - Doenças desmielinizantes - Insuficiência cardíaca congestiva - Anticorpos e Síndrome Lupus-like - Hepatotoxicidade - Efeito de classe	- Reacções no local de injeção - Cefaleias, tonturas - Infecções respiratórias superiores, nasofaringite - Outras infecções - Neoplasias cutâneas - Depressão - Diarreia - Prurido - Dorsalgia e mialgia - Fadiga
Interações	Não há estudos formais sobre as interações medicamentosas dos biológicos. Estes não devem ser administrados com outros medicamentos imunossuppressores, devido ao elevado risco de infecção associado.	

Reacções alérgicas ^[13,34,35,36,37,39]

As reacções no local da injeção são os efeitos adversos mais frequentes destes fármacos. São caracterizadas por eritema local, placas de urticária, prurido, dor e edema. Geralmente são de carácter transitório e não justificam a suspensão do tratamento. Os casos de choque anafilático são raros e, em geral, resolvem-se com redução da velocidade de perfusão e terapêutica sintomática. Os doentes podem desenvolver autoanticorpos contra qualquer um dos anti TNF- α (adalimumab: 8,4%; etanercept: 7%; infliximab:28%), levando à diminuição da eficácia terapêutica.

Infeções ^[13,18,34,35,36,37,39]

São menos frequentes mas mais preocupantes. Consistem principalmente em infecções das vias respiratórias superiores, rinite, bronquite e infecções das vias urinárias. Os doentes em tratamento com anti TNF- α apresentam um risco aumentado de infecção por tuberculose ou reactivação de tuberculose latente. Isto deve-se ao facto de o TNF- α estar envolvido na destruição dos bacilos, pela activação dos macrófagos, e na inibição da disseminação da infecção por estimular a formação de granulomas, sendo portanto essencial na defesa do hospedeiro contra o *Mycobacterium tuberculosis*. O rastreio de tuberculose é imperativo antes de se iniciar terapêutica biológica.

Neoplasias ^[13,35,36,37,39]

Os dados existentes até ao momento não são conclusivos, no entanto parece haver um risco aumentado de neoplasias nomeadamente linfoma, melanoma e cancro cutâneo não-melanoma.

Insuficiência cardíaca congestiva ^[13,35,36,37]

Foram notificados 47 casos à FDA de início ou agravamento de ICC secundários à administração de infliximab e etanercept. Em metade dos casos estavam ausentes factores de risco pré-existentes para patologia cardíaca. Houve resolução ou melhoria significativa após suspensão do fármaco. Relativamente ao ustecinumab não parece haver, até ao momento, aumento de eventos cardiovasculares.

Doenças neurológicas ^[13,35,36,37]

Os anti TNF- α estão contra-indicados em doentes com antecedentes ou familiares em 1º grau com história de doenças desmielinizantes, uma vez que foram reportados casos de início ou agravamento de doença neurológica desmielinizante, incluindo esclerose múltipla, após administração destes fármacos. O ustecinumab foi bem tolerado num estudo de fase II em doentes com esclerose múltipla, sem evidência de progressão da desmielinização.

VI.4 MODULADORES DAS CÉLULAS T

VI.4.1 Efalizumab ^[6,17,34,40]

O Efalizumab é um anticorpo monoclonal murínico humanizado que se liga especificamente à subunidade CD11a do LFA-1, uma proteína de superfície dos linfócitos T, essencial na sua activação, migração para a pele e adesão aos queratinócitos, bloqueando desta forma a cascata inflamatória da psoríase em três pontos críticos. Foi aprovado para o tratamento da psoríase moderada a grave em 2003 estando particularmente indicado em doentes com contra-indicação para os agentes anti- TNF α nomeadamente risco de tuberculose latente ou doenças desmielinizantes.

A sua eficácia é inferior à dos anti- TNF α , além de ser ineficaz no tratamento da artrite psoriática. Em Fevereiro de 2009, o Infarmed suspendeu a sua Autorização de Introdução no Mercado devido à notificação de 3 casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva ocorridos em doentes a tomar efalizumab há mais de três anos, concluindo assim que os benefícios do fármaco não superavam os riscos.

