



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Inês Formiga Santos

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Patogénese e Estratégias Terapêuticas no Tratamento da Psoríase” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Margarida Pereira de Castro Videira e do Professor Doutor Luís Maria Marques dos Santos Bimbo apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

**Inês Formiga Santos**

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Patogénese e Estratégias Terapêuticas no Tratamento da Psoríase” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Margarida Pereira de Castro Videira e do Professor Doutor Luís Maria Marques dos Santos Bimbo apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

**Outubro 2021**

## Declaração de Autoria

Eu, Inês Formiga Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016239032, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Patogénese e Estratégias Terapêuticas no Tratamento da Psoríase” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 20 de Outubro de 2021.

Inês Formiga Santos

(Inês Formiga Santos)

## AGRADECIMENTOS

Com a conclusão deste ciclo de estudos não posso deixar de agradecer aos meus pais e avós por nunca me deixarem desistir, pelo apoio e palavras de incentivo, é para e por vocês que consegui chegar até aqui.

À minha irmã, Sofia, que é a minha inspiração todos os dias e que me dá forças e faz com que queira ser melhor a cada dia, por se o exemplo de dedicação, sucesso e trabalho árduo.

Agradeço às minhas “bouas”, amigas de todas as horas pelas conversas a altas horas, por validarem todas as minhas preocupações, por serem uma peça indispensável do meu percurso ao longo destes 5 anos e que, certamente, levarei para a vida.

À Leles, Aniceto, Gabi, à Mimi e ao Salmon por serem os amigos que a tuna me deu, pelas aventuras, conselhos e idas aleatórias ao cinema.

Quero agradecer também à minha madrinha, Catarina, à minha afilhada, Proença, à minha prima/colega de casa e restante família e amigos que acompanharam o meu trajeto e que sempre me apoiaram.

Agradeço ao Professor Doutor Luís Bimbo pela confiança, ajuda, dedicação e disponibilidade que possibilitou a realização desta monografia.

Um enorme obrigado à Dra. Ana Videira e a toda a equipa da Farmácia Rainha Santa pela integração, companheirismo e por todos os valores e ensinamentos essenciais à minha formação, que me foram inculcados ao longo do estágio.

Por último, agradeço à FFUC e a Coimbra por terem moldado a minha formação pessoal e académica, proporcionando uma experiência ímpar que ficará para sempre na minha memória.

Um Enorme FRA!

“Tell me and I forget. Teach me and I remember. Involve me and I learn.”

**Benjamin Franklin**

# ÍNDICE

## Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas e Acrónimos .....	8
Introdução .....	9
A Farmácia Rainha Santa .....	10
Análise SWOT.....	11
Pontos Fortes .....	11
Pontos Fracos.....	13
Oportunidades .....	14
Ameaças.....	15
Bibliografia .....	16
Anexos .....	17
Anexo I: Caso Prático 1 .....	17
Anexo II: Caso Prático 2.....	18
Anexo III: Caso Prático 3.....	19

## Parte II - Patogénese e Estratégias terapêuticas no tratamento da Psoríase

Lista de Abreviaturas e Acrónimos .....	21
Abstract .....	22
Resumo .....	23
Introdução.....	24
Psoríase, uma doença da pele .....	25
Psoríase, uma doença global .....	26
Caracterização da doença psoriática.....	27
Etiologia, Sintomas e Severidade da Psoríase .....	28
Psoríase e Comorbilidades .....	30
Subtipos Clínicos da Psoríase.....	30
Fisiopatologia da Psoríase .....	33
Diagnóstico da Psoríase .....	34
Medidas não farmacológicas e prevenção da Psoríase .....	34
Terapêutica da Psoríase .....	35
Objetivos terapêuticos .....	36
Fototerapia.....	36
NB-UVB .....	37
BB-UVB .....	38
Terapia direcionada de UVB .....	39
PUVA.....	39
Terapias Tópicas .....	40
Corticosteroides tópicos.....	40
Análogos da Vitamina D.....	42
Inibidores da Calcineurina .....	43
Queratolíticos tópicos.....	43
Hidratantes.....	44
Antralina .....	45

Alcatrão de carvão/LCD .....	45
Terapias Sistémicas Não Biológicas.....	45
Metotrexato.....	46
Ciclosporina.....	47
Apremilast.....	48
Acitretina.....	49
Terapias Sistémicas Biológicas – A mais recente inovação .....	50
Inibidores TNF- $\alpha$ .....	51
Etanercept .....	52
Infliximab .....	53
Adalimumab .....	53
Certolizumab .....	54
Inibidores da IL-12/IL-23 .....	54
Ustekinumab .....	55
Inibidores da IL-17.....	56
Secucinumab .....	57
Ixecizumab .....	57
Brodalumab .....	58
Inibidores da IL-23.....	58
Guselcumab .....	59
Tildracizumab .....	59
Risancizumab .....	60
Terapia Combinada de terapias tópicas e terapias sistémicas não biológicas.....	61
Terapia Combinada de terapias tópicas e terapias sistémicas biológicas.....	61
Terapia Combinada de terapias sistémicas biológicas e não biológicas .....	61
O Tratamento e as Populações especiais.....	62
População Pediátrica .....	62
População Idosa.....	65
Grávidas .....	65
Conclusão e Perspetivas futuras no tratamento da Psoríase.....	66
Bibliografia .....	68

# Parte I

## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

## **Lista de Abreviaturas e Acrónimos**

AFP – Associação de Farmácias de Portugal

DCI – Denominação Comum Internacional

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FRS – Farmácia Rainha Santa

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT – do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

## Introdução

A atividade farmacêutica atua num vasto leque de áreas científicas [2] desde assuntos regulamentares, distribuição farmacêutica, ensino, até às áreas da farmácia hospitalar, indústria farmacêutica e farmácia comunitária.

A Farmácia Comunitária é o ramo de atuação que permite a maior proximidade à população, sendo, muitas vezes, o local onde o cidadão se desloca preferencialmente quando procura aconselhamento, quer a nível de primeiros sinais de doença, quer para esclarecimento de dúvidas relacionadas com a área de atuação do farmacêutico, como questões acerca da posologia e frequência de administração dos medicamentos ou aconselhamento na área da dermatologia e cosmética. Além disto, a farmácia comunitária pode, ainda, disponibilizar diversos serviços como consultas de nutrição, medição da glicémia e pressão arterial ou até mesmo administração de vacinas.

Por se tratar de uma área científica essencial para a promoção de saúde pública e para a prevenção da doença, está obrigatoriamente incluída no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da FFUC, na unidade curricular “Estágio”, permitindo ao futuro farmacêutico, aquando a sua formação, expandir o seu conhecimento a um nível prático e consolidar conceitos desenvolvidos nas diversas áreas de estudo que constituem o plano de estudos.

O estágio em Farmácia Comunitária permite ao estudante contactar diretamente com a realidade subjacente a este ofício antigo e que até hoje assume um papel de responsabilidade e cada vez mais se estende a outras áreas do espectro do conhecimento técnico-científico, mas também possibilita a compreensão dos desafios inerentes à profissão e ao seu impacto na manutenção da qualidade de vida do utente. O farmacêutico assume um papel determinante na adesão à terapêutica, na literacia em saúde e combate à desinformação, na administração correta de medicamentos, no aconselhamento ao utente, no incentivo à adoção de práticas saudáveis e na preservação do ambiente através de programas como o Valormed (reciclagem de resíduos de embalagens e medicamentos fora de prazo ou de uso) ou o programa de recolha de radiografias [7].

Este relatório vai abordar os relatos e análise, recorrendo a análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), da minha realidade enquanto estagiária na Farmácia Rainha Santa, bem como alguns casos práticos representativos de situações vivenciadas ao longo do estágio curricular.

## A Farmácia Rainha Santa

A Farmácia Rainha Santa, anteriormente situada na Rua Figueira da Foz, foi transferida para a sua localização atual na Avenida Fernão de Magalhães n.º 425 R/C, em Coimbra, e encontra-se sob a Direção Técnica da Dra. Ana Margarida Videira e é representada pela AFP [3]. A escolha desta farmácia para o meu estágio curricular relacionou-se com a sua localização numa zona adjacente a diversos serviços públicos e terminais rodoviários, resultando numa maior afluência e diversidade de utentes, pela sua oferta diversificada na área da cosmética e ortopedia, e pela oportunidade de uma experiência mais individualizada de estágio.

Iniciei o meu estágio a 11 de janeiro de 2021, tendo concluído a 2 de junho de 2021 e completando 825,5 horas. O estágio foi realizado sob a orientação da Dra. Ana Margarida Videira e acompanhada pela restante equipa. O horário de funcionamento da farmácia é das 8h às 20h de segunda a sexta e das 9h às 13h aos sábados.

A FRS possui 2 pisos: no rés-do-chão encontra-se a área de atendimento ao público, composta por 5 balcões e equipamentos de medição de pressão arterial e aferição de peso e altura, um escritório de direção técnica com área de descanso, um laboratório, zonas de armazenamento de medicamentos segundo o princípio “*first in, first out*”, um gabinete do utente e instalações sanitárias; o piso inferior é constituído por uma área ampla de armazenamento de medicamentos e uma zona de receção de encomendas com recurso a um elevador para transporte de medicamentos entre os pisos. Ao longo dos diferentes espaços existem sistemas de monitorização de temperatura e no laboratório encontra-se uma área de refrigeração, permitindo o adequado armazenamento de medicamentos que requerem temperaturas inferiores de armazenamento, garantindo, assim, o cumprimento das condições de armazenamento e manutenção de qualidade. A equipa técnica, composta pela diretora técnica, 3 farmacêuticos, 2 técnicos de farmácia e 1 técnico auxiliar, é dinâmica, prezando o bom espírito de equipa, ambiente de trabalho e entreajuda, visando a satisfação do utente e o bom funcionamento da farmácia, o que facilitou o processo de integração. Ressalto também, de uma forma muito positiva, a disponibilidade de toda a equipa no esclarecimento de qualquer dúvida que surgiu ao longo do estágio.

Na área de atendimento ao público encontram-se expostos de forma categorizada em gôndolas móveis, expositores e prateleiras, produtos de dermocosmética e perfumaria, material de ortopedia, suplementos alimentares, produtos de cuidado de higiene corporal, dentária e capilar, produtos veterinários e produtos sazonais como protetores solares.

## Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de análise que consiste na identificação de pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) tanto a nível interno como externo. O esquema-resumo que se segue apresenta em síntese a minha análise relativa ao estágio curricular na FRS.



Figura 1 - Síntese dos parâmetros analisados relativamente ao estágio na FRS.

### Pontos Fortes

#### – Organização do Armazenamento dos Medicamentos

Na FRS a receção de encomendas, sejam elas geradas automaticamente ou pedidas especificamente para suprir a necessidade de um determinado produto para um utente em particular, é efetuada no *software* 4DigitalCare [1], no piso inferior da farmácia e trata-se de um setor importante, permitindo uma maior perceção da variedade de medicamentos existentes no mercado, do seu custo e margem de lucro e possibilitou uma maior familiarização aos nomes comerciais e respetivas embalagens secundárias. Após a receção das encomendas, os medicamentos são colocados em carrinhos e transportados por elevador até ao rés-do-chão, onde serão posteriormente armazenados.

O armazenamento dos medicamentos é uma tarefa essencial pois permitiu-me conhecer as diferentes apresentações de um determinado medicamento, a sua disposição e o seu correto armazenamento segundo o princípio “*first in, first out*”, que pretende que as

embalagens com prazos de validade inferiores sejam as primeiras a serem escoadas, evitando perdas de *stock* e devoluções. A arrumação deve ser iniciada pelos produtos que requerem condições de armazenamento especiais, como é o caso das canetas carregadas de insulina, seguida de medicamentos que contenham substâncias controladas (psicotrópicos), que requerem um tipo de armazenamento distinto e estão sujeitas a um maior controlo, e por fim são arrumados os restantes medicamentos de acordo com o *layout* pré-estabelecido. A disposição dos medicamentos é feita por ordem alfabética, em função da sua forma farmacêutica e da dosagem do medicamento, havendo uma separação em medicamentos de marca e genéricos.

Considero a organização de medicamentos implementada na FRS um dos pontos fortes, pois permitiu-me dominar rapidamente o espaço, resultando num menor tempo de espera e maior eficiência no atendimento ao utente, mas também me conferiu uma maior confiança tanto no atendimento ao balcão como na fluidez da movimentação na farmácia.

#### – **Ficha do utente**

O *software* utilizado na FRS permite a criação de fichas do utente, que considero serem um ponto forte e uma mais-valia para a farmácia na otimização e personalização do atendimento ao utente. A ficha do utente trata-se de um registo de um determinado utente, que consiste no armazenamento de dados relativos ao utente, como a sua morada, contacto telefónico, número de contribuinte e onde é possível consultar o histórico das suas compras e preferências a nível de marcas e laboratórios. É possível adicionar, também, informações importantes no atendimento como alertas relativos à existência de planos adicionais de comparticipação associados ao doente em particular, como o esquema de saúde Sãvida – grupo EDP, o plano de saúde CTT Médis ou o serviço de assistência médico-social (SAMS).

A ficha do utente é uma ferramenta fundamental, tornando-se bastante útil principalmente nos primeiros meses de estágio em que ainda não estava familiarizada com a maioria dos utentes regulares, diminuindo substancialmente a ocorrência de erros a nível da escolha preferencial de marcas e laboratórios para um determinado medicamento, e a nível de faturação no atendimento ao utente. Além disso, permite um atendimento mais eficaz e transmite uma confiança adicional ao utente a ser atendido.

#### – **Autonomia no atendimento ao público e disponibilidade de aprendizagem**

O atendimento ao público é o principal setor de atuação das farmácias comunitárias, permitindo um contacto direto com a população, sendo essencial uma capacidade de

comunicação e um elevado nível de conhecimentos que possibilitem um melhor atendimento e aconselhamento e esclarecimento de dúvidas que possam surgir ao utente no ato da dispensa. Neste sentido, o atendimento ao público é uma etapa que requer uma enorme responsabilidade e, por isso, inicialmente comecei apenas por observar e auxiliar o atendimento, esclarecendo quaisquer dúvidas a nível informático ou a nível do atendimento e aconselhamento. No entanto, desde cedo a FRS fomentou a minha autonomia no atendimento ao público e, à medida que fui evoluindo, foi possível tornar-me mais autónoma nos atendimentos. Considero esta autonomia que me foi inculcada, associada ao apoio da equipa técnica e aos conhecimentos adquiridos tanto no MICF como ao longo do estágio, fundamental para a minha evolução na qualidade dos atendimentos e como futura profissional de saúde.

O facto de ser a única estagiária na FRS também constitui um ponto forte na minha experiência, o que possibilitou uma maior disponibilidade de esclarecimento de dúvidas e uma maior individualização na minha aprendizagem.

### **Pontos Fracos**

#### **– Falta de confiança**

Como referido anteriormente, o atendimento ao público constitui um dos maiores desafios do estágio curricular e, devido à minha inexperiência, inicialmente estava receosa, sentia que não tinha conhecimento suficiente e não tinha a confiança necessária para um atendimento de qualidade. Esta falta de confiança foi definitivamente um ponto fraco no meu estágio, fazendo diminuir a confiança do utente no meu atendimento; mas, à medida que o tempo foi passando e graças ao incentivo e auxílio da equipa FRS tornei-me mais confiante e mais segura dos meus conhecimentos para efetuar um apropriado aconselhamento e um atendimento de qualidade.

#### **– Dificuldade na associação de nomes comerciais/DCI**

Ao longo do MICF somos confrontados com inúmeros princípios ativos e a sua respetiva farmacocinética e farmacodinâmica, no entanto, ao iniciar o estágio deparei-me com atendimentos em que os utentes pediam a dispensa do medicamento pelo seu nome comercial, o que se revelou ser uma dificuldade para mim mas, com ajuda, fui-me familiarizando com as diferentes marcas e a associá-las à sua DCI. O facto de a maioria das receitas apresentar os medicamentos por DCI também facilitou o processo de aprendizagem e associação do nome comercial à respetiva substância ativa.

## – Medicamentos Manipulados

A FRS possui um laboratório destinado à preparação de manipulados, no entanto, considero um ponto fraco o facto de não ter tido a oportunidade de contactar mais frequentemente com esta prática, tendo apenas participado na preparação de um manipulado de pomada de Diprosone<sup>®</sup> e ácido salicílico a 5%. Na preparação de fórmulas magistrais é necessário verificar o bom estado dos equipamentos a utilizar e certificar a qualidade e quantidade das matérias-primas necessárias. Posteriormente é preenchida uma ficha de preparação de medicamentos manipulados, é elaborado o rótulo e é calculado o preço do medicamento manipulado.

## Oportunidades

### – Sistema Informático

Durante o MICF é nos apresentado o sistema informático SIFARMA 2000<sup>®</sup> e como navegar neste sistema. Porém, quando iniciei o estágio na FRS verifiquei que o sistema informático utilizado era o 4DigitalCare e inicialmente achei que iria ter bastantes dificuldades na adaptação, mas percebi o funcionamento do *software* e consegui adaptar-me rapidamente. Ambos os sistemas possuem similaridades entre si, contribuindo para a otimização do atendimento e possibilitando a gestão de *stocks*, a receção e gestão de encomendas, o controlo dos prazos de validade e o controlo e atualização de preços dos produtos; o 4DigitalCare [1] possui ainda uma ferramenta distinta que permite a criação e aplicação automática de descontos de campanhas em vigor na farmácia. O facto de poder conhecer e trabalhar com um sistema informático diferente foi definitivamente uma oportunidade.

### – COVID-19

Apesar de a pandemia ter tido início em 2019, o país ainda se encontrava em confinamento ao longo da maior parte do estágio, o que apesar de se revelar uma ameaça à escala mundial também se provou uma oportunidade de contactar com uma realidade diferente e de poder fazer parte da linha da frente na prestação de serviços de saúde à população numa época tão conturbada. De modo a poder perpetuar o seu funcionamento e garantir a segurança da equipa técnica, foram adotadas medidas de higiene e segurança: foi limitado o número máximo de 3 utentes em simultâneo no interior, foi colocada sinalética no chão indicando o correto posicionamento dos utentes de modo a respeitar a distância de segurança, foram instalados acrílicos nos balcões de atendimento e disponibilizado álcool gel para desinfeção das mãos.

## – **Formações**

As formações possuem um papel importante ao longo da atividade farmacêutica e na formação de futuros profissionais de saúde, contribuindo para o aumento do conhecimento relativamente a certos produtos ou áreas do conhecimento científico. Considero uma oportunidade o facto de ter podido, através da FRS, assistir a múltiplas formações, em formato *online*, de variadas áreas como formações da Liga Portuguesa Contra o Cancro, webinares acerca da contração de emergência, de suplementos alimentares e da COVID-19.