VI.4.2 Alefacept ^[6,14,17,34]

O alefacept é uma proteína de fusão humana que se liga à molécula CD2 expressa na superfície das células T, impedindo a sua interacção com as APC e, consequentemente, inibindo a activação dos linfócitos T. Também apresenta afinidade para receptores expressos nas células NK e macrófagos, conduzindo à apoptose dos linfócitos T que expressam altos níveis de CD2- células de memória. A monitorização do número de linfócitos deve ser realizada ao longo do tratamento.

Os melhores resultados observaram-se nos doentes que sofreram uma redução na contagem dos linfócitos basais maior ou igual a 25%.

O alefacept não tem autorização actual pela EMA para utilização nos países

Psoríase: Recentes Avanços na Compreensão da Doença e sua Terapêutica

européus, no entanto o seu uso nos EUA está aprovado pela FDA no tratamento de doentes com psoríase em placas. A sua administração é feita tanto por via IV, na dose de 7,5 mg por semana, quanto por via IM, na dose de 15 mg por semana.

Os efeitos adversos incluem: reacções no local da injeção IM, calafrios, estados gripais, faringite e, com contagem de linfócitos inferior a 250 células/ μ L, são descritas infecções oportunistas.

Tabela VIII – Resumo dos agentes biológicos

Classificação	Nome	Local de Acção	Via de Administração	Indicação
Inibidores do TNF- α	Adalimumab	Receptor p55 e p75 do TNF- α	SC	Psoríase crónica em placas moderada a grave; AP
	Etanercept	TNF- α sóluvel	SC	Psoríase crónica em placas moderada a grave; AP
	Infliximab	TNF- α sóluvel e transmembranar	IV	Psoríase crónica em placas moderada a grave; AP
	Golimumab	TNF- α sóluvel e transmembranar	SC	Artrite psoriática
	Certolizumab	TNF- α sóluvel	SC	Psoríase crónica em placas moderada a grave; AR
Anti-IL-12/23p40	Ustekinumab	Subunidade proteica p40 das IL-12 e IL-23	SC	Psoríase crónica em placas moderada a grave
	Briacinumab	Subunidade proteica p40 das IL-12 e IL-23	SC	Psoríase crónica em placas moderada a grave
Moduladores das células T	Efalizumab	Porção CD11a do LFA-1 dos linfócitos T	SC	Psoríase crónica em placas moderada a grave
	Alefacept	Receptor CD2 dos linfócitos T	IV ou IM	Psoríase crónica em placas moderada a grave
	Siplizumab	Receptor CD2 dos linfócitos T	IV ou IM	Psoríase crónica em placas moderada a grave
	Abatacept	Receptor CD80/86 das APC	IV	AR

VI.5 NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS ^[12]

Devido aos grandes avanços no conhecimento da imunopatogénese da psoríase têm sido identificados diversos alvos de futuras terapêuticas, ainda em investigação ^[25].

A IL-17 é um desses alvos. Esta citocina inflamatória, secretada predominantemente pelos linfócitos Th17, mas também pelos macrófagos, células de Langerhans e mastócitos, tem um papel relevante na patogénese da psoríase através da estimulação da produção de mediadores inflamatórios levando à inflamação epidérmica. Têm sido estudados dois anticorpos monoclonais humanos anti-IL-17, o AMG827 e o AIN457.

A IL-22, secretada exclusivamente pelos linfócitos T, é uma citocina inflamatória recentemente implicada na patogénese da psoríase responsável pela indução da transdução de sinal intracelular. O ILV-094 é um anticorpo monoclonal que tem como alvo esta interleucina, bloqueando a sua actividade biológica.

A janus cinase-3 (JAK-3) é um atractivo alvo terapêutico no tratamento da psoríase, considerando que é um elemento crítico para a transdução de sinal iniciado pela ligação das IL-2,-4,-9,-15, e -21 aos seus receptores presentes na membrana dos linfócitos T, interrompendo assim a activação e proliferação destas células. O CP-690,550 (Tasocitinb) é um potente e selectivo inibidor da JAK-3, actualmente em estudo.

VII. CONCLUSÃO

A psoríase é uma das doenças dermatológicas mais relevantes na prática clínica devido à ausência de uma cura definitiva e ao impacto negativo que provoca na qualidade de vida dos doentes, levando muitas vezes a estados depressivos e até ao suicídio.