## **Ameaças**

### – **Estigma associado ao estagiário**

Ao contactar pela primeira vez com o atendimento ao público na qualidade de estagiária, não pude deixar de constatar que existe ainda um estigma associado ao atendimento pelo estagiário. Embora algumas vezes fundamentado, muitas pessoas estão ainda reticentes ao serem atendidas por um estagiário e preferem alguém com mais experiência, com receio de não serem bem atendidas ou de ocorrerem erros no atendimento. No entanto, trata-se de uma prática fundamental na formação de profissionais de saúde qualificados sendo, por isso, importante que seja quebrada esta barreira e que haja uma maior compreensão do papel do estagiário e da sua necessidade de aprendizagem, para que futuramente possa ser qualificado no desempenho das suas funções no mercado de trabalho.

### – **Medicamentos esgotados**

Infelizmente a falta de medicamentos é um problema relativamente comum nas farmácias do país e apesar da FRS possuir vários fornecedores e uma elevada e diversificada oferta de produtos e medicamentos, que permite diminuir o risco de ruturas a nível de *stock*, é inevitável existirem faltas de certos medicamentos que, por terem um escoamento menor ou por serem de custo muito elevado, não se encontram em *stock* na farmácia mas que existem em armazém nas empresas fornecedoras.

No entanto, existem ainda situações em que o medicamento em questão se encontra esgotado nos fornecedores, o que torna impossível prever a sua retoma à farmácia e se traduz numa ameaça para os utentes que dependem desses medicamentos para o controlo de doenças crónicas. Um caso particular que ocorreu durante o estágio foi o caso do diazepam 5 mg que se encontrou esgotado durante meses, sem que houvesse alternativa quer a nível dos diversos nomes comerciais como dos diferentes genéricos, neste caso foi necessário notificar os médicos dos utentes em causa para que prescrevessem uma medicação alternativa.

## Bibliografia

1. **4DigitalCare - Sistemas de informação para o setor farmacêutico. | Software para farmácias** - [Consult. 2 abr. 2021]. Disponível em: <https://4digitalcare.com/>
2. **A Farmácia Comunitária - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos** - [Consult. 17 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. **AFP - Farmácia Rainha Santa** - [Consult. 5 mar. 2021]. Disponível em: <http://afp.com.pt/associates/?id=2896&title=farmacia-rainha-santa>
4. **Infomed: Detalhes do medicamento - Fucithalmic** - [Consult. 6 mai. 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
5. **Infomed: Detalhes do medicamento - Telfast 120** - [Consult. 27 abr. 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
6. **Infomed: Detalhes do medicamento - Zabak** - [Consult. 8 mai. 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
7. **Outras Áreas Profissionais - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos** - [Consult. 4 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/outras-areas-profissionais/>

## Anexos

### Anexo I: Caso Clínico I

Uma mulher com cerca de 35 anos dirige-se à farmácia e pede para que lhe seja dispensado Monuril<sup>®</sup> com duas saquetas pois julga estar com um início de infeção urinária e ao comentar com uma colega de trabalho, esta indicou-lhe que costuma tomar Monuril<sup>®</sup> duas saquetas e que a infeção passa em 2 dias.

Verificando que Monuril<sup>®</sup> se trata de um antibiótico, informo a senhora de que apenas lhe posso dispensar tal medicamento sob receita médica, ao que a utente respondeu que “não iria ter tempo de passar no médico” e questionou acerca de uma alternativa a essa medicação e que não implicasse ter de ir ao médico, até porque não tinha a certeza se era mesmo infeção urinária. Questionei então a senhora se sentia ardor ao urinar ou se apresentava prurido ou sangue na urina, ao que ela respondeu que sentia um pequeno ardor e a sensação quase constante de “bexiga cheia” mesmo apesar de ter urinado à pouco tempo.

Tendo por base as informações e sintomatologia apresentada pela mulher, confirmo que se trata de uma infeção urinária na sua fase inicial e aconselho à senhora o suplemento Cistisil<sup>®</sup> que contém arando vermelho, cavalinha e uva-ursina, e que vai promover o conforto urinário e vai atuar como antioxidante celular e recomendo a toma de 2 comprimidos por dia.

Além da dispensa do medicamento alerto também para a necessidade de ingerir bastante água e fazer uma higiene íntima com produtos que equilibrem o pH natural, como o Lactacyd<sup>®</sup> gel higiene íntima diária.

Por fim, alerto a senhora que se decorrerem 5 dias e ela não verificar melhoria nos sintomas, deverá dirigir-se ao médico para que este lhe possa receitar então um antibiótico.

## Anexo II: Caso Clínico 2

Um homem com idade cerca de 40 anos dirige-se à farmácia queixando-se dor e aflição no olho esquerdo, que constato estar com aspeto avermelhado. O senhor diz que o seu pai, que é médico, lhe receitou um antibiótico para aplicar no olho e apresenta uma receita manual de Fucithalmic<sup>®</sup>, um gel oftálmico indicado para infeções bacterianas do globo ocular.

Ao observar o olho e tendo em conta a sintomatologia apresentada pelo homem procedo à cedência do Fucithalmic<sup>®</sup> [4] e aconselho ainda o colírio Zabak<sup>®</sup> [6], que alivia os sintomas da conjuntivite alérgica sazonal, e Blephaclean<sup>®</sup>, toalhetes esterilizadas para a higiene das pálpebras.

O homem confirma então que vai levar os 3 produtos e procedo à instrução da correta administração oftálmica dos medicamentos:

- O senhor deve lavar bem as mãos e limpar o exterior do olho com o Blephaclean<sup>®</sup>;
- De seguida coloca uma gota de Zabak<sup>®</sup> no olho e aguarda 5 minutos;
- Deve lavar de novo as mãos e colocar no dedo indicador cerca de 0,5 a 1 cm de Fucithalmic<sup>®</sup> ou colocá-la diretamente na parte inferior da pálpebra inferior;
- Fechar o olho e massajar levemente com o dedo anelar em movimentos circulares.

Este procedimento deverá ser efetuado 2 vezes ao dia (de manhã e à noite) e deve durar até 2 dias após o desaparecimento completo dos sintomas.

Após esta explicação, questiono o senhor acerca das instruções que lhe expliquei e pergunto se tem alguma dúvida acerca da aplicação do gel.

### Anexo III: Caso Clínico 3

Uma jovem de 26 anos vai à farmácia à procura de algo para as alergias ao pólen e ao pó, típicos daquela estação, mas que precisava de ir trabalhar e necessitava de algo que não lhe desse sonolência.

Questiono então a senhora se já costuma fazer alguma medicação para esse efeito, ao que a senhora diz que em anos anteriores chegou a tomar Atarax<sup>®</sup> em comprimidos mas que nunca se deu com a medicação e que lhe dava muita sonolência. Questionei também acerca de outros possíveis problemas de saúde ou se apresentava rinorreia e a senhora disse que não possuía quaisquer outros problemas de saúde e que apresentava um ligeiro corrimento nasal.

Procedi então para o aconselhamento de Telfast 120<sup>®</sup> [5], um medicamento anti-histamínico H1 que não possui efeitos sedativos e é indicado para a rinite alérgica e que atua também no corrimento nasal. Recomendei-lhe a toma de 1 comprimido diário antes da refeição.

## Parte II

### Monografia

“Patogénese e Estratégias terapêuticas no  
tratamento da psoríase”

## Lista de Abreviaturas e Acrónimos

AINEs – Anti-inflamatórios Não Esteróides

AMPc – Adenosina Monofosfato Cíclica

BB-UVB – Radiação Ultravioleta B de Banda Larga

BSA – Área de Superfície Corporal

CAMP – Peptídeos Antimicrobianos de Catelicidina

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EMV – Esperança Média de Vida

GM-CSF – Fator estimulante de colónias de granulócitos e macrófagos

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

IL – Interleucina

LCD – *liquor carbonis detergens*

NB-UVB – Radiação Ultravioleta B de Banda Estreita

OMS – Organização Mundial de Saúde

PASI – Área da Psoríase e Índice de Severidade

PSOPortugal – Associação Portuguesa da Psoríase

PUVA – Psoralen + Radiação Ultravioleta A

TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral Alfa

UV – Ultravioleta

## **Abstract**

Psoriasis is a chronic inflammatory disease of dermatological nature that essentially affects the epidermis, which may, over time, evolve at a systemic level, as well as being associated with several comorbidities. Both the onset of psoriasis and the exacerbations of the disease may be related to environmental, genetic and immunological factors.

There are several clinical subtypes of psoriasis, the most common and the ones to be discussed in this review are plaque psoriasis, inverse psoriasis, guttate psoriasis, pustular psoriasis, erythrodermic psoriasis, palmoplantar psoriasis, nail psoriasis and psoriatic arthritis, the last one being considered a comorbidity due to its association with a long-term evolution of psoriasis.

As it is an incurable disease, the therapeutic goal is to manage the disease and avoid exposure to “trigger” factors, which may be different for each case. Thus, it is essential to establish a personalized therapy for each patient and actively monitoring the evolution of the disease and the psoriasis patient.

This review will address the pathological aspects of psoriasis, its subtypes, etiology, associated symptomatology, its pathophysiology, as well as its impact on the socioeconomic level and on the patient’s quality of life. The various therapies currently on the market and emerging therapies will also be presented, as well as possible side effects and, finally it will be discussed the current scenario in Portugal regarding the available therapies and the information and support for patients with psoriasis; and what is expected for the future of psoriatic therapy.

**Keywords:** Psoriasis, pathology, topical treatment, systemic therapies, monoclonal antibodies.

## Resumo

A Psoríase é uma doença inflamatória de carácter crónico do foro dermatológico e que afeta essencialmente a epiderme, podendo, ao longo do tempo, evoluir a nível sistémico, bem como ser associado a diversas comorbilidades.

Tanto o início da psoríase como as exacerbações da doença podem estar relacionadas com fatores ambientais, genéticos e imunológicos.

Existem diversos subtipos clínicos da psoríase, sendo os mais comuns e os que serão objeto desta revisão a psoríase em placas, psoríase inversa, psoríase gutata, psoríase pustulosa, psoríase eritrodérmica, psoríase palmo-plantar, psoríase ungueal e artrite psoriática, esta última podendo também ser considerada uma comorbilidade estando associada a uma evolução a longo prazo da psoríase.

Por ser uma doença sem cura, o objetivo terapêutico é a gestão da doença e evitar a exposição aos fatores “gatilho”, que podem ser diferentes para cada caso. Assim, torna-se essencial estabelecer uma terapêutica personalizada a cada doente e um acompanhamento ativo da evolução da doença e do próprio portador de psoríase.

Nesta revisão serão abordados os aspetos patológicos da psoríase, os seus subtipos, etiologia e sintomatologia associada aos mesmos, a sua fisiopatologia, assim como o seu impacto a nível socioeconómico e da qualidade de vida. Serão também apresentadas as diversas terapêuticas existentes no mercado e as emergentes, possíveis efeitos secundários e, por fim, será discutido o futuro do tratamento da psoríase, bem como o panorama em Portugal no que concerne às terapias disponíveis e à informação e apoio ao doente com psoríase.

**Palavras-chave:** Psoríase, patologia, tratamentos tópicos, terapias sistémicas, anticorpos monoclonais.

## Introdução

A psoríase é uma doença crónica inflamatória que afeta globalmente em média 2% da população [1,2,3] independentemente da sua faixa etária e pode atingir qualquer zona da extensão da pele, unhas, couro cabeludo e, ao longo dos anos pode evoluir atingindo as articulações. É uma doença autoimune caracterizada pela imunoestimulação da proliferação dos queratinócitos situados na epiderme que se apresenta predominantemente sob a forma de lesões cutâneas descamativas e edematosas resultando no comprometimento do normal funcionamento da pele enquanto barreira protetora das agressões do meio, das infeções e dos raios UV [4,5]. O surgimento da psoríase ou de exacerbações pode dever-se a fatores ambientais, genéticos ou imunológicos.

Esta doença tem um impacto muito significativo na qualidade de vida do doente, tanto a nível físico e psicológico como a nível socioeconómico devido ao custo das terapias e das consultas de acompanhamento associado, também, às menores oportunidades de trabalho e menor rendimento. A nível físico e psicológico, a psoríase afeta consideravelmente a morbidade e mortalidade, estando frequentemente associada a comorbilidades ou a uma maior incidência das mesmas, que vão condicionar ou até encurtar a vida do portador de psoríase [1,6,7]. Assim, considerando que a psoríase não tem cura, é importante controlar a progressão da doença e diminuir a ocorrência de recidivas recorrendo às diferentes terapêuticas disponíveis.

Embora o conhecimento acerca da psoríase e do seu tratamento seja relativamente recente e limitado, atualmente já existem diversas terapêuticas que atuam em diferentes etapas da patogénese da psoríase.

Após o diagnóstico da psoríase, efetuado por um profissional de saúde qualificado, é necessário distinguir o subtipo clínico de psoríase e apurar a severidade da doença por forma a traçar o melhor curso de tratamento, que deve ser adaptado ao doente em questão, estabelecendo objetivos terapêuticos individualizados, que tenham por base a redução da sintomatologia e atendendo a possíveis comorbilidades, preferências pessoais e histórico clínico [6,8].

Os tratamentos tópicos assim como a fototerapia, em monoterapia ou terapia combinada, são geralmente a primeira linha no tratamento da psoríase leve a moderada e, caso esta estratégia de tratamento seja insuficiente ou ineficaz, é necessário recorrer às terapias sistémicas. As terapias sistémicas biológicas ou não biológicas são as alternativas terapêuticas para o tratamento de psoríase moderada a grave ou em situações onde o doente não responde

à terapia tópica, devendo ser monitorizadas de perto devido aos riscos associados. As terapias combinadas podem ser uma mais-valia no tratamento da psoríase, muitas vezes potenciando os efeitos da terapêutica ou reduzindo o risco de ocorrência de eventos adversos graves [9,10,11].

As terapias não farmacológicas devem ser utilizadas como adjuvante ao tratamento farmacológico independentemente da severidade ou subtipo da doença [10].

Com este projeto pretende-se esclarecer as diferentes abordagens ao tratamento da psoríase em monoterapia ou terapia combinada, focando nas terapias aprovadas e disponíveis no mercado, bem como no futuro da terapêutica da psoríase no que concerne a novas moléculas em desenvolvimento e novos alvos terapêuticos.

### Psoríase, uma doença da pele

A pele é um dos órgãos que integra o sistema tegumentar e é o maior órgão do corpo humano, cobrindo cerca de 1,6 a 1,8 m<sup>2</sup> e 20% do peso total de um ser humano adulto normal. Assume diversas funções, entre elas proteção química e física, funções de fronteira, queratopoiética e proteção biológica a nível da desidratação, imunológico, metabólico, termorregulador, sensorial e a nível de produção de vitamina D3 [5,12-14].

Existem três camadas que compõem a pele: a epiderme, a derme e a hipoderme ou camada subcutânea, sendo que a epiderme é a camada mais superficial, enquanto a hipoderme ou camada subcutânea é a camada mais interna da pele; possuem também anexos cutâneos como o pelo, glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas e unhas [12,14].

A epiderme é constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado e é não vascularizada, atuando como uma barreira a agentes patogénicos externos. É composta pela camada córnea, que confere resistência; camada translúcida, camada granulosa, camada espinhosa e camada germinativa ou basal. As células que formam a epiderme são essencialmente melanócitos, desmossomas, células de Merkel, queratinócitos e células de Langerhans, estas duas últimas fundamentalmente responsáveis pela defesa imunitária [5,12,13,15-17].

A derme é a camada mais espessa da pele podendo ser subdividida em duas camadas: camada papilar, diretamente abaixo da epiderme, e camada reticular e é constituída por tecido conjuntivo frouxo e tecido conjuntivo denso não modelado, respetivamente [12,14]. Tem como função conferir suporte, resistência e elasticidade; por ser altamente vascularizada, a derme tem a função de oxigenar e nutrir a epiderme por difusão através da junção

dermoepidérmica, atuando também ao nível da termorregulação através da dilatação ou constrição dos vasos sanguíneos. Possui na sua composição fibras de colagénio, fibras elásticas, fibras de reticulina, elementos celulares como fibroblastos, macrófagos e mastócitos, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, terminações nervosas, folículos pilosos, glândulas sebáceas e canais secretores das glândulas sudoríparas [12-16].

A hipoderme ou camada subcutânea é formada por tecido adiposo e tecido conjuntivo frouxo; possui uma camada fibro-adiposa, uma camada fibrosa, bolbos pilosos, nervos, novelos sudoríparos e as ramificações da vascularização arterial e venosa. É a camada que separa a derme e a fáscia muscular, apresentando funções de reserva energética, isolamento térmico e de defesa contra choques físicos [12,14].

As doenças de pele podem diferir na sua localização ao longo das camadas que a constituem e podem ser de carácter autoresolutivo, resolvem-se sem a necessidade de recorrer a terapêutica; de carácter tratável ou doenças crónicas, como é o caso da psoríase, o objeto deste estudo.

Tanto a psoríase como a dermatite atópica, o melanoma, a dermatite de contacto ou o albinismo são exemplos de doenças associadas à epiderme e aos seus diferentes elementos celulares [5].

### **Psoríase, uma doença global**

A psoríase é uma doença crónica inflamatória, de etiologia multifatorial e não transmissível que afeta cerca de 1 a 3% da população mundial, com tendência a aumentar ao longo dos próximos anos. Apresenta uma predisposição genética e afeta significativamente a qualidade de vida do portador em diversas vertentes: social, física e principalmente emocional [7,8,18]. Os doentes com psoríase sofrem com a exclusão social e estigma por parte da sociedade ainda pouco educada para a normalização destas patologias, para além de todos os desafios a nível de sintomatologia a que são submetidos diariamente, sendo bastante frequente o desenvolvimento de patologias como a depressão, ansiedade e em casos extremos, tendências suicidas [5,7].

De acordo com o estudo PeSsOa, um estudo do tipo PRO (Patient Reported Outcomes) que avalia o impacto socioeconómico e na qualidade de vida da psoríase nos doentes em Portugal, 21,9% dos doentes inquiridos revelou que esta doença impacta de forma moderada a qualidade de vida; e que 25,4% considera que a psoríase influencia de forma grave ou extremamente grave a qualidade de vida. Um estudo da National Psoriasis Foundation

também revelou que cerca de 75% dos doentes inquiridos sentiram um grande impacto da psoríase nas suas atividades quotidianas [5,19].