É uma doença inflamatória sistémica de carácter crónico, com períodos de exacerbação intercalados por épocas de remissão de duração imprevisível, que apresenta diversas manifestações clínicas afectando a pele e articulações. Esta patologia encontra-se frequentemente associada a co-morbilidades importantes devido ao estado pró-inflamatório constante em que se encontram estes doentes.

O início e o desenvolvimento desta patologia dependem da interacção entre factores genéticos, imunológicos e ambientais. É conhecido, actualmente, o papel fundamental dos linfócitos Th1 e Th17 na patogénese da doença, assemelhando-a a uma reacção imune.

Considerando que o diagnóstico da psoríase é essencialmente clínico, é de extrema importância que os profissionais de saúde tenham conhecimento aprofundado acerca desta patologia e das suas manifestações clínicas, de forma a estarem aptos a identificá-la num doente auxiliando-o na remissão dos sintomas e melhoria da sua qualidade de vida.

Apesar de não haver actualmente uma cura definitiva para a psoríase, existe um conjunto de terapêuticas eficazes no controlo da doença, dependendo este da adesão à terapêutica por parte dos doentes. Este é um dos maiores desafios e é uma área em que o farmacêutico pode, e deve, intervir de forma a garantir que os doentes psoriáticos cumpram a sua terapêutica e a utilizem da forma mais correcta, garantindo assim o sucesso terapêutico e a, conseqüente, melhoria na sua qualidade de vida. Além disso, o farmacêutico tem uma posição privilegiada junto da população devendo estar apto a elucidar estes indivíduos quanto à patologia e qualquer dúvida que tenham em relação a esta e ao tratamento. O acompanhamento, a informação e a educação dos doentes são factores essenciais que fazem a diferença nos resultados clínicos.

Os recentes avanços no conhecimento da imunopatogénese da psoríase, em associação à toxicidade provocada pelas terapêuticas clássicas, conduziram à pesquisa e desenvolvimento de novas terapêuticas. É neste contexto que surgem os agentes biológicos no tratamento da psoríase, especificamente direccionados para as alterações imunopatogénicas da doença. Estes fármacos são uma nova modalidade

de terapia na dermatologia e constituem uma importante aquisição no arsenal terapêutica da psoríase, sendo utilizados como alternativa aos tratamentos convencionais. Os ensaios clínicos com os agentes biológicos demonstraram uma evidente melhoria no quadro clínico da psoríase, um excelente perfil de segurança e boa tolerabilidade. A experiência clínica com estes novos fármacos é relativamente limitada e a sua toxicidade a longo prazo é, ainda, desconhecida sendo fundamental para o sucesso e segurança terapêutica a selecção cuidadosa dos doentes, assim como a sua monitorização ao longo do tratamento.

A necessidade de fármacos ainda mais eficazes e seguros, aliados a esquemas posológicos mais convenientes e monitorizações mais simples ao longo do tratamento, conduzirá à pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos no futuro, provavelmente também direccionados para os processos que estão na base da etiopatogénese da doença.

VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Camisa C., *Manual de Psoríase- Diagnóstico e Tratamento*, 1ª ed, Revinter Ltda, 2003.
- [2] Fitzpatrick T.B., et al., *Atlas em Cores e Sinopse de Dermatologia Clínica*, 2ª ed, McGraw-Hill, 1992.
- [3] Fitzpatrick T.B., et al, *Dermatology in General Medicine*, 6th ed., McGraw-Hill, 2003.
- [4] Esteves J.A., Baptista A.P., Rodrigo F.G., Marques Gomes M.A., *Dermatologia*, 2ª ed., Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1992
- [5] Minhós R.D., Rodrigues L.M., *Tratamento da psoríase: Situação actual e perspectivas futuras*, Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde, 1:13-23 (2004)
- [6] Rodrigo, F.G.; Marques Gomes, M.; Mayer-da-Silva, A.; Filipe, L.P., *Dermatologia: Ficheiro Clínico e Terapêutico*, 1ª ed., Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 2010
- [7] Almeida I.M.M, *Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina: Psoríase e Factores de Risco Cardiovascular*, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, 2011
- [8] Fitzpatrick T.B., et al., *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology: Common and Serious Diseases*, 4rd ed., McGraw-Hill, 2001.
- [9] Ruiz D.G., et al, *Artrite psoriásica: entidade clínica distinta da psoríase?*, Rev. Brasileira de Reumatologia, 52(4):623-638 (2012)
- [10] Ponzio H.A., *Patogénese da psoríase*, Anais Brasileiros de Dermatologia, 67(4):135-138 (1992)