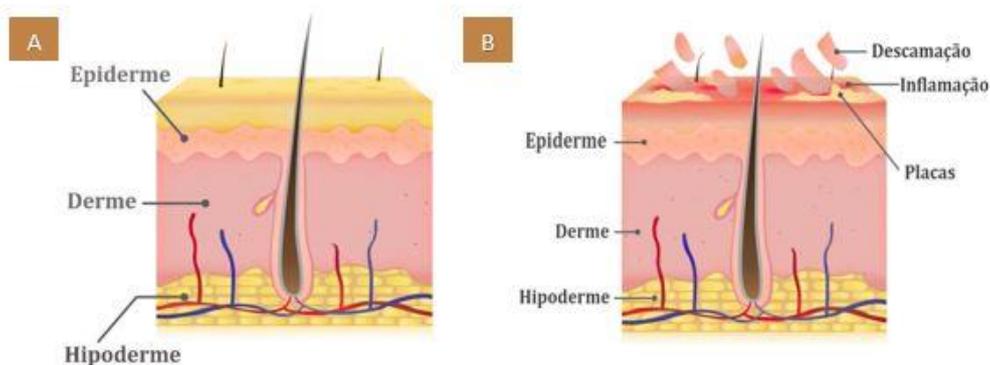
Segundo dados da OMS a prevalência da psoríase nos diversos países pode oscilar entre 0,09%, verificado na República Unida da Tanzânia, e 11,4%, dado registado na Noruega. Também é evidenciado pela OMS que a psoríase é mais comum nos países europeus, mais especificamente no norte da Europa, e apresenta menor prevalência em populações asiáticas. A prevalência da psoríase entre géneros é equivalente e esta pode manifestar-se a qualquer idade, sendo mais frequente nas idades compreendidas entre os 16 e os 22 anos e entre os 57 e os 60 anos [5,7,9].

De acordo com a PSOPortugal, estima-se que em Portugal existam cerca de 250 mil doentes com psoríase e no que concerne aos custos da terapêutica e acompanhamento destes doentes, o estudo PeSsOa revelou que o custo da terapêutica da psoríase em Portugal pode superar os 30 euros mensais a que acresce o valor das consultas de acompanhamento [19,20].

Em termos de mortalidade a psoríase como doença isolada e na sua forma leve não revela risco significativo no aumento de mortalidade, no entanto quando associada a comorbilidades como doenças cardiovasculares, depressão ou síndrome metabólica este risco aumenta substancialmente: no caso de doentes com psoríase associada a doença cardiovascular a redução da esperança média de vida ronda os cinco anos. Para doentes com psoríase na sua forma grave poderá haver uma redução na EMV de até 3,5 anos em indivíduos do sexo masculino e de 4,4 anos para o sexo feminino, comparativamente a indivíduos não portadores de psoríase [7,21-23].

### **Caracterização da doença psoriática**

A Psoríase é uma doença do foro imunológico que só mais recentemente foi considerada como uma doença autoimune e multissistémica, podendo atingir outros órgãos e sistemas diferentes. É caracterizada pela hiperproliferação de queratinócitos da epiderme por imunoestimulação, que resulta no aumento da renovação das células epidérmicas e provocando inflamação [4,7,24]. Manifesta-se no corpo maioritariamente sob a forma de lesões descamativas com aspeto avermelhado e bordos bem demarcados, mas podem apresentar aspeto, espessura e extensão variáveis. Podem estar localizadas em diferentes regiões da superfície corporal, sendo mais afetados os joelhos, cotovelos, couro cabeludo, região lombar e sacral, glúteos, zona genital e também as unhas. A localização destas lesões bem como o seu aspeto vai depender do subtipo clínico de psoríase que o doente apresenta [3,5,7,10].



**Figura 1** - Representação do modelo estrutural da pele em camadas, considerando A o modelo referente a uma pele saudável, e B a representação da pele com psoríase. Em B é possível verificar inflamação a nível da epiderme, consequência da hiperproliferação de queratinócitos.

### Etiologia, Sintomas e Severidade da Psoríase

Apesar da notória evolução do conhecimento acerca da psoríase nos últimos anos a etiologia da psoríase ainda permanece parcialmente desconhecida, apenas se sabe que existem fatores que influenciam o aparecimento e a exacerbação desta patologia: fatores ambientais, imunológicos e genéticos [18,24].

Os **fatores ambientais** são fatores externos que aumentam a suscetibilidade de um indivíduo contrair psoríase ou podem ser um gatilho para uma exacerbação em doentes psoriáticos, assim devem ser evitados para que o risco de contrair a doença seja diminuído. O *stress* é um dos fatores ambientais mais preponderantes [25], mas existem outros fatores como a obesidade, tabagismo, consumo de álcool e certos fármacos (iodetos, beta-bloqueadores, antimaláricos, lítio), infeções por HIV, estafilococos e estreptococos, traumas na pele (cortes, picadas de inseto, queimaduras solares) e mudanças hormonais [4,24,26-29].

**Fatores genéticos** relacionam-se com a predisposição genética da psoríase e nestes casos é desconhecida a causa que pode despoletar o aparecimento da doença. Cerca de um terço dos doentes com psoríase possui, no seu histórico familiar, algum familiar portador da doença, o que suporta a premissa das implicações genéticas na doença. O alelo HLA-Cw6 (antigénio leucocitário humano Cw6) situado no *locus* PSORS1 no cromossoma 6p21, que codifica as proteínas MHC classe I, é o alelo mais fortemente associado às mutações genéticas nos portadores de psoríase, mas outros antigénios associados ao HLA, como HLA-B13, HLA-B17, HLA-DR7 estão relacionados com o aparecimento da psoríase. Mutações na subunidade beta da IL-12 e na IL-23R também podem enquadrar um fator genético da suscetibilidade à psoríase, bem como a predisposição genética para a obesidade [3,4,24,27,30,31].

Os **fatores imunológicos** são os fatores maioritariamente responsáveis pela suscetibilidade e sintomatologia da psoríase, por se tratar de uma doença autoimune na qual os linfócitos T, cuja função é detetar e destruir agentes patogénicos, apresentam uma hiperatividade que resulta no ataque ao próprio tecido saudável da pele. Como consequência deste ataque às células saudáveis, neste caso aos queratinócitos epidérmicos, há estimulação da produção de novas células que, de forma cíclica, vão também ser alvos da ação dos linfócitos T. Os indivíduos portadores desta doença apresentam ainda níveis elevados de TNF- $\alpha$ , uma citocina pró-inflamatória, responsável pela apoptose celular e estimulação da inflamação [4,13,18,24,32].

A **sintomatologia** pode variar caso a caso, sendo os sintomas mais frequentemente associados à psoríase a descamação da pele e couro cabeludo, edema, prurido, fadiga, erupção cutânea, dor, rubor e nalguns subtipos clínicos pode verificar-se febre, sangramento, dores nas articulações, conjuntivite, distrofia ungueal [4,7,9].

Assim como a sintomatologia também os sinais apresentados e os fatores responsáveis pelo início da doença variam caso a caso, revelando-se parâmetros essenciais para o diagnóstico da psoríase bem como a aferição da severidade e do subtipo de psoríase que o doente apresenta [4,9].

De acordo com a OMS [7] a avaliação da severidade da doença psoriática pode ser feita com recurso a variadas ferramentas estatísticas das quais se destacam o PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*, que avalia a extensão da área afetada e os parâmetros clínicos e o BSA, *Body Surface Area* que é baseado na área de superfície corporal afetada [2,10]. A severidade pode ser classificada em psoríase ligeira ou na forma leve, moderada e grave. No caso da ferramenta utilizada ser o PASI, a psoríase é classificada como ligeira se o score for menor ou igual a 10 e se este valor for superior a 10 trata-se de uma forma de psoríase moderada ou grave. O score pode apresentar valores entre 0 e 72, sendo 0 o score do indivíduo saudável e 72 o nível máximo de doença [18]. Para o BSA o parâmetro é medido em percentagem e para que a psoríase seja classificada como ligeira a área afetada tem de ser inferior a 3%; se o valor percentual se encontrar entre 3 e 10% estamos perante uma forma moderada da psoríase e se o valor for superior a 10% a psoríase é classificada como grave, considerando que 1% corresponde à área da palma da mão com os dedos unidos [8,10,19].

Segundo o estudo PeSsOa, em Portugal cerca de 80% dos portadores de psoríase apresentam a forma ligeira da doença e os restantes 20% exibem a forma moderada ou grave da doença [19].

## Psoríase e Comorbilidades

A psoríase pode apresentar-se em diversas zonas da pele, mas também pode atingir outros sistemas e órgãos, como é o caso das articulações em que cerca de um terço dos doentes com psoríase desenvolve artrite psoriática apresentando-se como uma das comorbilidades mais comuns da psoríase; ou contribuir substancialmente para o surgimento de outras doenças a si associadas [3,6,7,9]. A severidade da doença pode afetar diretamente a prevalência das comorbilidades [6,7,33,34]. A tabela seguinte relaciona as diferentes comorbilidades associadas à psoríase:

*Tabela 1 - Comorbilidades associadas à psoríase*

Comorbilidades associadas à redução da qualidade de vida [7,8,10,35,36]	Depressão
	Ansiedade
	Alcoolismo
	Tabagismo
	Tendências suicidas
Comorbilidades associadas à evolução sistémica da inflamação na psoríase [3,7,10,35-38]	Artrite psoriática
	Dislipidémia
	Hipertensão [22]
	Doença cardíaca coronária [22]
	Diabetes tipo 2
	Obesidade
	Síndrome metabólica
	Enfarte de miocárdio [22,40]
	Acidente vascular cerebral
	Doença renal crónica
Comorbilidades associadas a certos tratamentos da psoríase [7,36,35]	Doença de Crohn
	Insuficiência renal
	Dificuldade respiratória
	Nefrotoxicidade
	Hepatotoxicidade

## Subtipos Clínicos da Psoríase

Podemos distinguir os diferentes tipos de psoríase através da sua sintomatologia característica e principalmente pelo local e aspeto das lesões [3]:

- Psoríase vulgar ou em placas;
- Psoríase gutata;
- Psoríase inversa;

- Psoríase pustulosa;
- Psoríase eritrodérmica;
- Psoríase palmo-plantar;
- Psoríase ungueal;
- Artrite psoriática.

### **Psoríase Vulgar ou em Placas**

É o subtipo de psoríase que exibe maior prevalência especialmente na faixa etária inferior a 40 anos. As lesões apresentam-se sob a forma de placas avermelhadas, bem delimitadas, cobertas por escamas de pele morta de coloração branca e prateada que possuem relevo derivado da espessura das lesões e podem estar presentes em número e diâmetro variável. A psoríase em placas pode estar frequentemente situada nos joelhos, cotovelos, couro cabeludo, região lombar e região retroauricular; pode estar, com menos frequência, associada a variantes mais graves da doença cobrindo toda a extensão do tronco e dos membros. No couro cabeludo a psoríase em placas pode causar prurido e, por vezes, causar uma redução da densidade capilar no local afetado pela lesão, no entanto, nas restantes zonas a psoríase vulgar é geralmente assintomática [2,3,7,20,32].

### **Psoríase Gutata**

Esta variante afeta mais predominantemente a população pediátrica e pode ser desencadeada por infecções estreptocócicas nas amígdalas, por faringite ou, em raras ocasiões, resultar da evolução da doença psoriática vulgar. É caracterizada por apresentar lesões de pequena dimensão com aspeto similar a gotas, distribuídas por uma extensa área de superfície corporal, atingindo os membros e tronco na maioria dos casos [2,3,7,20].

### **Psoríase Inversa**

As lesões típicas da psoríase inversa ocorrem maioritariamente nas zonas intertriginosas do corpo como axilas, região infra mamária e virilhas; pode também ocorrer na região genital mas a prevalência é inferior. No que concerne às lesões específicas que permitem o seu diagnóstico, estas são avermelhadas com aspeto brilhante usualmente não apresentam escamas, o que pode originar confusão no diagnóstico por ser visualmente parecido com infecções cutâneas por fungos ou bactérias [2,3,7,20].

### **Psoríase Pustulosa**

A psoríase pustulosa é um dos subtipos menos frequentes da psoríase, mas trata-se de uma variante mais grave em termos de severidade e está mais propensa à ocorrência de complicações potencialmente fatais. Caracteriza-se pela presença de múltiplas pústulas (“bolhas” repletas de pus) nas lesões avermelhadas, podendo apresentar fissuras e descamação distribuídas pelo corpo ou restritas a uma zona específica, sendo a localização mais comum a região palmo-plantar. Esta forma de psoríase tem uma sintomatologia bastante acentuada comparativamente aos restantes subtipos clínicos, registando-se sintomas a nível sistémico como febre, dor, mau estar e diarreia [2,3,7,20,32].

### **Psoríase Eritrodérmica**

Assim como a psoríase pustulosa também a psoríase eritrodérmica é pouco comum, considerada uma variante mais grave e frequentemente associada a complicações como dificuldades respiratórias, doenças cardiovasculares, dificuldade na termorregulação e infeções, esta última devido ao comprometimento da pele como barreira a agentes patogénicos. É um tipo de psoríase generalizada que pode ser aguda ou crónica e afeta cerca de 90% da superfície corporal com vermelhidão, inflamação e alguma descamação da área afetada. A sintomatologia mais frequente é dor, arrepios, febre, mau estar e prurido [2,3,7,20,32].

### **Psoríase Palmo-plantar**

É um subtipo de psoríase específico da região da palma das mãos e da planta dos pés. Caracteriza-se por apresentar lesões avermelhadas, placas hiperqueratóticas (espessas) e descamativas; são mais predominantes sintomas como fissuras dolorosas e sangramento [2,3,7,20,32].

### **Psoríase Ungueal**

É localizada nas unhas e dedos das mãos e pés e pode surgir de forma isolada em 5 a 10% dos casos, mas geralmente ocorre concomitantemente com outros subtipos de psoríase. Os sinais e sintomas clínicos são maioritariamente unhas irregulares e espessas com presença de sulcos; podem exibir onicólise (descolamento da unha), manchas de coloração esbranquiçada ou amarelada e inflamação. A psoríase ungueal pode aumentar a prevalência de onicomicose e aquando do seu diagnóstico pode, muitas vezes, ser confundida com infeções fúngicas [2,3,7,20,32].

## Artrite psoriática

Cerca de 40% dos doentes com psoríase vulgar desenvolve artrite psoriática a longo prazo e estima-se que mais de um terço destes doentes não foi diagnosticado [3]. Classifica-se como a inflamação das articulações e da pele, podendo afetar qualquer articulação do corpo, sendo mais comum nas articulações dos membros superiores e inferiores e da coluna vertebral. Este tipo de psoríase impacta significativamente a qualidade de vida do portador, uma vez que causa deformação, dor e rigidez das articulações a que acresce a inflamação e é mais prevalente na faixa etária adulta e em doentes que exibam variantes graves da psoríase [2,3,7,20,32,41].

## Fisiopatologia da Psoríase

Apesar dos avanços recentes na compreensão da psoríase e dos diferentes tratamentos e terapias a fisiopatologia exata da psoríase tem, ainda, algumas lacunas [1,5]. A psoríase surge devido a uma desregulação entre as células do sistema imunológico e os queratinócitos situados na epiderme devido a fatores ambientais, imunológicos ou predisposição genética. Esta desregulação é responsável pela estimulação do sistema imunitário modulado pelos linfócitos T, desencadeando a libertação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que vão estimular os queratinócitos a iniciar uma cascata inflamatória, resultando na hiperproliferação dos queratinócitos, vasodilatação, espessamento da pele e eritema característicos da psoríase [1,3,5].

Inicialmente dá-se a ocorrência de um evento “gatilho” como *stress*, infeção ou trauma que irá ativar uma resposta imunológica em que os nucleótidos da própria célula se vão ligar aos peptídeos antimicrobianos de catelicidina (CAMP) existentes nos queratinócitos, formando um complexo que vai ligar-se ao toll-like receptor-7 (TLR7) e ao toll-like receptor-9 (TLR9) existentes na superfície de células apresentadoras de antígenos como células dendríticas plasmocitoides (pDCs) e macrófagos [1,3,5]. Desta ligação vai ocasionar a libertação dos mediadores pró-inflamatórios interferão alfa (IFN- $\alpha$ ) e interferão beta (IFN- $\beta$ ) que vão ativar a estimulação das células dendríticas mieloides (mDCs). Por sua vez, as mDCs libertam IL-12, IL-23: a IL-12 tem como função induzir a diferenciação dos linfócitos T naive em linfócitos Th1 e a IL-23 é essencial para a proliferação e sobrevivência dos linfócitos Th17 e Th22; os linfócitos Th1 vão secretar interferão gama (IFN- $\gamma$ ) e TNF- $\alpha$  (fator de necrose celular alfa); os linfócitos Th17 secretam IL-17, IL-22 e TNF- $\alpha$ ; e os linfócitos Th22 libertam IL-22 [1,3,5,13]. A ativação da via dos linfócitos Th17 mediada pela IL-23 é a que predomina, originando a transcrição de citocinas que levam à proliferação de queratinócitos, à infiltração

de células imunes na pele lesada e ao aumento da expressão de moléculas de adesão endotelial e de mediadores angiogénicos.

O CAMP ao ligar-se aos pDCs também induz a ativação de linfócitos T CD8<sup>+</sup> resultando na sua multiplicação clonal, que pode ocorrer na derme ou nos nódulos linfáticos locais, que são responsáveis pela ativação dos linfócitos T naïve. Estes linfócitos T CD8<sup>+</sup> quando ativados deslocam-se até à superfície dos queratinócitos epidérmicos do MHC classe I, mais especificamente na região HLA-Cw6, estimulando a libertação de citocinas, quimiocinas e mediadores da imunidade inata que vão ser responsáveis pelo aumento da inflamação e consequente hiperproliferação de queratinócitos [3,5,42,43].

### Diagnóstico da Psoríase

A psoríase e os seus diferentes subtipos clínicos podem ser diagnosticados através de uma consulta médica por observação da pele, unhas e couro cabeludo, tendo sempre em consideração os sinais, a sintomatologia apresentada pelo doente e visando a obtenção de um diagnóstico diferencial. No entanto, em raras ocasiões, poderá ser necessário efetuar uma biópsia dermatológica se não for possível diferenciar o subtipo de psoríase por exame físico ou se os sinais exibidos pelo doente forem diferentes dos comumente verificados para esta patologia, podendo resultar num diagnóstico incorreto [4,8,9].

É fundamental que o doente procure um profissional de saúde devidamente qualificado assim que notar alterações suspeitas a nível da pele, couro cabeludo ou unhas, de modo a controlar o mais rapidamente possível a doença [7,8].

### Medidas não farmacológicas e prevenção da Psoríase

Apesar de a Psoríase ser uma doença que não possui cura, existe tratamento farmacológico da sintomatologia. No entanto, é possível adotar certas medidas não farmacológicas que visem não só diminuir a ocorrência de exacerbações, mas também contribuir para o alívio da sintomatologia da psoríase na sua forma leve, possibilitando um maior controlo da doença.

No que concerne a prevenção da psoríase ou de episódios recorrentes da doença não existem evidências de estratégias que possam influenciar diretamente a incidência da psoríase, contudo se forem implementadas medidas como redução dos níveis de *stress* através da prática de exercício físico, *biofeedback* ou psicoterapia, adquirir um estilo de vida saudável que permita evitar certos fatores de risco como obesidade, diabetes ou hipertensão; redução do consumo de bebidas alcoólicas, não fumar, exposição moderada ao sol, evitar a utilização de

beta-bloqueadores, que através do seu mecanismo de ação causam diminuição de AMPc intraepidérmico do qual resulta um aumento da proliferação de queratinócitos; de alguns AINEs como naproxeno e ibuprofeno, antimaláricos, terbinafina, interferões, imiquimod e lítio, que podem ser importantes para evitar o surgimento ou auxiliar no controlo da psoríase [4,10,26,44,87]. Alguns estudos mostram também que suplementação com vitamina D e óleo de peixe também podem ser benéficos [44,45].

A nível da pele, é essencial que esta se mantenha limpa com água morna e sabonetes ou géis suaves e sem perfume; seca, hidratada, com recurso a cremes hidratantes sem perfume, e deve ser utilizado protetor solar. Uma vez que a composição do vestuário pode influenciar igualmente a pele, este não deve ser apertado e deve ser composto por fibras naturais como o algodão, diminuindo assim a agressão e irritação da pele em caso de fricção. O vestuário deve ser lavado com recurso a detergentes sem fragrância, suaves e deve ser evitado o uso de amaciadores [7,11].

### Terapêutica da Psoríase

A psoríase é considerada uma que não tem cura, no entanto é possível gerir a doença de modo a atingir um estado de remissão temporária. Atualmente já existe alguma variedade de tratamentos disponíveis no mercado, porém à medida que o conhecimento acerca desta doença aumenta, vão surgindo novas estratégias de tratamento, bem como novos alvos terapêuticos [6].

O tratamento administrado pode variar consoante o subtipo de psoríase, os objetivos terapêuticos, a severidade da doença, as comorbilidades associadas à mesma, a medicação concomitante, e a resposta do doente ao tratamento, sendo por isso necessária uma análise caso a caso de forma a estabelecer uma terapia que seja centrada no doente, ou seja, personalizada e que vise fundamentalmente o controlo da sintomatologia e o aumento da qualidade de vida do doente com psoríase. É também de suma importância apurar, caso a caso, os fatores que desencadearam a doença e os que estão responsáveis pelas exacerbações para que seja possível atuar mais efetivamente [4,6,7].

A terapêutica deverá ser tanto eficaz como segura a longo prazo, flexível e acompanhada de perto pois, à medida que os anos passam a doença tende a evoluir, podendo haver necessidade de ajuste da terapêutica ou da dose ao longo do tempo. Assim, o tratamento pode recorrer a monoterapia ou terapia combinada com recurso a fototerapia, terapias tópicas e terapias sistémicas, associadas a medidas não farmacológicas e recentemente surgiram as terapêuticas biológicas. É relevante que se inicie o tratamento aquando o seu

diagnóstico, uma vez que quanto mais cedo a terapêutica for iniciada, mais rapidamente é possível retardar, controlar ou até interromper a progressão da doença [4,6,7,10].

Nos doentes que exibem uma forma leve a moderada de psoríase é recomendado um tratamento tópico com análogos da vitamina D, glicocorticóides, retinoides e fototerapia; no entanto, quando estamos perante um caso de psoríase moderada a grave é indicada a utilização de terapias sistémicas biológicas ou não biológicas, muitas vezes associadas à terapia tópica ou à fototerapia. É de suma importância considerar as comorbilidades do doente aquando da instituição da terapêutica mais adequada ao mesmo [3,5,9,11].

Existem algumas exceções relativamente à instituição de terapia sistémica: em doentes com psoríase na sua forma leve a moderada, que corresponde a um PASI <10, geralmente não é necessário recorrer à terapêutica sistémica como tratamento, porém se as lesões cutâneas envolverem regiões como o rosto, mãos, unhas, zona genital ou couro cabeludo é recomendada a sua utilização [10].

### Objetivos terapêuticos

Os objetivos terapêuticos podem variar dependendo do doente em causa, buscando sempre um tratamento personalizado; porém, existem medidas padrão que possibilitam a aferição da diminuição da severidade da psoríase, traduzindo assim a eficácia do tratamento [6]. Na Europa a medida padrão utilizada é o sistema de pontuação PASI, um sistema que quantifica sob a forma percentual a redução da severidade da psoríase mediante tratamento e comparativamente aos valores anteriores ao tratamento ou aos valores relativos à última determinação de PASI do doente em causa: entende-se por PASI 75 que um determinado doente efetuou uma melhoria de 75% na severidade da psoríase relativamente à última determinação de PASI, sendo que esta melhoria vai traduzir-se na redução ou desaparecimento das lesões cutâneas características da psoríase. Caso o score PASI seja inferior a 50 o tratamento é considerado ineficaz pelo que a terapêutica terá de sofrer alterações, sejam elas o aumento da dose ou da frequência de administração, a combinação de terapêuticas ou até mesmo alteração de princípio ativo [2,10,11].

### Fototerapia

A Fototerapia é uma alternativa terapêutica para o tratamento da psoríase na sua forma leve a moderada quer em monoterapia ou como terapia combinada; pode também ser utilizada na terapêutica da psoríase moderada a grave em associação com terapias sistémicas biológicas ou não biológicas [9,46].

Este tipo de terapia consiste na exposição a luz ultravioleta a um determinado comprimento de onda terapêutico para a psoríase e ao restringir o intervalo de comprimentos de onda utilizados é possível minimizar os efeitos carcinogênicos [9,46]. Tanto a dose de ultravioleta a utilizar como o tempo da exposição fototerapêutica deverá ser personalizada para cada doente.

Existem diferentes opções de fototerapia sendo que opções terapêuticas mais frequentemente utilizadas são PUVA, NB-UVB, BB-UVB e terapias direcionadas de UVB [46].

### **NB-UVB**

A terapêutica UVB de banda estreita utiliza comprimentos de onda entre 311 a 313 nm e é tipicamente indicada no tratamento da psoríase gutata e em placas, em monoterapia, e a sua dose inicial deve ser aferida tendo por base o fotótipo da pele do doente em causa ou a dose mínima de eritema (MED). Para que a terapêutica seja eficaz é recomendada uma frequência de duas a três vezes por semana e o aumento da frequência do tratamento pode resultar num maior risco de eritema induzido por ultravioleta; na terapêutica de manutenção a frequência de tratamento diminui para uma vez por semana [11,46].

Comparativamente à terapia PUVA, a fototerapia NB-UVB é menos eficaz, no entanto a terapêutica com NB-UVB é mais segura, mais económica e mais conveniente no tratamento da psoríase em adultos; e quando comparada com a BB-UVB, a monoterapia de NB-UVB é mais aconselhada [9,46].

- Terapia combinada com NB-UVB

Segundo as diretrizes da *American Academy of Dermatology* e a *National Psoriasis Foundation* para a gestão e tratamento da psoríase com fototerapia, a utilização de terapia combinada de NB-UVB e a terapia tópica com corticosteroides, retinoides ou análogos da vitamina D revela um aumento na eficácia sem impactar a segurança [44,46].

É recomendada a terapêutica concomitante de fototerapia NB-UVB e retinoides orais quando a resposta à monoterapia não é suficiente para controlar a psoríase em placas e o mesmo é, também, indicado na associação de fototerapia NB-UVB e apremilast [46,47].

A terapia combinada de fototerapia NB-UVB e ciclosporina pode causar um aumento da incidência de cancro da pele quando usada em longos períodos de tempo [46,47].

- Riscos e Precauções a considerar na fototerapia NB-UVB

De um modo geral a fototerapia NB-UVB é bem tolerada quando são respeitadas as devidas precauções. Assim, é recomendada a utilização de proteção genital para limitar o risco de cancro da pele genital; é recomendada a utilização de proteção ocular, reduzindo assim a toxicidade ocular ao UVB [46].

Esta terapia deve ser utilizada com precaução em doentes com histórico de melanoma ou qualquer outro cancro de pele, com histórico de exposição a radiação ionizante ou anterior ingestão de arsénio sob o risco de fotocarcinogénese [9,46].

Em mulheres em idade fértil é recomendada a suplementação com ácido fólico concomitantemente à fototerapia NB-UVB [46].

### **BB-UVB**

As lâmpadas BB-UVB emitem radiação UVB num espectro de comprimentos de onda entre 270 a 390 nm, atingindo o pico de emissão a 313 nm e, assim como na terapia NB-UVB, a dose fototerapêutica é determinada pela aferição do fotótipo ou da dose mínima de eritema e a frequência de tratamento pode variar de três a cinco vezes por semana [11,46].

Este tipo de terapia é eficaz em monoterapia no tratamento de psoríase em placa, mas torna-se menos eficaz que a monoterapia com NB-UVB, PUVA oral ou PUVA tópica. Pode também ser considerada a fototerapia BB-UVB em monoterapia no tratamento de psoríase gutata [9,46].

- Terapia combinada com BB-UVB

A terapia combinada de BB-UVB e acitretina pode ser recomendada no tratamento de psoríase em placa e a sua eficácia é superior à BB-UVB em monoterapia [46,47].

- Riscos e Precauções

Os riscos da terapêutica com BB-UVB são similares à fototerapia NB-UVB: Os doentes devem utilizar proteção genital e ocular com o objetivo de diminuir os riscos de carcinogénese e toxicidade ocular, respetivamente.

É recomendada precaução na terapia BB-UVB em doentes com histórico de cancro da pele, de ingestão de arsénio ou de exposição a radiação ionizante [46].

## Terapia direcionada de UVB

Existem diversos tipos de terapias direcionadas de UVB, como laser excimer a 308 nm, lâmpada excimer a 308 nm e lâmpada NB-UVB direcionada; este tipo de terapia direcionada é recomendada principalmente no tratamento de lesões psoriáticas localizadas e na psoríase palmo-plantar.

Por se tratar de uma terapêutica localizada, é benéfica na medida em que afeta apenas a pele lesada, podendo ser utilizada em doses superiores, o que resulta num aumento da eficácia do tratamento e num menor risco. A frequência de tratamento recomendada é de duas a três vezes por semana e a dose a utilizar deve ser personalizada ao doente em função de protocolos fixos, do fotótipo ou da dose mínima de eritema e deve ser ajustada ao tamanho, espessura e localização das lesões psoriáticas [9,46].

De acordo com as diretrizes para a gestão e tratamento da psoríase com fototerapia, é mais eficaz a utilização de laser excimer em detrimento da lâmpada excimer ou da lâmpada NB-UVB direcionada no tratamento de psoríase em placas. É recomendada a utilização de laser excimer no tratamento de psoríase localizada no couro cabeludo [46].

- Terapia combinada

A combinação de laser excimer a 308 nm e corticosteroides tópicos pode ser benéfica no tratamento da psoríase em placas nos adultos [44,46].

- Riscos e Precauções

A terapia direcionada de UVB frequentemente possui efeitos adversos como eritema doloroso, formação de bolhas, prurido, sensação de queimadura, edema perilesional transitório e hiperpigmentação [46].

## PUVA

A terapia com PUVA consiste na aplicação de agentes fotossensibilizantes como os psoralenos, com o objetivo de sensibilizar as células à radiação UVA para tratamento da psoríase. Os psoralenos podem ser administrados oralmente, a nível tópico ou em mistura com água no banho [11,46]. Após exposição a UVA, os psoralenos vão estabelecer ligações cruzadas de DNA impedindo a sua replicação [9,11].

As diretrizes para a gestão e tratamento da psoríase com fototerapia recomendam o uso de fototerapia tópica PUVA em detrimento da terapia NB-UVB no tratamento de psoríase em placa, palmo-plantar e pustulosa. A terapêutica com PUVA oral é também uma alternativa

ao tratamento da psoríase e o psoraleno mais comumente utilizado é o 8-metoxipsoraleno [9,46].

É recomendada a terapia PUVA com psoralenos dispersos no banho nas formas moderada a grave de psoríase em placas [46].

- Riscos e Precauções

A terapia PUVA pode causar efeitos adversos que incluem fototoxicidade e fotocarcinogênese.

É contraindicada a utilização de PUVA oral em mulheres a amamentar, doentes com histórico de cancro da pele, exposição a agentes carcinogênicos, doentes fotossensíveis ou que se encontram medicados com imunossuppressores como metotrexato ou ciclosporina [2,9,11,46].

## Terapias Tópicas

A terapia tópica é o método terapêutico de primeira linha no tratamento da psoríase na sua forma leve a moderada, podendo ser associada com fototerapia, terapia sistémica não biológica e terapia sistémica biológica quando a sua utilização em monoterapia não é suficiente para atingir os objetivos terapêuticos do doente [8,9,44].

### Corticosteroides tópicos

Os corticosteroides tópicos têm uma ação localizada e são geralmente bastante seguros e eficazes no tratamento da psoríase. Atuam ao nível dos recetores intracelulares de corticosteroides que regulam a transcrição de genes que codificam citocinas pró-inflamatórias, inibindo a sua síntese e, conseqüentemente, a ativação dos linfócitos T. Têm uma ação anti-inflamatória, imunossupressora, antiproliferativa e vasoconstritora [9,44].

Existem 7 classes de corticosteroides tópicos que se distinguem pela atividade vasoconstritora na pele e pela potência da sua ação, variando entre a classe I correspondente aos corticosteroides de maior potência (ultra alta) e a classe 7 referente aos corticosteroides de baixa potência [44].

Para que a resposta à terapêutica com corticosteroides tenha a eficácia esperada é importante adaptar a potência do corticosteroide a utilizar às necessidades terapêuticas do doente e garantir uma correta administração da terapêutica [8]. A escolha do veículo e da potência do corticosteroide tópico é influenciada pela idade do doente, pela localização e

severidade das lesões psoriáticas, e pode ter um papel fundamental na minimização dos efeitos adversos [9].

É recomendada a utilização de corticosteroides tópicos de classe 6 e 7 em áreas intertriginosas e na face, enquanto no tronco e membros podem ser usados corticosteroides tópicos de potência alta ou média e, dependendo da espessura das lesões, pode ser necessário recorrer a corticosteroides de classe I [9,44].

O tratamento com corticosteroides tópicos das classes I a 5 deve ter uma duração de máxima de 4 semanas e deve ser administrado duas vezes ao dia em fase aguda. Existem casos em que o uso de corticosteroides tópicos pode ser prolongado além das 12 semanas, mas apenas se aprovado e sob vigilância do médico responsável [44].

Para doentes com psoríase no couro cabeludo é recomendada a aplicação de corticosteroides tópicos de classe I a 7 por um mínimo de até 4 semanas como terapêutica inicial ou de manutenção [44]. A tabela seguinte ilustra exemplos de corticosteroides tópicos pertencentes às diferentes classes.

**Tabela 2** - Exemplos de diferentes classes de corticosteroides tópicos (adaptado de 9 e 44) e das diferentes formas farmacêuticas: <sup>a</sup>- creme, <sup>b</sup>- pomada, <sup>c</sup>- loção, <sup>d</sup>- gel, <sup>e</sup>- solução, <sup>f</sup>- champô, <sup>g</sup>- espuma, <sup>h</sup>- spray, <sup>i</sup>-óleo.

Classe 1	Dipropionato de betametasona 0,05% <sup>bd</sup> , propionato de clobetasol 0,05% <sup>abcdegh</sup> , desoximetasona 0,25% <sup>h</sup> , fluocinonida 0,1% <sup>a</sup> , propionato de halobetasol 0,05% <sup>ab</sup> .
Classe 2	Amcinonida 0,1% <sup>b</sup> , desoximetasona 0,05% <sup>d</sup> , diacetato de diflorasona 0,05% <sup>b</sup> , halcinonida 0,1% <sup>ab</sup> , fluocinonida 0,05% <sup>abde</sup> , furoato de mometasona 0,1% <sup>b</sup> .
Classe 3	Amcinonida 0,1% <sup>ac</sup> , valerato de betametasona 0,1% <sup>b</sup> , valerato de betametasona 0,12% <sup>g</sup> , propionato de fluticasona 0,005% <sup>b</sup> , acetoneto de triancinolona 0,1% <sup>b</sup> .
Classe 4	Flurandrenolida 0,05% <sup>b</sup> , desoximetasona 0,05% <sup>a</sup> , acetoneto de fluocinolona 0,025% <sup>b</sup> , valerato de hidrocortisona 0,2% <sup>b</sup> , valerato de betametasona 0,12% <sup>g</sup> .
Classe 5	Pivalato de clocortolona 0,1% <sup>a</sup> , propionato de fluticasona 0,05% <sup>ac</sup> , butirato de hidrocortisona 0,1% <sup>abce</sup> , valerato de betametasona 0,1% <sup>ac</sup> , prednicarbato 0,1% <sup>ab</sup> .
Classe 6	Dipropionato de alclometasona 0,05% <sup>ab</sup> , desonida 0,05% <sup>abcdg</sup> , valerato de betametasona 0,05% <sup>c</sup> , acetoneto de triancinolona 0,025% <sup>ac</sup> , acetoneto de fluocinolona 0,01% <sup>ae</sup> .
Classe 7	Fosfato de dexametasona sódica 0,1% <sup>a</sup> , hidrocortisona 0,5% a 2,5% <sup>abcde</sup> , acetato de metilprednisolona 0,25% <sup>a</sup> .

- Riscos e Precauções

Os efeitos adversos mais comuns na terapêutica com corticosteroides tópicos a nível local são atrofia cutânea, foliculite, púrpura, estrias e telangiectasia; tanto o rosto como as áreas intertriginosas são mais propensas à ocorrência de efeitos adversos. De forma a minimizar os efeitos adversos pode recorrer-se a terapia combinada com agentes não corticosteroides [9,44].

A corticoterapia tópica pode exacerbar outras afeções dermatológicas como a acne e a rosácea, e se a terapêutica com corticosteroides tópicos for retirada de forma abrupta existe um risco aumentado de reincidência [9,44].

### **Análogos da Vitamina D**

Os análogos da vitamina D ligam-se aos recetores de vitamina D situados nos linfócitos T e nos queratinócitos. Atuam inibindo a proliferação de queratinócitos e aumentando a sua diferenciação [9].

O calcipotrieno, também denominado de calcipotriol, e o calcitriol são os análogos da vitamina D sintéticos universalmente mais usados; existe também o tacalcitol e o maxacalcitol mas estes não usados com tanta frequência na terapêutica da psoríase. Estes análogos da vitamina D são recomendados no tratamento a longo prazo de psoríase na sua forma leve a moderada [6,9,11,44]. É recomendado o uso de espuma de calcipotrieno e gel de calcipotrieno/dipropionato de betametasona durante 4 a 12 semanas no tratamento da forma leve a moderada de psoríase no couro cabeludo. A associação de análogos da vitamina D e o dipropionato de betametasona também pode ser usado para tratamento de psoríase ungueal [44]. No caso da presença de lesões psoriáticas na face pode ser aplicada a terapia combinada de calcipotrieno ou tacalcitol e hidrocortisona durante 8 semanas [44].

A utilização da combinação de análogos da vitamina D e corticosteroides tópicos da classe 2 e 3, com duração de até 52 semanas, é eficaz no tratamento da psoríase e o seu regime combinado apresenta menor risco de ocorrência de efeitos adversos comparativamente à monoterapia de ambos em separado [44].