[11] Longo D.L., et al, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed., McGraw-Hill, 2011

[12] Diamantino F., Ferreira A., *Perspectivas Futuras no Tratamento da Psoríase, Novidades em Terapêutica Biológica*, Acta Médica Portuguesa, 24:997-1004 (2011)

[13] Pinto G.M., Filipe P., *Normas de Boa Prática para o Tratamento da Psoríase em Placas em Idade Não Pediátrica com Biológicos*, Acta Médica Portuguesa, 25(2):125-141 (2012)

[14] Briefing Document Amevive[®] (Alefcept), 2002 [última consulta Janeiro 2013]
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3865B1_01_Biogen.pdf

[15] Da Silva A.C.A., Lambert A.P.F., *Anticorpos Monoclonais na Terapêutica da Psoríase*, Revista Electrónica de Farmácia, 3(4):41-58 (2011)

[16] Moreira E.R., De Souza P.R.K., *Psoríase: A Doença e Sua Terapêutica*, Rev. Brasileira de Ciências da Saúde, 15:75-81 (2008)

[17] Arruda L., et al, *Tratamento Sistêmico da Psoríase- Parte II: Imunomoduladores Biológicos*, Anais Brasileiros de Dermatologia, 79(4):393-408 (2004)

[18] Sanchez A.P.G., *Imunopatogénese da psoríase*, Anais Brasileiros de Dermatologia, 85(5): 747-749 (2010)

[19] Fortaleza G.T.M., et al, *Tuberculose esplênica durante tratamento de psoríase com Infliximabe*, Anais Brasileiros de Dermatologia, 84(4):420-424 (2009)

[20] Carneiro S.C.S., *Tese Psoríase: mecanismos de doença e implicações terapêuticas*, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2007

[21]
http://www.google.com.br/imgres?imgurl=http://www.asociacionpsoriasis.com.mx/imagenes/fenomeno_de_koebner.jpg&imgrefurl=http://www.asociacionpsoriasis.com.mx/index.php?option%3Dcom_content%26view%3Darticle%26id%3D55%26Itemid%3D59&usq=BhOokieDGyrQS11-1spkadUzi3A=&h=272&w=416&sz=20&hl=pt-

[PT&start=5&zoom=1&tbnid=dmZuC77t_glZiM:&tbnh=82&tbnw=125&ei=hprxUI74BMOThqee6oGgAw&prev=/search%3Fq%3Dfenomeno%2Bde%2Bkoebner%26hl%3Dpt-PT%26tbn%3Disch&itbs=1](http://www.google.com.br/imgres?imgurl=http://www.psorinfo.com/Files/Billeder/Corporate/arm_pit.jpg&imgrefurl=http://www.psorinfo.com/Flexural.aspx%3FID%3D1034&usq=PlhQMsLy-4TsuDgU9ajELQXlfnE=&h=218&w=300&sz=7&hl=pt-PT&start=5&zoom=1&tbnid=dmZuC77t_glZiM:&tbnh=82&tbnw=125&ei=hprxUI74BMOThqee6oGgAw&prev=/search%3Fq%3Dfenomeno%2Bde%2Bkoebner%26hl%3Dpt-PT%26tbn%3Disch&itbs=1)

[22] Zachariae R., et al, *Self-reported stress reactivity and psoriasis-related stress of Nordic psoriasis sufferers*, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 18(1):27-36 (2004)

[23]

http://www.google.com.br/imgres?imgurl=http://www.psorinfo.com/Files/Billeder/Corporate/arm_pit.jpg&imgrefurl=http://www.psorinfo.com/Flexural.aspx%3FID%3D1034&usq=PlhQMsLy-4TsuDgU9ajELQXlfnE=&h=218&w=300&sz=7&hl=pt-PT&start=3&zoom=1&tbnid=9zW1is2luJo2rM:&tbnh=84&tbnw=116&ei=A4bxUO3pMcOphAeys4BY&prev=/search%3Fq%3D