- Riscos e precauções

Aquando da utilização da terapêutica combinada de análogos da vitamina D e fototerapia, a terapia tópica só deverá ser aplicada após a fototerapia pois a radiação UVA pode inativar a ação dos análogos da vitamina D ou pode bloquear a radiação UVB [44,46].

Deve ser evitado o uso concomitante de calcipotrieno e ácido salicílico pois o pH ácido do ácido salicílico inativa a ação do calcipotrieno, resultando na redução da efetividade do tratamento [44].

A terapêutica com análogos da vitamina D deve ser usada com precaução ou, se possível, evitada em doentes com insuficiência renal [9,11,44].

### **Inibidores da Calcineurina**

Os inibidores de calcineurina tópicos atuam por ligação à calcineurina bloqueando a sua fosforilação e, por conseguinte, inibem a ativação dos linfócitos T e a síntese de IL-2 e Interferão  $\gamma$  importantes na patogénese da psoríase [9,44]. Tacrolimus e pimecrolimus são inibidores da calcineurina disponíveis para o tratamento tópico da psoríase; são frequentemente utilizados na zona da face, em áreas intertriginosas, em peles muito finas e também no tratamento da psoríase inversa como uso *off label* [44].

Normalmente a terapêutica com inibidores de calcineurina tem uma duração máxima de 8 semanas, no entanto e contrariamente à terapêutica com corticosteroides tópicos, este tipo de terapêutica pode ser utilizada a longo prazo sem risco aumentado de ocorrência de eventos adversos [9,44].

A terapia combinada *off label* de tacrolimus e ácido salicílico a 6% pode ser utilizada no tratamento de psoríase em placa.

A terapia combinada de calcipotrieno e tacrolimus é mais eficaz do que a monoterapia com tacrolimus [44].

- Riscos e Precauções

A terapêutica com tacrolimus ou pimecrolimus pode causar prurido e ardor, mas a sua aplicação em pele húmida minimiza a ocorrência destes efeitos adversos. É também um efeito adverso comum a irritação da pele, que pode ser resolvida iniciando o tratamento com corticosteroides tópicos efetuando a transição para os inibidores de calcineurina tópicos [9,44].

### **Queratolíticos tópicos**

Os agentes queratolíticos tópicos incluem o ácido salicílico tópico e o tazaroteno tópico [9]. O tazaroteno é um retinoide que atua inibindo a proliferação dos queratinócitos e a expressão de genes pró-inflamatórios, estimulando também a diferenciação dos queratinócitos. É recomendado para o tratamento de psoríase leve a moderada com duração

de 8 a 12 semanas e no tratamento de psoríase ungueal. Pode ser combinado com NB-UVB resultando num aumento da eficácia da fototerapia e uma diminuição na quantidade de radiação ultravioleta necessária para atingir os resultados. O mesmo se verifica para o tratamento concomitante de tazaroteno e corticosteroides tópicos onde há uma redução da duração do tratamento e um aumento de duração do período remissivo [9,44,46].

A terapia combinada de tazaroteno e corticosteroides tópicos de potência alta ou média é recomendada para o tratamento de psoríase leve a moderada, com uma duração de tratamento de 8 a 16 semanas [44].

O ácido salicílico inibe as ciclo-oxigenases 1 e 2 resultando na diminuição da síntese de prostaglandinas essenciais na cascata inflamatória. A utilização do ácido salicílico provoca a descamação da pele devido á sua ação queratolítica [11,44]. A terapêutica com ácido salicílico é indicado em monoterapia no tratamento da psoríase leve a moderada com uma duração de 8 a 16 semanas e a sua utilização em terapia combinada com corticosteroides tópicos pode ser benéfica no tratamento de formas moderadas a graves de psoríase ou na psoríase palmo-plantar [44].

- Riscos e Precauções

Os efeitos adversos do tratamento com tazaroteno incluem prurido, eritema e sensação de queimadura. A terapêutica com tazaroteno deve ser aplicada apenas no local das lesões de psoríase podendo causar irritação nas áreas não afetadas [9,11,44].

De modo a minimizar os efeitos adversos pode ser utilizado tazaroteno em creme ou em terapias combinada com hidratantes [44].

Deve ser evitado o uso de ácido salicílico em doentes com doença renal ou doença hepática devido ao risco aumentado de toxicidade e dos níveis de absorção sistémica e na terapia combinada de ácido salicílico tópico e fototerapia UVB é recomendada a aplicação do ácido salicílico após a fototerapia de modo a evitar perdas de eficácia relacionadas à menor absorção da radiação [9,44,46].

### **Hidratantes**

Os hidratantes podem ser usados como adjuvantes na terapêutica da psoríase, reduzindo o prurido e a descamação associadas à psoríase. Podem ser apresentados nas mais variadas formulações desde os cremes aos geles e loções e são emolientes ricos em fatores de hidratação natural que se ligam à água, hidratando o estrato córneo, conferindo-lhe uma maior flexibilidade que consequentemente reduzindo a descamação [44]. O uso concomitante

de corticosteroides tópicos e hidratantes pode auxiliar na redução dos efeitos adversos decorrentes da interrupção da corticoterapia, prevenindo a imediata reincidência da psoríase. Esta terapia combinada deve ter uma duração de 4 a 8 semanas [44].

### **Antralina**

A antralina ou ditranol é um derivado sintético do antraceno que atua na redução da proliferação de queratinócitos por inibição dos linfócitos T e da diferenciação dos queratinócitos [11,44]. O tratamento com antralina é recomendado para a psoríase leve a moderada durante 8 a 12 semanas e, ao limitar o tempo de exposição à antralina tópica em duas horas, é possível reduzir os efeitos adversos relacionados a esta terapêutica [44].

- Riscos e Precauções

A antralina pode manchar a pele temporariamente, devendo ser evitada a sua aplicação na face e em áreas muito visíveis. Outros efeitos adversos incluem sensação de queimadura e eritema perilesional [44].

### **Alcatrão de carvão/LCD**

O alcatrão de carvão/LCD é uma mistura heterogênea de compostos químicos destilados do carvão que atua inibindo a síntese de DNA e, por conseguinte, a atividade mitótica, a reprodução celular e a proliferação dos queratinócitos [44].

É recomendada a terapêutica com alcatrão de carvão/LCD no tratamento da forma leve a moderada da psoríase. Esta terapêutica pode ser combinada com NB-UVB aumentando a eficácia da fototerapia NB-UVB [6,44,46].

- Riscos e Precauções

A foliculite, irritação local e fototoxicidade são alguns dos efeitos adversos da terapêutica com alcatrão de carvão/LCD e é contraindicada a sua utilização em grávidas e mulheres a amamentar [44].

## **Terapias Sistêmicas Não Biológicas**

As terapias sistêmicas não biológicas são indicadas para a psoríase moderada a grave ou quando o tratamento com fototerapia e/ou terapias tópicas é insuficiente para controlar a psoríase [8,9]. Este tipo de terapia sistêmica é considerada mais tradicional, uma vez que atualmente o foco encontra-se maioritariamente na terapêutica sistêmica com recurso a moléculas de origem biológica. Ainda assim, a terapia sistêmica não biológica é frequentemente

indicada quer em monoterapia, quer em associação com moléculas biológicas ou terapias tópicas e apresenta um custo inferior comparativamente às terapias sistêmicas biológicas [7,9].

Fármacos imunossupressores como o metotrexato e a ciclosporina, inibidores enzimáticos como o apremilast e retinoides orais como a acitretina constituem as terapêuticas sistêmicas não biológicas mais utilizadas universalmente [9,47].

### **Metotrexato**

O metotrexato é um antimetabolito sintético análogo do ácido fólico e o seu mecanismo de ação consiste na inibição competitiva reversível da dihidrofolato redutase responsável pela redução do ácido fólico a ácido tetrahidrofólico. Uma vez que o ácido tetrahidrofólico é essencial na síntese de purinas e, por conseguinte, na síntese e reparação do DNA e na replicação celular, é possível limitar a proliferação celular. Doses baixas de metotrexato atuam diminuindo a proliferação de células linfóides resultando num efeito imunossupressor e anti-inflamatório [3,11,47].

O metotrexato é indicado para o tratamento de formas moderadas a graves de psoríase e artrite psoriática, podendo ser administrado por via oral ou subcutânea [9,47,48]. A dose terapêutica de metotrexato pode variar entre 7,5 a 25 mg por semana, podendo ser efetuada em toma única ou distribuída em 3 tomas ao longo de 24 horas [47-49].

O tratamento deve ser iniciado com uma dose de 15 mg semanais seguida de monitorização clínica e laboratorial com o objetivo de adaptar a dose terapêutica ao doente em particular, reduzindo a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos. Nos casos em que o doente necessita de doses mais elevadas de metotrexato é aconselhada a administração por via subcutânea com vista a minimizar efeitos adversos gastrointestinais decorrentes da administração por via oral [47,48].

Normalmente é no início do tratamento que é registada uma maior incidência de efeitos adversos como estomatite ulcerativa, náuseas, fadiga, mau estar e vertigens, daí a necessidade de um acompanhamento rigoroso ao longo do tratamento com metotrexato, mas principalmente numa fase inicial, para que se efetuem as devidas alterações quer a nível da dose terapêutica, da frequência ou na via de administração a implementar [2,9,47,48].

Segundo as diretrizes da *American Academy of Dermatology* e da *National Psoriasis Foundation* para a gestão e tratamento da psoríase com terapias sistêmicas não biológicas, é recomendada a suplementação de ácido fólico na terapêutica com metotrexato com o intuito

de reduzir efeitos adversos, possuindo adicionalmente um efeito protetor de hepatotoxicidade [9,47,48].

- Riscos e Precauções

A terapêutica com metotrexato é imunossupressora, o que resulta num aumento da suscetibilidade a infeções ou a reativação de certas doenças como hepatite B, hepatite C ou linfoma [47].

Apesar do ajuste da dose personalizado ao doente, ainda assim podem ocorrer, a longo prazo, efeitos adversos como hepatotoxicidade, leucopenia, pneumonite intersticial, necrólise epidérmica, pericardite e insuficiência renal [2,3,9,11,47,48].

É essencial que tanto antes da instituição desta terapêutica como ao longo da sua duração sejam aferidos certos parâmetros e exames como a função renal e hepática, hemograma e níveis de creatinina, principalmente em doentes com comorbilidades renais ou hepáticas. Deve ser evitada a ingestão de álcool e a gravidez [11,47].

É contraindicada a utilização do metotrexato em grávidas, no aleitamento e doentes que possuam doenças crónicas hepáticas, trombocitopenia, alcoolismo e imunodeficiência; deve ser evitada em doentes com infeções ativas ou anormal função renal e hepática e, caso não seja possível deve ser acompanhada de perto pelo profissional de saúde [3,9,11,47].

### **Ciclosporina**

A ciclosporina é um imunossupressor que, após administração, vai estabelecer ligação com a ciclofilina e o complexo formado é responsável pela inibição da calcineurina, resultando no bloqueio da expressão dos mediadores pró-inflamatórios IL-2 e interferão  $\gamma$ , que vão originar uma redução da ativação de linfócitos T. A ciclosporina têm uma ação rápida e está disponível em duas formas: não modificada e microemulsificada, sendo que a última é mais facilmente absorvida e, por isso, é recomendada a sua administração em doses mais baixas [3,11,47].

A terapêutica com ciclosporina é indicada no tratamento de psoríase moderada a grave, psoríase pustulosa, psoríase palmo-plantar, psoríase eritrodérmica e em exacerbações. Deve ser utilizada como terapêutica de curto prazo ou como terapêutica de transição para um tratamento de longa duração, pois a sua utilização a longo prazo pode traduzir-se num maior risco de ocorrência de eventos adversos como glomerulosclerose, mialgia, hipertensão, linfoma ou problemas do foro renal e hepático [2,3,9,11,47].

Para os casos de psoríase moderada o tratamento com ciclosporina é iniciado numa dose que pode variar entre 2,5 a 3,0 mg/kg/dia, duas vezes por dia durante 4 semanas seguido de um aumento gradual de 0,5 mg/kg/dia até atingir o controlo da psoríase. Este aumento gradual da dose terapêutica permite minimizar os efeitos adversos [47].

Quando o doente apresenta a forma grave de psoríase é essencial uma resposta rápida à terapêutica, podendo optar-se por uma estratégia terapêutica diferente que consiste na administração de uma dose de até 5 mg/kg/dia e, assim que se verifique uma melhoria deve haver uma redução na dose a administrar [3,9,47].

- Riscos e Precauções

Os efeitos adversos mais frequentes do tratamento com ciclosporina são nefrotoxicidade com uso prolongado, hipertensão, cefaleia, tremores, hiperlipidemia, hipercaliemia, hipomagnesemia, mialgia, náuseas e vômitos, hirsutismo e fadiga. Se a duração do tratamento com ciclosporina ultrapassar os dois anos existe um risco muito acrescido de dano irreversível nos rins e fibrose [2,9,47,50].

É importante monitorizar periodicamente a função renal, os níveis de creatinina sérica, de ácido úrico, de bilirrubina, da pressão arterial e dos eletrólitos magnésio e potássio para ajuste de dose e como prevenção da ocorrência de efeitos adversos [3,9,47].

Deve ser evitada a utilização de ciclosporina em grávidas, idosos, no aleitamento, em pessoas com imunodeficiência, com infeções ativas e que se encontrem a tomar medicação metabolizada pela CYP3A4 [2,9,47,50].

### **Apremilast**

O apremilast é um inibidor da enzima 4-fosfodiesterase de administração oral indicado para o tratamento de psoríase na sua forma moderada a grave e em doentes cuja terapêutica com metotrexato ou ciclosporina se tenha provado ineficaz ou contraindicada. É eficaz e seguro na terapêutica da psoríase palmo-plantar, do couro cabeludo e artrite psoriática [3,11,47,51].

Este princípio ativo atua inibindo a 4-fosfodiesterase, o que resulta no aumento dos níveis intracelulares de AMPc que regulam negativamente a resposta inflamatória por modulação da expressão de IL-23, IL-17, IL-10 e TNF- $\alpha$  e outros mediadores pró-inflamatórios promovendo a ação anti-inflamatória [3,11,47,51].

No que concerne a estratégia de tratamento com apremilast, a dose inicial é 10 mg por dia e nos cinco dias que se seguem esta dose deve ser aumentada gradualmente de acordo com a Tabela 3. A terapia de manutenção é 30 mg na posologia de duas vezes por dia. O objetivo da introdução gradual da terapêutica com apremilast é a redução dos efeitos adversos gastrointestinais [9,47].

*Tabela 3 - Estratégia de introdução da terapêutica com apremilast*

Dia 1	10 mg de manhã
Dia 2	10 mg de manhã e à noite
Dia 3	10 mg de manhã e 20 mg à noite
Dia 4	20 mg de manhã e à noite
Dia 5	20 mg de manhã e 30 mg à noite
Dia 6	30 mg de manhã e à noite

- Riscos e Precauções

Os efeitos adversos mais comuns na terapêutica com apremilast são perda de peso, náuseas, vômitos, diarreia, tosse, insónias, cefaleia, infeções do trato respiratório superior e depressão ou o seu agravamento [9,47,51,52]. É necessário monitorizar periodicamente os níveis da clearance da creatinina e o peso nos doentes em tratamento com apremilast. Se for verificada uma redução de peso superior a 5% desde o início do tratamento, o mesmo deve ser interrompido [47].

O tratamento com apremilast deve ser evitado em doentes com problemas renais e se tal não for possível deve estabelecer-se uma estreita monitorização e um ajuste na terapêutica com redução da dose para 30 mg uma vez por dia. Este tratamento é contraindicado em grávidas, no aleitamento e em terapia concomitante com medicações indutoras do citocromo P450 [47,51,52].

### **Acitretina**

A acitretina é um retinoide de administração oral derivado da vitamina A indicado para o tratamento de psoríase em placas, pustulosa, eritrodérmica, palmo-plantar e resistente. O seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido; sabe-se apenas que a acitretina e o etretinato, o seu metabolito ativo, atuam na modulação da proliferação e diferenciação de queratinócitos por regulação da expressão génica e possuem, adicionalmente, efeitos anti-inflamatórios [3,11,47]. Em termos de posologia, a dose recomendada no tratamento com acitretina varia entre 10 a 50 mg diárias sendo necessário estabelecer uma dose máxima eficaz,

mantendo a segurança e tolerabilidade do doente. Geralmente são necessários 3 a 6 meses para uma resposta terapêutica total [47].

Comparativamente ao tratamento sistêmico com imunossuppressores ou inibidores da 4-fosfodiesterase, o tratamento com acitretina apresenta uma eficácia inferior; no entanto, esta substância ativa pode ser utilizada em combinação com fototerapia PUVA, NB-UVB ou outros agentes biológicos aumentando a eficácia da sua ação e, conseqüentemente, diminuindo a dose terapêutica em 30 a 50% e a incidência de eventos adversos a longo prazo [6,46,47].

É importante a monitorização e a personalização da posologia a cada doente para que se consiga aumentar a tolerância à terapêutica e a minimizar os efeitos adversos [47].

- Riscos e Precauções

A acitretina é teratogénica sendo altamente contraindicada em grávidas e no aleitamento, permanecendo no sistema até 3 anos após descontinuação. É importante informar as mulheres em idade fértil que caso queiram engravidar terão de descontinuar a terapêutica 3 anos antes da conceção. A utilização desta terapêutica deve ser evitada em doentes com problemas renais e hepáticos [2,11,47].

Tanto anteriormente à instituição da terapêutica como durante a mesma devem ser monitorizados os níveis de triglicédeos, a função renal, a função hepática e o hemograma [47].

O tratamento com acitretina pode conduzir muito frequentemente à ocorrência de efeitos adversos que incluem secura das mucosas, do olho e da pele; hepatotoxicidade, rinite, prurido, sensação de queimadura, mialgia, queda de cabelo ou unhas quebradiças [3,9,11,47].

Esta terapêutica deve ser evitada em doentes a tomar medicamentos metabolizados pelo citocromo P450 [47].

### **Terapias Sistémicas Biológicas – A mais recente inovação**

As terapias biológicas são a abordagem mais recente e mais inovadora do tratamento da psoríase, incluindo complexos de moléculas, anticorpos monoclonais e proteínas de fusão do recetor projetados pela engenharia e visam atuar na fisiopatologia da psoríase. Estes agentes biológicos são administrados por via subcutânea ou intravenosa, de modo a evitar efeitos adversos gastrointestinais, e têm como alvo da sua ação a cascata inflamatória e os constituintes do sistema imunológico associados à psoríase [2,6,53-55].

Este tipo de terapia sistêmica é indicada para o tratamento da psoríase moderada a grave, quando as terapêuticas sistêmicas não biológicas são contraindicadas ou ineficazes. Em caso de inefetividade de um determinado agente biológico e se for aconselhado, é possível mudar para um biológico diferente que demonstre maior tolerabilidade, segurança ou eficácia [2,6,54,56].

Existem 4 classes de agentes biológicos para o tratamento da psoríase: inibidores do TNF- $\alpha$ , inibidores da IL-17, inibidores da IL-23 e inibidores da IL-12/IL-23. Além destes existem os biossimilares que consistem numa versão biossimilar dos medicamentos biológicos já conhecidos e cuja patente expirou, tornando-se numa alternativa mais econômica comparativamente aos agentes biológicos, sem comprometer a eficácia e consequentemente aumentando o acesso da terapia biológica a um maior número de pessoas. São considerados biossimilares os produtos que apresentam uma semelhança acentuada com o agente biológico já aprovado e que possuem perfis de segurança, pureza e potência semelhantes ao produto de referência [3,11,53,54]. Atualmente já existem no mercado dois biossimilares de etanercept, quatro biossimilares de infliximab e oito biossimilares de adalimumab [11].

### **Inibidores TNF- $\alpha$**

O fator de necrose tumoral alfa é uma das citocinas essenciais na resposta inflamatória mediada e possui um papel relevante na fisiopatologia da psoríase.

A classe de agentes biológicos inibidores do TNF- $\alpha$  foi a primeira a ser introduzida no mercado para o tratamento da psoríase em placas e artrite psoriática; os inibidores TNF- $\alpha$  disponíveis no mercado são etanercept, infliximab, adalimumab e certolizumab [3,9,18,57].

A ocorrência de falhas ou ineficácia no tratamento com um dos anti TNF- $\alpha$  não é indicativo de que, numa segunda instância, outro inibidor TNF- $\alpha$  não possa responder positivamente à terapêutica; no entanto, pode existir um risco acrescido de diminuição da eficácia [54].

A monitorização dos doentes em tratamento com inibidores de TNF- $\alpha$  consiste na avaliação trimestral ou bianual da presença de infeções, cancro da pele, hepatite B e C, HIV e tuberculose. É igualmente importante controlar o peso, pois os doentes com sobrepeso apresentam uma resposta inferior, necessitando de maiores doses de medicamento ou menores intervalos entre doses [9,54].

- Riscos e Precauções

Doentes com histórico de tumores malignos, HIV, hepatite B e/ou C e doença inflamatória intestinal podem recorrer ao tratamento com anti TNF- $\alpha$  quando autorizados pelo seu médico e devem ser submetidos a rigorosa monitorização. Esta terapêutica é contraindicada em doentes com insuficiência cardíaca grave ou infeções ativas por tuberculose ou hepatite B [54,56].

A terapêutica com os diferentes inibidores de TNF- $\alpha$  possui efeitos adversos transversais a todas as moléculas que incluem hepatotoxicidade, principalmente na terapêutica com infliximab; citopenia, cefaleias, infeções no trato respiratório superior, lúpus induzida por fármacos ou reações no local de injeção como prurido, eritema e edema [6,9,18,54].

Os anticorpos monoclonais e fragmentos de anticorpos monoclonais infliximab, adalimumab e certolizumab podem ter a sua eficácia reduzida devido ao facto de poder ocorrer interação entre os anticorpos monoclonais e anticorpos anti-infliximab, anti-adalimumab ou anti-certolizumab, resultando na diminuição dos níveis séricos do componente ativo [54].

#### **Etanercept** (aprovado pela EMA em fevereiro de 2000 [58])

O etanercept difere dos restantes inibidores TNF- $\alpha$  na medida em não se trata de um anticorpo monoclonal, mas sim de uma proteína de fusão do recetor TNF humano projetada com recurso à tecnologia de DNA recombinante. Esta proteína liga-se à região Fc da IgG1 e o complexo formado vai ligar-se aos recetores no TNF- $\alpha$  e no TNF- $\beta$ , o que resulta na neutralização da sua atividade. Cada molécula de etanercept pode ligar-se a duas moléculas de TNF [2,3,54,55,57].

Este agente biológico é indicado para o tratamento de formas moderadas ou graves de psoríase em placas e/ou artrite psoriática, sendo que a dosagem utilizada nos dois subtipos de psoríase varia: para o tratamento de psoríase em placas é recomendada uma dosagem inicial, por injeção subcutânea, de 50 mg duas vezes por semana e durante 12 semanas e posteriormente, se aconselhado pelo médico, a dosagem pode ser reduzida para 50 mg apenas uma vez por semana; na terapêutica da artrite psoriática é aconselhada uma dosagem subcutânea de 50 mg uma vez por semana [2,9,54,55,57].

Segundo as diretrizes da *American Academy of Dermatology* e da *National Psoriasis Foundation* para a gestão e tratamento da psoríase com terapias biológicas e diversos ensaios clínicos randomizados, a terapêutica com etanercept pode também ser recomendada para o

tratamento da psoríase em placas no couro cabeludo e unhas, na psoríase pustulosa, eritrodérmica e palmo-plantar em monoterapia e a estratégia terapêutica a utilizar deverá ser a mesma do protocolo de tratamento da psoríase em placas [54,58].

A utilização de terapia combinada de etanercept e NB-UVB pode ser benéfica na medida em que aumenta a eficácia do etanercept no tratamento de psoríase vulgar [46,54].

#### **Infliximab** (aprovado em agosto de 1999 pela EMA [59])

Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico da IgG1 que se liga ao TNF- $\alpha$  transmembranar e à sua forma solúvel, bloqueando a ação do TNF- $\alpha$  na inflamação. Trata-se de um anticorpo composto por uma região variável que deriva do murino e uma região constante de origem humana. Este anticorpo é indicado em monoterapia para o tratamento da psoríase em placas envolvendo o couro cabeludo ou unhas, da psoríase palmo-plantar, psoríase eritrodérmica, psoríase pustulosa, artrite psoriática e em doentes que possuam psoríase em placas (independentemente do seu grau de severidade) e artrite psoriática [2,55,57].

A posologia a utilizar na terapêutica com infliximab é universal para os subtipos de psoríase, mas deverá ser ajustada conforme as necessidades do doente e as comorbilidades associadas. É recomendada uma dosagem inicial intravenosa de 5 mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e posteriormente a cada 8 semanas. Caso seja necessário e aconselhado pelo médico, a frequência da terapêutica de manutenção pode ser alterada para cada 4 semanas ao invés das 8 semanas ou, em alternativa, proceder a um aumento da dose a administrar para 10 mg/kg a cada 8 semanas [9,54,55,57]. Em termos de eficácia, o infliximab é o inibidor do TNF- $\alpha$  com maior eficácia no tratamento da psoríase porém, é também o anticorpo que apresenta maior risco de hepatotoxicidade e imunogenicidade [9,54,55].

#### **Adalimumab** (aprovado pela EMA em setembro de 2003 [60])

O adalimumab é um anticorpo monoclonal da IgG1 totalmente humano que, assim como o infliximab, se liga ao TNF- $\alpha$  solúvel e ao TNF- $\alpha$  transmembranar, inibindo a sua atividade a nível inflamatório e imunológico. Esta molécula é considerada a primeira linha no tratamento de psoríase associada a artrite psoriática mas possui uma eficácia inferior à do infliximab; adicionalmente é também eficaz, em monoterapia, no tratamento de formas moderadas a graves de psoríase palmo-plantar, psoríase vulgar no couro cabeludo, psoríase ungueal, psoríase eritrodérmica e psoríase pustulosa [2,54,55,57].

No início da terapêutica com este anticorpo é recomendada a dosagem de 80 mg via subcutânea e, na semana seguinte uma redução da dose para 40 mg. Como terapêutica de manutenção é aconselhada a posologia de 40 mg a cada 2 semanas; todavia se for necessário um melhor controlo da doença é possível, sob aconselhamento médico, o aumento da frequência de administração para uma vez por semana, mantendo a dose [9,54,55].

**Certolizumab** (aprovado em outubro de 2009 pela EMA [61])

O certolizumab pegol é um fragmento Fab' pegilado de um anticorpo monoclonal humanizado anti-TNF- $\alpha$ . Por ser pegilado, o anticorpo monoclonal sofre alterações que incluem a redução da imunogenicidade e o aumento da semivida, permitindo diminuir a frequência das doses e o risco de perda de eficácia. O fármaco vai ligar-se ao TNF- $\alpha$ , inibindo a sua ação na fisiopatologia da psoríase [18,54,57].

A ausência do fragmento Fc no certolizumab diminui substancialmente a sua transferência através da placenta e do leite materno, sendo segura a sua utilização em grávidas e na amamentação; impede também a citotoxicidade e a fixação ao complemento [18,54,57].

Este agente biológico é eficaz no tratamento de artrite psoriática e psoríase em placas e a dosagem subcutânea varia em função do peso: para indivíduos cujo peso é superior a 90 kg, a posologia indicada é de 400 mg a cada duas semanas divididos em duas injeções subcutâneas de 200 mg; e para doentes com peso menor ou igual a 90 kg é recomendada uma dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg) nas semanas 0, 2 e 4 e posterior redução para 200 mg a cada duas semanas [9,54,57].

### **Inibidores da IL-12/IL-23**

As interleucinas 12 e 23 são citocinas humanas heterodiméricas envolvidas na resposta imunológica adaptativa e na cascata de inflamação e são secretadas por neutrófilos, macrófagos, linfócitos B e células dendríticas. A IL-12 estimula a diferenciação de linfócitos T CD4<sup>+</sup> em Th1 e, por conseguinte, induz a produção de interferão  $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ; a IL-23 induz a diferenciação dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> em Th17, resultando na síntese de mediadores pró-inflamatórios como as IL-17, IL-22 e TNF- $\alpha$ . As citocinas IL-12/IL-23 possuem em comum a subunidade p40 à qual se vai ligar o inibidor [1,18,24,57,85].

Os inibidores das IL-12/IL-23 atuam bloqueando a resposta imunológica e a inflamação possibilitando o controlo da proliferação dos queratinócitos na psoríase e podem ser utilizados no tratamento da psoríase, da doença de Crohn e na colite ulcerativa [3,54,57,85]. Atualmente,

o ustecinumab é o único inibidor de IL-12/IL-23 existente no mercado para o tratamento da psoríase [54,57].

**Ustecinumab** (aprovado pela EMA em janeiro de 2009 [62])

O ustecinumab é eficaz em monoterapia para o tratamento de formas moderadas a graves de psoríase vulgar, palmo-plantar, ungueal, eritrodérmica, pustulosa e psoríase no couro cabeludo. Pode também ser recomendado tratamento com ustecinumab em doentes que sejam diagnosticados com artrite psoriática associada a psoríase em placas ou com histórico de tumor sólido maligno. É seguro para uso pediátrico em crianças [6,10,54,55,57].

Este agente biológico é um anticorpo monoclonal IgG1 humano que atua estabelecendo ligação específica com a subunidade proteica p40 das IL-12 e IL-23, inibindo a sua ação pró-inflamatória na fisiopatologia da psoríase [3,6,54,55,57].

A dosagem terapêutica de ustecinumab é dependente do peso do doente, sendo que em indivíduos com um peso superior a 100 kg a dose de carga deverá ser 90 mg administrados por via subcutânea, e deve ser repetida após 4 semanas; já para indivíduos cujo peso seja igual ou inferior a 100 kg a posologia a utilizar é de 45 mg de ustecinumab subcutâneo repetida após 4 semanas. O tratamento de manutenção envolve a administração da respetiva dose de agente biológico numa frequência de 12 em 12 semanas. Caso o tratamento se revele ineficaz ou insuficiente, o médico responsável poderá optar por diminuir o intervalo entre doses para cada 8 semanas ou, em doentes cujo peso seja igual ou inferior a 100 kg, poderá proceder ao aumento da dose para 90 mg [2,6,9,54,55,57].

Quando comparada aos inibidores da IL-17 secucinumab e ixecizumab, alguns ensaios clínicos randomizados evidenciam que a eficácia do ustecinumab é superior à do tratamento com os inibidores da IL-17 supracitados. O ustecinumab apresenta, também, uma maior duração média da adesão à substância ativa, ou seja, uma eficácia e segurança num período de tempo superior comparativamente aos inibidores do TNF- $\alpha$  [54,57,63,89]. A terapêutica com o ustecinumab pode beneficiar da associação com fototerapia NB-UVB, melhorando a resposta ao tratamento [46,54].

É essencial monitorizar trimestral ou bimestralmente o doente, tendo como objetivo a garantia da eficácia, tolerabilidade e resposta à terapêutica [54].

- Riscos e Precauções

Assim como os demais anticorpos monoclonais utilizados na terapêutica da psoríase, também o ustecinumab apresenta risco de imunogenicidade, que limita a eficácia do tratamento por redução dos níveis séricos de princípio ativo [9,54,55,57,62].

O ustecinumab apresenta relativamente poucos efeitos adversos comparativamente aos demais agentes biológicos, no entanto, os efeitos mais comuns incluem cefaleias, infecções no trato respiratório superior e nasofaringite [3,9,54,55].

É essencial monitorizar o doente, duas a três vezes por ano, tendo como objetivo a garantia da eficácia, tolerabilidade e resposta à terapêutica. Assim, é importante avaliar a presença de infecções e, no caso de existirem, o tratamento deve ser descontinuado e posteriormente retomado [54].

### Inibidores da IL-17

A IL-17 é uma citocina pró-inflamatória produzida pelos linfócitos Th17. Esta citocina atua na resposta inflamatória e imunológica adaptativa da qual resulta a proliferação de queratinócitos sendo, por isso, um importante alvo para a terapêutica da psoríase [3,6,18,39].

Os inibidores da IL-17 vão atuar no bloqueio da cascata inflamatória controlando a inflamação, a diferenciação e proliferação de queratinócitos; a sua ação é relativamente rápida permitindo, assim, apresentar resultados a curto prazo. Atualmente existem três agentes biológicos aprovados para o tratamento da psoríase que atuam segundo este mecanismo de ação: secucinumab, ixecizumab e brodalumab; todavia existem outras moléculas que ainda se encontram em fase de desenvolvimento, como o bimecizumab, que se encontra na fase III, ou o M1095 que está na fase II de desenvolvimento [1,3,5,57].

A terapêutica com inibidores da IL-17 necessita de uma avaliação trimestral ou bianual, com exceção do brodalumab que requer monitorização mais frequente devido ao risco aumentado de ideação suicida como efeito adverso. O doente deve ser testado para a presença de infecções, para o cancro da pele e deve ser avaliada a presença de efeitos secundários do tratamento como imunogenicidade, risco de desenvolvimento ou exacerbação de doença inflamatória intestinal, ideação suicida (brodalumab), aumento das transaminases hepáticas (secucinumab), infecções no trato respiratório superior, infecções mucocutâneas por *Candida*, cefaleias, prurido e neutropenia na sua forma leve [3,6,9,18,54].

O tratamento com inibidores da IL-17 é contraindicado em doentes com doença inflamatória intestinal ativa e, para o caso específico do brodalumab, é contraindicado em doentes com histórico de ideação suicida [6,64].

#### **Secucinumab** (aprovado em janeiro de 2015 pela EMA [55])

Este agente biológico é um anticorpo monoclonal IgG1 humano que estabelece ligação específica à IL-17A, bloqueando a ação pró-inflamatória. É indicado para o tratamento da artrite psoriática e/ou psoríase em placas, psoríase ungueal, psoríase palmo-plantar, psoríase eritrodérmica, psoríase pustulosa ou da psoríase no couro cabeludo [18,55,57].

O tratamento com secucinumab é administrado por injeção subcutânea e na posologia inicial de 300 mg (divididos em duas injeções de 150 mg) uma vez por semana ao longo das primeiras 5 semanas e seguida de uma redução na frequência de administração para uma vez a cada 4 semanas. Esta terapêutica usualmente apresenta melhoria significativa em até 16 semanas [9,54,55].

Em certos casos e sob autorização do profissional de saúde qualificado pode ser necessário a redução da dose para 150 mg, apesar de apresentar eficácia inferior quando comparada com a dose padrão. Diversos ensaios clínicos randomizados apuraram que a terapêutica com secucinumab é mais eficaz do que o ustecinumab, mas apresenta uma taxa de sobrevivência do medicamento inferior à maioria dos inibidores do TNF- $\alpha$  e ao ustecinumab [54,55,89]. A utilização do secucinumab é contraindicada na gravidez [54].

#### **Ixecizumab** (aprovado em abril de 2016 pela EMA [65])

O ixecizumab é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado que tem como alvo a IL-17A. Este agente biológico estabelece ligação de alta afinidade com a IL-17A e inibe a ação sua ação na fisiopatologia da psoríase, o que resulta no controlo da sintomatologia e da doença em si [18,54,55,57].

A terapêutica com ixecizumab em monoterapia é recomendada na psoríase em placas em associação ou não com artrite psoriática, na psoríase que se estende ao couro cabeludo ou às unhas, na psoríase eritrodérmica e na psoríase pustulosa generalizada. A dose de carga, administrada por via subcutânea, é de 160 mg e nas semanas posteriores a dose é reduzida para 80 mg e aplicada nas semanas alternadas 2, 4, 6, 8, 10 e 12. Após estas 12 semanas de tratamento é instituída a terapêutica de manutenção na posologia de 80 mg a cada 4 semanas, no entanto a frequência de administração da dose de manutenção pode ser diminuída em 2

semanas, mas apenas se necessário e aconselhado pelo profissional de saúde qualificado [9,18,54].

A eficácia do tratamento com ixecizumab é superior à terapêutica com etanercept ou com o inibidor da IL-12/IL-23 ustecinumab [9,54].

**Brodalumab** (aprovado em maio de 2017 pela EMA [55])

O brodalumab é um dos medicamentos para o tratamento da psoríase mais recentemente aprovados. É um anticorpo monoclonal IgG2 humano que difere dos restantes inibidores da IL-17 por atuar a nível do recetor A da IL-17, ou IL-17RA, inibindo a atividade das citocinas IL-17A, IL-17F, IL-17E e IL-17A/F envolvidas na cascata inflamatória da psoríase [3,18,55,57].

Este medicamento é indicado para o tratamento em monoterapia das formas moderadas a graves de psoríase vulgar, psoríase eritrodérmica, psoríase no couro cabeludo, ungueal e na psoríase pustulosa generalizada, encontrando-se ainda em período de aprovação para o tratamento de artrite psoriática. Apesar disso, ensaios clínicos randomizados preliminares mostram a eficácia deste agente biológico na artrite psoriática [54]. Para um tratamento eficaz da psoríase é necessária a administração subcutânea de brodalumab na posologia de 210 mg nas primeiras 3 semanas, após as quais é aumentado o intervalo entre doses para uma vez a cada 2 semanas e sem alteração na dose [9,54,55].

A terapêutica com brodalumab pode causar ideação suicida, pelo que é altamente contraindicada em doentes com histórico de ideação suicida. Nos doentes em tratamento com este agente biológico, é de extrema importância a redobrada monitorização e, se necessário, referenciar o doente a um profissional de saúde mental [6,9,54,55].