[24]

<http://thumbs.sapo.pt/?W=260&H=195&pic=http://imgs.sapo.pt/saude2010/uploads/images/saude-medicina/medicacao-doencas/doencas/psorise%20cabeca%20mulher%20450x338%20ok.jpg>

[25]http://www.google.com.br/imgres?imgurl=http://www.psorinfo.com/Files/Billeder/Corporate/arm_pit.jpg&imgrefurl=http://www.psorinfo.com/Flexural.aspx%3FID%3D1034&usq=PlhQMsLy-4TsuDgU9ajELQXlfnE=&h=218&w=300&sz=7&hl=pt-PT&start=3&zoom=1&tbnid=9zW1is2luJo2rM:&tbnh=84&tbnw=116&ei=TYjxUPXWOY-5hAeVhoGYDw&prev=/search%3Fq%3Dpsorise%2Binversa%26hl%3Dpt-PT%26tbn%3Disch&itbs=1

[26]http://www.google.com.br/imgres?imgurl=http://3.bp.blogspot.com/_r25q5Nel80c/T_cucc2CJNl/AAAAAAAADA/Uuq_hwQdiv8/s1600/psoriase2.jpg&imgrefurl=http://psorisesaude.blogspot.com/2012/07/psoriase-eritrodermica.html&usq=goqsw27prg5LS0AqzaJ5QujDTU=&h=331&w=499&sz=22&hl=pt-PT&start=1&zoom=1&tbnid=19H6GABMOGL85M:&tbnh=86&tbnw=130&ei=UJvxUM_9LMPAhAfJw4GgBw&prev=/search%3Fq%3Dpsor%25C3%25ADase%2Beritrod%25C3%25A9rmica%26hl%3Dpt-PT%26tbn%3Disch&itbs=1

[27] Romiti R., et al, *Psoríase na infância e na adolescência*, Anais Brasileiros de Dermatologia, 84(1):9-22 (2009)

[28] Goldenstein-Schainberg C., et al, *Conceitos actuais e relevantes sobre artrite psoriásica*, Rev. Brasileira de Reumatologia, 52(1):92-106 (2012)

[29] Gelfand J.M, et al, *Psoriasis and Cardiovascular Risk: Strength in Numbers*, Journal of Investigative Dermatology, 130:919-922 (2010)

[30] Carmo M.C.L., et al, *O impacto da psoríase na qualidade de vida: análise de aspectos individuais de PDI e DLQI*, Universidade Federal do Rio de Janeiro e Faculdade de Medicina: <http://dermato.med.br/ufrj2007/Impacto.pdf>

[31] Resumo das Características do Medicamento Acitretina IFC[®], 2011 [última consulta Janeiro 2013]:

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51004&tipo_doc=rcm

[32] Resumo das Características do Medicamento Fauldexato[®] (Metotrexato), 2005 [última consulta Janeiro 2013]:

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3307&tipo_doc=rcm

[33] Resumo das Características do Medicamento Ciclosporina Generis[®], 2012 [última consulta Janeiro 2013]:

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46720&tipo_doc=rcm

[34] Torres T., et al, *Psoríase na Era dos Biológicos*, Acta Médica Portuguesa, 23(3):493-498 (2010)

[35] Resumo das Características do Medicamento Humira[®] (Adalimumab), 2012 [última consulta Janeiro 2013]:

[http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR -
Product Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)

[36] Resumo das Características do Medicamento Enbrel[®] (Etanercept), 2013 [última consulta Janeiro 2013]:

[http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf)

[37] Resumo das Características do Medicamento Remicade[®] (Infliximab), 2012 [última consulta Janeiro 2013]:

[http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)

[38] Duarte A.A., Chehin F.B., *Psoríase moderada a grave tratada com infliximabe em 53 pacientes: perfil dos pacientes, eficácia e feitos adversos*, Anais Brasileiros de Dermatologia, 86(2):257-263 (2011)

[39] Resumo das Características do Medicamento Stelara[®] (Ustekinumab), 2012 [última consulta Janeiro 2013]:

[http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf)

[40] Resumo das Características do Medicamento Raptiva[®] (Efalizumab), 2009 [última consulta Janeiro 2013]:

[http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/000542/WC500057853.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000542/WC500057853.pdf)