### **Inibidores IL-23**

A interleucina 23 é uma citocina heterodimérica que possui duas subunidades: p40 e p19 e atua na resposta imunológica mediada por Th17 e na inflamação. O inibidor da IL-23 vai ligar-se à subunidade p19, bloqueando a diferenciação dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> em Th17, o que resulta na inibição da síntese de IL-17 e IL-22, citocinas pró-inflamatórias com importante papel na via de patogénese da psoríase [1,3,18,57,88]. Guselcumab, tildracizumab e risancizumab são inibidores específicos da IL-23p19 que se encontram no mercado atualmente e miricizumab encontra-se na fase II de desenvolvimento, mostrando-se promissor no tratamento de formas moderadas a graves de psoríase [3,5].

O tratamento deve ser seguido rigorosamente por um profissional de saúde qualificado e deve ser personalizado ao doente em questão, possibilitando a avaliação da presença de infecção, da tolerabilidade ao tratamento, bem como a sua eficácia e segurança. Este acompanhamento da progressão do tratamento com inibidores da IL-23 deve ser feito duas a três vezes por ano [54].

Em termos de segurança a classe dos inibidores da IL-23 não registou a ocorrência de efeitos adversos significativos; todavia, se esta terapêutica for combinada com metotrexato o risco de infecção é aumentado [9,54]. Em caso de infecção ativa a terapêutica com um inibidor da IL-23 deve ser descontinuada e posteriormente retomada [54].

#### **Guselcumab** (aprovado pela EMA em novembro de 2017 [66])

O guselcumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humano que se liga especificamente à subunidade p19 da IL-23, bloqueando a libertação mediada pela IL-23 de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, reduzindo a sintomatologia e a inflamação típicas da psoríase. Este medicamento é aprovado para o tratamento da psoríase na sua forma moderada a grave e na psoríase em placas afetando o couro cabeludo, unhas e região palmo-plantar em adultos [18,54,57].

A terapêutica deve ser iniciada com uma dose de 100 mg na semana 0 e na semana 4 por meio de injeção subcutânea. Nas semanas seguintes o intervalo de administração do guselcumab é alargado a cada 8 semanas, mantendo a mesma dose. Caso a terapêutica esteja a ser eficaz, são esperadas melhorias significativas até à semana 16 [9,18,54].

Ensaio clínicos randomizados mostraram que o guselcumab possui eficácia até às 52 semanas e pode ser uma alternativa à terapêutica com ustecinumab quando a resposta é insuficiente [6,54,67].

#### **Tildracizumab** (aprovado pela EMA em setembro de 2018 [68])

O tildracizumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado e a sua ação envolve a ligação deste agente biológico à IL-23p19, neutralizando a sua ação na fisiopatologia da psoríase. É indicado para o tratamento em monoterapia da psoríase em placas moderada a grave e possui uma eficácia superior ao tratamento com etanercept [3,18,54,57]. A posologia recomendada no tratamento com tildracizumab é 100 mg nas semanas 0 e 4 e nas semanas seguintes a frequência de administração diminui para uma vez a cada 12 semanas. A dose é administrada por via subcutânea e pelo profissional de saúde [9,54].

## Risancizumab (aprovado em abril de 2019 pela EMA [69])

O risancizumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado produzido através da técnica de DNA recombinante que, ao inibir a ação da IL-23p19 resulta na diminuição significativa da libertação e síntese de citocinas e quimiocinas pro-inflamatórias e bloqueia a resposta imunológica mediada pelos linfócitos Th17. A terapêutica com este agente biológico é indicada no tratamento de psoríase em placas moderada a grave [18,53-55,57] e deve administrada por via subcutânea na dose de 150 mg nas semanas 0 e 4, seguida de um aumento do intervalo entre doses para cada 12 semanas, sem que a dose seja modificada [9,54].

Em suma, a tabela seguinte apresenta uma comparação em termos de eficácia das terapêuticas sistêmicas biológicas na posologia recomendada, medida pela percentagem de doentes a atingir PASI 75 e recorrendo a diversos ensaios clínicos randomizados:

**Tabela 4** – Comparação do PASI 75 das diversas terapias sistêmicas biológicas em monoterapia.

Medicamento	Dose	Eficácia
- Inibidores de TNF- $\alpha$		
Etanercept	50 mg	PASI 75 em 49% dos doentes, na semana 12 [70,71].
Infliximab	5 mg/kg	PASI 75 em 75,5% dos doentes, na semana 16 [72].
Adalimumab	Dose de carga: 80 mg Doses seguintes: 40 mg	PASI 75 em 71% dos doentes, na semana 10 [73].
Certolizumab	200 mg	PASI 75 em 75,5% dos doentes, na semana 12 [74,75].
	400 mg	PASI 75 em 83% dos doentes, na semana 12 [74,75].
- Inibidores da IL-12/IL-23		
Ustekinumab	45 mg	PASI 75 em 66,7% dos doentes, na semana 12 [76].
	90 mg	PASI 75 em 75,7% dos doentes, na semana 12 [76].
- Inibidores da IL-17		
Secucinumab	300 mg	PASI 75 em 81,6% dos doentes, na semana 12 [77].
Ixecizumab	Dose de carga: 160 mg Doses seguintes: 80 mg	PASI 75 em 84,2% dos doentes, na semana 12 [78].
Brodalumab	210 mg	PASI 75 entre 83,3% e 86% dos doentes, na semana 12 [63,79].
- Inibidores da IL-23		
Guselcumab	100 mg	PASI 75 em 73,3% dos doentes, na semana 16 [67].
Tildracizumab	100 mg	PASI 75 em 64% dos doentes, na semana 12 [80].
Risancizumab	150 mg	PASI 75 em 88% dos doentes, na semana 12 [81].

### Terapia Combinada de terapias tópicas e terapias sistêmicas não biológicas

- A associação entre a pomada de calcipotrieno/betametasona e a ciclosporina em dose baixa melhora a eficácia e rapidez da resposta clínica à terapêutica com ciclosporina [44,47].
- O calcipotrieno quando combinado com metotrexato leva a uma diminuição da dosagem semanal necessária de metotrexato para a mesma eficácia e aumenta também o tempo de remissão após suspensão da terapêutica combinada [44,47].
- A terapia combinada de calcipotrieno e acitretina resulta num aumento da eficácia da acitretina sem afetar a segurança do tratamento. Esta associação é utilizada no tratamento da psoríase moderada a grave [44,47].

### Terapia Combinada de terapias tópicas e terapias sistêmicas biológicas

- Os agentes biológicos podem ser associados aos corticosteroides tópicos no tratamento da psoríase: terapia combinada de etanercept e corticosteroides tópicos de classe I durante 12 semanas é recomendada no tratamento de psoríase moderada a grave. Esta associação melhora a eficácia em relação à monoterapia com etanercept e corticosteroides tópicos separadamente e não influencia a segurança [44,54].
- A associação entre o infliximab e corticosteroides tópicos de elevada potência, com possível adição de análogos da vitamina D na terapêutica, é uma combinação que confere uma maior eficácia do tratamento de formas moderadas a graves da psoríase [44,54].
- A combinação de calcipotrieno/betametasona à terapêutica com adalimumab aumenta a eficácia do tratamento comparativamente à monoterapia com adalimumab. A duração da terapêutica combinada deverá rondar as 16 semanas [44,54].
- O ustecinumab pode ser utilizado concomitantemente com corticosteroides tópicos ou com análogos da vitamina D, resultando numa eficácia superior à monoterapia com o agente biológico [44,54].

### Terapia Combinada de terapias sistêmicas biológicas e não biológicas

- A associação terapêutica de metotrexato e inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), como o etanercept, é mais eficaz do que a sua monoterapia em separado. No entanto esta terapêutica combinada aumenta o risco de ocorrência de eventos adversos, mas sem impactar significativamente a segurança [47,54].
- A terapia combinada de etanercept + acitretina aumenta a eficácia do tratamento da psoríase em placas comparativamente à sua utilização em monoterapia, possibilitando uma diminuição na dose de etanercept [47,54].

- Etanercept em associação com ciclosporina aumenta a eficácia da terapêutica a curto prazo [47,54].
- Ao combinar a administração de infliximab + metotrexato é possível reduzir a imunogenicidade do infliximab. O infliximab pode, adicionalmente, ser utilizado em terapia combinada com agentes sistêmicos não biológicos excetuando a ciclosporina [47,54].
- Associações entre adalimumab e terapias sistêmicas não biológicas são benéficas pois resultam no aumento da eficácia do adalimumab no tratamento da psoríase vulgar. No caso específico da combinação adalimumab + metotrexato, o metotrexato possui ainda uma propriedade redutora da imunogenicidade [47,54].
- O ustecinumab pode ser utilizado em terapia combinada com acitretina, diminuindo o risco de carcinoma de células escamosas decorrente da terapêutica com acitretina. Pode também ser associado com metotrexato, principalmente no tratamento da artrite psoriática, aumentando a eficácia da terapêutica [47,54].

## ○ Tratamento e as Populações especiais

### - População pediátrica

Cerca de 1% da população pediátrica tem psoríase pelo que é importante conhecer os aspetos diferenciais desta população comparativamente à psoríase em adultos e que podem influenciar a eficácia e segurança da terapêutica. A população pediátrica possui uma fisiologia diferente dos adultos, resultando, assim, numa farmacocinética singular que influencia a ação da terapêutica psoriática [82]. Segundo as diretrizes da *American Academy of Dermatology* e da *National Psoriasis Foundation* para a gestão e tratamento da psoríase em doentes pediátricos:

### > Terapias Tópicas [44,82]

É recomendada a utilização de corticosteroides tópicos como terapêutica *off label* da psoríase pediátrica. Trata-se de uma terapêutica *off label* devido à falta de ensaios clínicos abrangentes da população pediátrica e pode ser utilizada tanto na terapêutica de manutenção como em exacerbações.

O uso de corticosteroides tópicos de potência alta e ultra alta em monoterapia é eficaz para tratamento de curta duração na psoríase localizada, mas deve ser evitada a sua utilização na região da face, genitais e dobras de bebés e crianças, sendo então recomendada a utilização *off label* de pomadas de Tacrolimus a 0,1% para essas zonas.

Análogos da vitamina D como calcipotrieno/calcipotriol são recomendados para a terapêutica de psoríase em placas na população pediátrica, mas não devem ser utilizados em áreas extensas por aumentarem o risco de absorção aumentada de cálcio e consequente risco de hipercalcemia. Se estes análogos da vitamina D forem utilizados em grandes áreas de superfície corporal é recomendada a monitorização dos níveis de metabolitos.

A nível de terapia tópica combinada é recomendado o uso da pomada de calcipotriol e dipropionato de betametasona na terapêutica da psoríase em placa na sua forma leve a moderada e para maiores de 12 anos; se a psoríase em placa estiver localizada no couro cabeludo é recomendada a utilização da mesma associação em suspensão e para maiores de 12 anos. Devem ser utilizados emolientes em associação com calcipotrieno, pois estes aumentam a eficácia do calcipotrieno e reduzem a irritação.

Podem ser utilizados regimes terapêuticos rotacionais tópicos de análogos da vitamina D, emolientes, inibidores da calcineurina, terapias à base de alcatrão e corticosteroides em crianças com o intuito de reduzir os efeitos de uma potencial dependência de esteroides.

Retinóides como tazaroteno tópico podem ser usados *off label* no tratamento de psoríase ungueal ou na pele, em monoterapia ou em associação com corticosteroides tópicos.

A antralina tópica é uma quinona natural que pode ser utilizada no tratamento de psoríase leve a moderada, bem como preparações de alcatrão em monoterapia ou combinadas com outras terapias tópicas. No entanto, a utilização concomitante de preparações de alcatrão e fototerapia é eficaz mas tem de ser limitada devido ao potencial risco de carcinogenicidade a longo prazo.

#### > **Fototerapia [46,82]**

É recomendada terapia ultravioleta B de banda estreita (NB-UVB) em populações pediátricas com psoríase gutata ou em placa na sua forma moderada a grave.

A terapia PUVA (Psoraleno + Ultravioleta A) pode ser eficaz e bem tolerada em crianças, mas é suportada por pouca evidência.

#### > **Terapias sistémicas não biológicas [47,82]**

Quando há necessidade de instituir uma terapia sistémica é essencial, na população pediátrica, que a manutenção a longo prazo se faça recorrendo a terapias menos tóxicas e que possibilitem a menor dose mínima eficaz.

O metotrexato é o medicamento mais comumente utilizado no tratamento da psoríase moderada a grave e nos subtipos clínicos psoríase em placas e pustulosa, sendo a dosagem recomendada de 0,2 a 0,7 mg/kg/semana. Esta terapêutica deve ser suplementada com ácido fólico diariamente e sujeita a monitorização periódica clínica e laboratorial.

A terapêutica com ciclosporina é recomendada no tratamento de psoríase em placas e pustulosa moderada a grave em crianças. Pode também ser utilizada a curto prazo no tratamento de exacerbações de psoríase em placas, pustulosa e eritrodérmica até que seja possível a transição para uma terapêutica adequada a longo termo. Assim como o metotrexato também o tratamento com ciclosporina requer monitorização periódica laboratorial e da pressão arterial.

A acitretina é um retinoide sistémico recomendado no tratamento da forma moderada a grave de psoríase em placa, gutata e pustulosa na dosagem de 0,1 a 1 mg/kg/dia. A terapêutica com acitretina pode ser combinada com NB-UVB ou outras terapias sistémicas como o metotrexato, ciclosporina ou terapias biológicas dependendo da avaliação clínica do doente pediátrico. É importante a monitorização laboratorial e clínica do doente durante a terapêutica.

A terapia com ésteres de ácido fumárico pode ser uma alternativa para doentes com psoríase moderada a grave e requer, também, monitorização clínica e laboratorial.

#### **> Terapias sistémicas biológicas [10,54,86]**

Etanercept é recomendado na terapêutica de psoríase moderada a grave na dosagem de 0,8 mg/kg uma vez por semana (máximo 50 mg por semana) por administração subcutânea e para crianças a partir dos 6 anos.

Adalimumab é utilizado *off label* na terapêutica da forma moderada a grave de psoríase, é eficaz em crianças e adolescentes na dose 0,8 mg/kg (máximo 40 mg) nas primeiras duas semanas de tratamento e nas semanas posteriores é administrado a cada duas semanas.

Infliximab pode ser utilizado em monoterapia ou terapia combinada com metotrexato em casos de psoríase em placas e pustulosa e em que o doente não responde a outras terapias sistémicas e o seu quadro progride rapidamente. A dose inicial a administrar por infusão é de 5 mg/kg.

Ustekinumab pode ser usado em todas as idades no tratamento de psoríase em placa moderada a grave. É administrado na dose de 0,75 mg/kg se o peso do doente for inferior a

60 kg, 45 mg se o peso estiver compreendido entre 60 a 100 kg e 90 mg se o peso do doente for superior a 100 kg.

A terapia biológica pode ser combinada com corticosteroides tópicos e com ou sem análogos da vitamina D de modo a aumentar a efetividade da terapêutica da psoríase em placa moderada a grave. O maior risco destas terapias na população pediátrica é a ocorrência de reações no local da injeção sendo necessária monitorização devido ao risco de infeção.

#### - População Idosa [10]

O tratamento da psoríase nos idosos pode representar um desafio na medida em que possuem diferenças, derivadas do envelhecimento, a nível da farmacocinética, da farmacodinâmica e da estrutura da pele. Além disso, a população idosa está mais suscetível a reações adversas, a comorbilidades, como a artrite psoriática, que podem influenciar tanto o tratamento da psoríase como a progressão e a severidade da doença em si, geralmente já são polimedicados e têm mais dificuldade na adesão à terapêutica.

Apesar de o idoso apresentar aspetos diferenciais do doente psoriático adulto, a abordagem terapêutica ao doente idoso com psoríase não difere da abordagem terapêutica para os adultos, pois existe uma escassez de dados relativos a ensaios clínicos em idosos por serem um grupo normalmente excluído dos ensaios clínicos. Assim é importante um ajuste personalizado nos objetivos terapêuticos do idoso com psoríase que tenha em consideração as suas comorbilidades bem como a sua qualidade de vida; e uma redobrada monitorização da eficácia e segurança do tratamento.

#### - Grávidas

Nas grávidas que apresentam psoríase na sua forma moderada a grave torna-se particularmente desafiador instituir uma terapêutica que seja eficaz no tratamento da psoríase mas que não prejudique o feto.

No entanto, para grávidas diagnosticadas com psoríase leve a moderada é indicada a terapia tópica com corticosteroides de potência média durante períodos de tempo limitados, pois o uso de corticosteroides com potência elevada e a longo prazo podem estar associados a um baixo peso dos bebés ao nascer [10,44].

Retinóides tópicos como o tazaroteno são altamente contraindicados na gravidez devido às suas propriedades teratogénicas. Assim como os retinóides são também contraindicados o metotrexato, a terapia com PUVA e a acitretina, sendo necessário que a mulher interrompa o tratamento com acitretina pelo menos dois anos antes da conceção e,

no caso do metotrexato, tanto os doentes do sexo feminino como os do sexo masculino têm de interromper o tratamento com metotrexato pelo menos três meses antes da concepção. Deve ser evitada a utilização de terapêuticas com ácido salicílico, calcipotriol e preparações de alcatrão [10,44,47].

A fototerapia NB-UVB é a terapêutica preferencial uma vez que é eficaz e segura em grávidas. A ciclosporina pode também ser utilizada durante a gravidez pois não possui teratogenicidade, assim como pomadas de tacrolimus que devido à sua baixa adsorção sistémica pode ser usado em áreas sensíveis como o rosto [10,44,46]. As terapias sistémicas biológicas podem ser utilizadas em última instância, quando não exista outra alternativa possível ou eficaz.

### Conclusão e Perspetivas futuras no tratamento da Psoríase

Nos últimos 20 a 30 anos o conhecimento acerca da psoríase, da investigação e desenvolvimento de terapêuticas de controlo e alívio de sintomatologia tem vindo a aumentar consideravelmente, existindo atualmente um leque relativamente alargado de medicamentos aprovados para o tratamento dos diferentes subtipos e graus de severidade da psoríase.

No entanto, apesar dos avanços significativos há ainda um longo caminho a percorrer no que concerne a compreensão dos mecanismos que envolvem o surgimento da doença, a identificação de possíveis alvos terapêuticos específicos e as suas respetivas vias de ação na fisiopatologia da psoríase, visando melhorar a eficácia e sobretudo a segurança da terapêutica.

Sabe-se que ao longo da última década a terapia com agentes biológicos tem vindo a revolucionar o tratamento das formas mais agressivas de psoríase, modificando a concepção e a abordagem ao doente com psoríase sendo, por isso, um dos principais focos da investigação e desenvolvimento na psoríase [83].

Atualmente existem diversas moléculas biológicas que se encontram em fase de ensaios clínicos, revelando-se promissoras na terapêutica da psoríase: anticorpos monoclonais como miricizumab (inibidor da IL-23p19), bimecizumab (inibidor da IL-17A e IL-17F), netacimab (inibidor da IL-17A) encontram-se em ensaios clínicos de fase 3, enquanto outras moléculas se encontram em ensaios de fase 2 e fase 1, como é o caso de remtolumab (inibidor da TNF- $\alpha$  e da IL-17A), M1095 (inibidor da IL-17A e IL-17F) e namilumab (inibidor do GM-CSF) [5,57].

Novas vias da patogénese da psoríase estão a ser investigadas como possíveis alvos na terapêutica: moléculas com ação inibidora das *Janus Associated Kinases* (JAK), que atuam nas vias de sinalização intracelular associadas à patogénese da psoríase; inibidores de ROR $\gamma$ t

(receptor nuclear órfão gama t relacionado ao receptor do ácido retinóico), um fator de transcrição para a diferenciação de linfócitos Th17; inibidores da TYK 2 (tirosina cinase 2), agonistas de S1PR1 (receptor acoplado à proteína G) e inibidores da ROCK2 (cinase associadas a Rho GTPases) são algumas abordagens terapêuticas em investigação, com potencial para o tratamento da psoríase. Novos tratamentos orais como baricitinib (inibidor da JAK1 e JAK2), VTP-43742 (inibidor ROR $\gamma$ t), tofacitinib (inibidor das JAK), BMS-986165 (inibidor TYK2), ponesimod (agonista S1PR1), KD025 (inibidor ROCK2) já se encontram em fase de ensaios clínicos para a terapêutica da psoríase [84].

Em Portugal, o acesso ao tratamento da psoríase reflete o panorama global, verificando-se dificuldades no acesso a terapias inovadoras como as terapias biológicas, relacionadas ao seu elevado custo, à falta de apoios por parte do estado e à necessidade de acompanhamento da terapêutica, dificultando a adesão aos tratamentos por parte dos doentes. A utilização de biossimilares pode ser uma alternativa a este problema, pois tratam-se de moléculas de similar ação que possuem um custo inferior, sendo mais acessíveis a toda a população psoriática.

Assim, é essencial apostar no desenvolvimento de biossimilares e de metodologias ou ferramentas que permitam aferir a melhor abordagem terapêutica individualizada a cada doente, considerando as suas comorbilidades. Além disso, é necessário conscientizar a população para a inclusão e o apoio aos doentes com psoríase, mitigando o estigma e a discriminação de que são alvo [7].

## Bibliografia

1. GEORGESCU, Simona Roxana *et al.* - Advances in understanding the immunological pathways in Psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 14220067. 20:3 (2019) 1–17. doi: 10.3390/ijms20030739.
2. MARQUES PINTO, Gabriela; FILIPE, Paulo - Normas de Boa Prática para o Tratamento da Psoríase em Placas em Idade Não Pediátrica com Biológicos, Guidelines for High-Quality Use of Biologic Therapies in Adults with Plaque Psoriasis. **Acta Medica Portuguesa**. . ISSN 16460758. 25:2 (2012) 125–141.
3. RENDON, Adriana; SCHÄKEL, Knut - Psoriasis pathogenesis and treatment. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 14220067. 20:6 (2019) 1–28. doi: 10.3390/ijms20061475.
4. HABASHY, Jacqueline *et al.* - **Psoriasis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology**, [Consult. 19 mar. 2021]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1943419-overview>
5. TODKE, Pooja; SHAH, Viral H. - Psoriasis: implication to disease and therapeutic strategies, with an emphasis on drug delivery approaches. **International Journal of Dermatology**. . ISSN 13654632. 57:11 (2018) 1387–1402. doi: 10.1111/ijd.14047.
6. REID, Claire; GRIFFITHS, Christopher E. M. - Psoriasis and treatment: Past, present and future aspects. **Acta Dermato-Venereologica**. . ISSN 16512057. 100:100-year theme Psoriasis (2020) 69–79. doi: 10.2340/00015555-3386.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Global report on psoriasis**. **World Health Organization**
8. TORRES, Tiago *et al.* - Management of psoriasis by family physicians: Referral algorithm and shared management with dermatology. **Acta Medica Portuguesa**. . ISSN 16460758. 33:13 (2020). doi: 10.20344/AMP.13159.
9. ARMSTRONG, April W.; READ, Charlotte - Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. . ISSN 15383598. 323:19 (2020) 1945–1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006.
10. GISONDI, Paolo *et al.* - Treatment approaches to moderate to severe psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 14220067. 18:11 (2017). doi: 10.3390/ijms18112427.

11. MARTINS, Ana M. *et al.* - Current and Future Therapies for Psoriasis with a Focus on Serotonergic Drugs. **Molecular Neurobiology**. . ISSN 15591182. 57:5 (2020) 2391–2419. doi: 10.1007/s12035-020-01889-3.
12. GÉRARD PEYREFITTE - **Biologie de la peau**. 3. ed. Paris : Simep, 1997. ISBN 2225855935.
13. LANNA, Caterina *et al.* - Skin immunity and its dysregulation in psoriasis. **Cell Cycle**. . ISSN 15514005. 18:20 (2019) 2581–2589. doi: 10.1080/15384101.2019.1653099.
14. MÉLISSOPOULOS, Alexandre; LEVACHER, Christine - **La Peau. Structure et physiologie**. 2. ed. Paris : Lavoisier, 2012. ISBN 978-2-7430-1369-1.
15. AMIRLAK, Bardia *et al.* - **Skin Anatomy: Overview, Epidermis, Dermis**, atual. 2017. [Consult. 25 fev. 2021]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1294744-overview#a2>
16. KABASHIMA, Kenji *et al.* - The immunological anatomy of the skin. **Nature Reviews Immunology**. . ISSN 14741741. 19:1 (2019) 19–30. doi: 10.1038/s41577-018-0084-5.
17. **What is the Epidermis?** - [Consult. 26 fev. 2021]. Disponível em: <https://www.news-medical.net/health/What-is-the-Epidermis.aspx>
18. FIGUEIREDO ALVES, Ana Sofia *et al.* - Opções Terapêuticas Emergentes no Tratamento da Psoríase em Placas na Forma Moderada a Grave. **Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology**. . ISSN 2182-2395. 74:3 (2016) 241–253. doi: 10.29021/spdv.74.3.593.
19. MOITAL, Ines - Estudo PeSsOa Perfil clínico-epidemiológico e da qualidade de vida dos doentes com psoríase em Portugal. 2016) 1–17.
20. **Tipos de Psoríase – PSOPortugal** - [Consult. 20 fev. 2021]. Disponível em: <https://psoportugal.pt/tipos-de-psoriase-2/>
21. GELFAND, JOEL M. *et al.* - The Risk of Mortality in Patients with Psoriasis. **Archives of Dermatology**. 143:12 (2007) 1493–1499. doi: 10.1001/archderm.143.12.1493.
22. HORREAU, C. *et al.* - Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic literature review. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. . ISSN 09269959. 27:SUPPL.3 (2013) 12–29. doi: 10.1111/jdv.12163.
23. SPRINGATE, D. A. *et al.* - Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. **British Journal of Dermatology**. . ISSN 13652133.

- 176:3 (2017) 650–658. doi: 10.1111/bjd.15021.
24. KAMIYA, Koji *et al.* - Risk factors for the development of psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 14220067. 20:18 (2019) 1–14. doi: 10.3390/ijms20184347.
  25. TAMPA, Mircea *et al.* - The Pathophysiological Mechanisms and the Quest for Biomarkers in Psoriasis, a Stress-Related Skin Disease. **Disease Markers**. . ISSN 18758630. 2018:2018). doi: 10.1155/2018/5823684.
  26. BALAK, D.; HAJDARBEGOVIC, E. - Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. **Dovepress**. 2017) 87–94.
  27. CAPON, Francesca - The genetic basis of psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 14220067. 18:12 (2017) 1–9. doi: 10.3390/ijms18122526.
  28. GRÄN, Franziska *et al.* - Current developments in the immunology of psoriasis. **Yale Journal of Biology and Medicine**. . ISSN 00440086. 93:1 (2020) 97–110.
  29. PURI, Poonam *et al.* - Effects of air pollution on the skin: A review. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**. . ISSN 09733922. 83:4 (2017) 415–423. doi: 10.4103/0378-6323.199579.
  30. LIANG, Yun *et al.* - Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. **Current Opinion in Immunology**. . ISSN 18790372. 49:2017) 1–8. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007.
  31. **Psoriasis Genetic Factors** - [Consult. 22 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.news-medical.net/health/Psoriasis-Genetic-Factors.aspx>
  32. FERRELLI, Caterina *et al.* - Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants. **Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia**. . ISSN 18271820. 153:2 (2018) 173–184. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05839-4.
  33. ELMETS, Craig A. *et al.* - Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. **Journal of the American Academy of Dermatology**. . ISSN 10976787. 80:4 (2019) 1073–1113. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.058.
  34. LØNNBERG, Ann Sophie; SKOV, Lone - Co-morbidity in psoriasis: mechanisms and implications for treatment. **Expert Review of Clinical Immunology**. . ISSN 17448409. 13:1 (2017) 27–34. doi: 10.1080/1744666X.2016.1213631.
  35. GULLIVER, W. - Long-term prognosis in patients with psoriasis. **British Journal of Dermatology**. . ISSN 1365-2133. 159:SUPPL.2 (2008) 2–9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008

.08779.X.

36. TAKESHITA, Junko *et al.* - Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. **Journal of the American Academy of Dermatology**. . ISSN 10976787. 76:3 (2017) 393–403. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.065.
37. AMIN, Mina *et al.* - Psoriasis and co-morbidity. **Acta Dermato-Venereologica**. . ISSN 16512057. 100:100-year theme Psoriasis (2020) 80–86. doi: 10.2340/00015555-3387.
38. COSTA-SILVA, Miguel *et al.* - Psoriasis and comorbidities: General practitioners' awareness. **Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica**. . ISSN 15812979. 27:1 (2018) 5–7. doi: 10.15570/actaapa.2018.2.
39. PUŞÇAŞ, Alexandra *et al.* - Psoriasis: Association of interleukin-17 gene polymorphisms with severity and response to treatment (Review). **Experimental and Therapeutic Medicine**. . ISSN 1792-0981. 2019) 875–880. doi: 10.3892/etm.2019.7624.
40. GELFAND, Joel M. *et al.* - The risk of stroke in patients with psoriasis. **Journal of Investigative Dermatology**. . ISSN 0022202X. 129:10 (2009) 2411–2418. doi: 10.1038/jid.2009.112.
41. OGDIE, Alexis *et al.* - Treatment guidelines in psoriatic arthritis. **Rheumatology (United Kingdom)**. . ISSN 14620332. 59:2021) 137–146. doi: 10.1093/RHEUMATOLOGY/KEZ383.
42. SACZONEK, Agnieszka Owczarczyk *et al.* - Immunological memory of psoriatic lesions. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 14220067. 21:2 (2020) 1–11. doi: 10.3390/ijms21020625.
43. SCHÖN, Michael P. - Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. **Frontiers in immunology**. . ISSN 16643224. 10:July (2019) 1764. doi: 10.3389/fimmu.2019.01764.
44. ELMETS, Craig A. *et al.* - Joint AAD–NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. **Journal of the American Academy of Dermatology**. . ISSN 10976787. 84:2 (2021) 432–470. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.087.
45. MILLSOP, Jillian W. *et al.* - Diet and psoriasis, part III: Role of nutritional supplements. **Journal of the American Academy of Dermatology**. . ISSN 10976787. 71:3 (2014) 561–569. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.016.
46. ELMETS, Craig A. *et al.* - Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with

- phototherapy. **Journal of the American Academy of Dermatology**. . ISSN 10976787. 81:3 (2019) 775–804. doi: 10.1016/j.jaad.2019.04.042.
47. MENTER, Alan *et al.* - Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. **Journal of the American Academy of Dermatology**. . ISSN 10976787. 82:6 (2020) 1445–1486. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.044.
48. **Trexall, Otrexup (methotrexate) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more** - [Consult. 26 abr. 2021]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/trexall-otrexup-methotrexate-343201>
49. **Nordimet | European Medicines Agency** - [Consult. 23 abr. 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nordimet>
50. **Neoral, Sandimmune (cyclosporine) dosing, indications, interactions, adverse effects and more** - [Consult. 28 abr. 2021]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/neoral-sandimmune-cyclosporine-343196>
51. TORRES, Tiago; PUIG, Luis - Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. **American Journal of Clinical Dermatology**. . ISSN 11791888. 19:1 (2018) 23–32. doi: 10.1007/s40257-017-0302-0.
52. **Otezla (apremilast) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more** - [Consult. 2 mai. 2021]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/otezla-apremilast-999915>
53. HAVNAER, Annika *et al.* - Systemic therapies in psoriasis: an update on newly approved and pipeline biologics and oral treatments. **Cutis**. . ISSN 23266929. 104:2 (2019) 17–20.
54. MENTER, Alan *et al.* - Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. **Journal of the American Academy of Dermatology**. . ISSN 10976787. 80:4 (2019) 1029–1072. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.057.
55. RØNHOLT, Kirsten; IVERSEN, Lars - Old and new biological therapies for psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 14220067. 18:11 (2017). doi: 10.3390/ijms18112297.
56. SMITH, C. H. *et al.* - British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. **British Journal of Dermatology**. 183:4 (2020) 628–637. doi: 10.1111/BJD.19039.
57. GISONDI, Paolo *et al.* - State of the art and pharmacological pipeline of biologics for

- chronic plaque psoriasis. **Current Opinion in Pharmacology**. . ISSN 14714973. 46:2019) 90–99. doi: 10.1016/j.coph.2019.05.007.
58. **Enbrel** | **European Medicines Agency** - [Consult. 6 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enbrel>
59. **Remicade** | **European Medicines Agency** - [Consult. 17 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remicade#authorisation-details-section>
60. **Humira** | **European Medicines Agency** - [Consult. 18 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>
61. **Cimzia** | **European Medicines Agency** - [Consult. 18 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cimzia>
62. **Stelara** | **European Medicines Agency** - [Consult. 19 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara>
63. CARVALHO, André Vicente Esteves DE *et al.* - Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **Drugs in R&D** 2016 17:1. . ISSN 1179-6901. 17:1 (2016) 29–51. doi: 10.1007/S40268-016-0152-X.
64. PRINZ, Immo *et al.* - Interleukin-17 cytokines: Effectors and targets in psoriasis-A breakthrough in understanding and treatment. **Journal of Experimental Medicine**. . ISSN 15409538. 217:1 (2020) 1–12. doi: 10.1084/jem\_20191397.
65. **Taltz** | **European Medicines Agency** - [Consult. 19 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/taltz>
66. **Tremfya** | **European Medicines Agency** - [Consult. 20 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>
67. BLAUVELT, Andrew *et al.* - Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-. **Journal of the American Academy of Dermatology**. . ISSN 0190-9622. 76:3 (2017) 405–417. doi: 10.1016/J.JAAD.2016.11.041.
68. **Ilumetri** | **European Medicines Agency** - [Consult. 21 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ilumetri>

69. Skyrizi | European Medicines Agency - [Consult. 17 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyrizi>
70. K, Gordon *et al.* - Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**. . ISSN 1097-6787. 54:3 Suppl 2 (2006). doi: 10.1016/J.JAAD.2005.11.1088.
71. PAPP, K. A. *et al.* - A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. **British Journal of Dermatology**. . ISSN 1365-2133. 152:6 (2005) 1304–1312. doi: 10.1111/J.1365-2133.2005.06688.X.
72. MENTER, Alan *et al.* - A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**. . ISSN 0190-9622. 56:1 (2007) 31.e1-31.e15. doi: 10.1016/J.JAAD.2006.07.017.
73. MENTER, Alan *et al.* - Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**. . ISSN 0190-9622. 58:1 (2008) 106–115. doi: 10.1016/J.JAAD.2007.09.010.
74. GOTTLIEB, Alice B. *et al.* - Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). **Journal of the American Academy of Dermatology**. . ISSN 0190-9622. 79:2 (2018) 302-314.e6. doi: 10.1016/J.JAAD.2018.04.012.
75. REICH, K. *et al.* - Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. **British Journal of Dermatology**. . ISSN 1365-2133. 167:1 (2012) 180–190. doi: 10.1111/J.1365-2133.2012.10941.X.
76. PAPP, Kim A. *et al.* - Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). **The Lancet**. . ISSN 0140-6736. 371:9625 (2008) 1675–1684. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6.
77. LANGLEY, Richard G. *et al.* - Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. **The New England journal of medicine**. 371:4 (2014) 326–338. doi: 10.1056/NEJMOA1314258.
78. GRIFFITHS, Christopher E. M. *et al.* - Comparison of ixekizumab with etanercept or

- placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. **The Lancet**. . ISSN 0140-6736. 386:9993 (2015) 541–551. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60125-8.
79. LEBWOHL, Mark *et al.* - Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. **The New England journal of medicine**. 373:14 (2015) 1318–1328. doi: 10.1056/NEJMOA1503824.
  80. REICH, Kristian *et al.* - Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. **The Lancet**. . ISSN 0140-6736. 390:10091 (2017) 276–288. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31279-5.
  81. KA, Papp *et al.* - Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. **The New England journal of medicine**. . ISSN 1533-4406. 376:16 (2017) 1551–1560. doi: 10.1056/NEJMOA1607017.
  82. MENTER, Alan *et al.* - Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**. . ISSN 10976787. 82:1 (2020) 161–201. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.049.
  83. BILLI, Allison C. *et al.* - Psoriasis: Past, Present, and Future. **Journal of Investigative Dermatology**. . ISSN 15231747. 139:11 (2019) e133–e142. doi: 10.1016/j.jid.2019.08.437.
  84. TOKUYAMA, Michio; MABUCHI, Tomotaka - New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 14220067. 21:20 (2020) 1–16. doi: 10.3390/ijms21207488.
  85. AGGELETOPOULOU, Ioanna *et al.* - Interleukin 12/interleukin 23 pathway: Biological basis and therapeutic effect in patients with Crohn’s disease. **World Journal of Gastroenterology**. 24:36 (2018) 4093. doi: 10.3748/WJG.V24.I36.4093.
  86. CLINE, Abigail *et al.* - Biologic Treatment Options for Pediatric Psoriasis and Atopic Dermatitis. **Children**. . ISSN 0361-4336. 6:9 (2019) 103. doi: 10.3390/children6090103.
  87. KATTA, Rajani; KRAMER, Mary J. - Skin and Diet: An Update on the Role of Dietary Change as a Treatment Strategy for Skin Disease. **Skin Therapy Letter**. 23:1 (2018) 1–5.
  88. KOMIYA, Eriko *et al.* - Molecular and cellular mechanisms of itch in psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 14220067. 21:21 (2020) 1–25. doi: 10.3390/ijms21218406.

89. LIN, Pei-Tzu *et al.* - Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. **Scientific Reports**. 8:1 (2018). doi: 10.1038/S41598-018-34293-Y.