CYNTHIA CRISTINA FERREIRA MOTA

**Resposta terapêutica e tempo de sobrevida dos
imunobiológicos em pacientes com psoríase
moderada a grave**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do Título de Mestre em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Romiti

Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011
(a versão original encontra-se disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Mota, Cynthia Cristina Ferreira

Resposta terapêutica e tempo de sobrevida dos
imunobiológicos em pacientes com psoríase moderada a
grave / Cynthia Cristina Ferreira Mota. -- São
Paulo, 2019.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Dermatologia.

Orientador: Ricardo Romiti.

Descritores: 1.Psoríase 2.Etanercepte
3.Infliximabe 4.Adalimumabe 5.Ustequinumabe
6.Secuquinumabe 7.Adesão à medicação 8.Persistência
9.Sobrevida

USP/FM/DBD-290/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: MOTA, Cynthia Cristina Ferreira

Título: Resposta terapêutica e tempo de sobrevida dos imunobiológicos em pacientes com psoríase moderada a grave

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

*Ao meu querido **marido Ricardo**,
por seu amor, apoio, paciência e
por proporcionar tudo que precisei
para buscar meus sonhos.*

*Aos **meus filhos Gabriel e Vinícius**,
pelo amor incondicional e
compreensão nas minhas ausências.*

AGRADECIMENTOS

Aos **meus pais** e **irmãos**, obrigada por fazerem parte da minha vida.

Ao **Prof. Dr. Ricardo Romiti**, por ter aceitado orientar este projeto, acreditando que eu poderia realizá-lo. Minha admiração por seu trabalho, conhecimento e humildade cresceu ainda mais durante nossa convivência.

A toda **equipe do Ambulatório de Psoríase, Profa. Dra. Maria Denise F. Takahashi, Dr. Marcelo Arnone e Dr. André Hirayama**, pela colaboração e atenção durante a realização da pesquisa.

Aos **colegas e funcionários do Departamento de Dermatologia** que, direta ou indiretamente, contribuíram para a elaboração deste trabalho.

À **Profa. Dra. Darlene Polito**, minha amiga e professora, pelos grandes ensinamentos, pelo amor à Dermatologia e sua incansável busca pela excelência. Agradeço pelo apoio e pelo carinho dedicados a mim e ao meu trabalho.

Ao **Prof. Dr. Ney Romiti** (*in memoriam*), meu professor na faculdade e na residência médica, obrigada pelo conhecimento e carinho transmitidos por tantos anos.

Às queridas **Terezinha** e **Gisele**, apoiadoras incondicionais, que indiretamente permitiram que meu trabalho fosse realizado.

Aos **pacientes**, que nos ensinam e nos motivam diariamente.

“A parte mais importante do progresso é o desejo de progredir”.

Sêneca

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Quadros

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1	Epidemiologia.....	3
2.2	Genética, imunologia e patogênese.....	4
2.3	Clínica	7
2.4	Histopatologia	13
2.5	Comorbidades.....	14
2.6	Tratamento.....	18
2.6.1	Tópico	18
2.6.2	Fototerapia.....	20
2.6.3.	Sistêmico clássico	21
2.6.3.1	Metotrexato	21
2.6.3.2	Acitretina	23
2.6.3.3	Ciclosporina	25
2.6.4	Medicações imunobiológicas	26
2.6.4.1	Inibidores do TNF- α	27
2.6.4.1.1	Etanercepte.....	27
2.6.4.1.2	Infliximabe	28
2.6.4.1.3	Adalimumabe	30
2.6.4.1.4	Certolizumabe Pegol	31
2.6.4.2	Inibidor das Interleucinas 12 e 23	31
2.6.4.2.1	Ustekinumabe.....	31
2.6.4.3	Inibidores da Interleucina 17	33
2.6.4.3.1	Secuquinumabe	33
2.6.4.3.2	Ixequizumabe.....	34
2.6.4.4	Inibidores da IL-23	35
2.6.4.4.1	Guselcumabe.....	35
2.6.4.4.2	Rizanzumabe	36
2.6.4.5	Acesso às medicações imunobiológicas.....	36

3	OBJETIVOS	39
3.1	Objetivo principal	39
3.2	Objetivos secundários	39
4	MÉTODOS	40
4.1	Análise Estatística.....	42
4.2	Análise de sobrevida da droga.....	42
5	RESULTADOS.....	44
6	DISCUSSÃO	52
7	CONCLUSÕES.....	61
8	ANEXOS	62
9	REFERÊNCIAS.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ADA	Adalimumabe
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
AINHS	Anti-inflamatórios não hormonais
Anti-TNF- α	Anti-Fator de Necrose Tumoral alfa
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APs	Artrite Psoriásica
BADBIR	<i>British Association of Dermatologists Biologic interventions Register</i>
BIOBADABRASIL	<i>Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases</i>
BSA	<i>Body Surface Area</i>
CAPPesq	Comitê de Ética em Pesquisa
CARD14	<i>Caspase Recruitment Domain Family 14</i>
CASPAR	<i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis</i>
cm	centímetro
CZP	Certolizumabe Pegol
DERMBIO	<i>Danish nationwide registry</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ETA	Etanercepte
et al.	e outros
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da FMUSP
HE	Coloração hematoxilina - eosina
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IFN- γ	Interferon-gama
IgG	Imunoglobulina G

IGRA	Interferon-gama release assay
IL	Interleucina
INF	Infliximabe
IVAS	Infecções de vias aéreas superiores
kg	quilograma
8-MOP	8-metoxipsoraleno
mg	miligrama
ml	mililitro
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
MTX	Metotrexato
N	Número
nm	nanômetro
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i>
PIIINP	Propeptídeo aminoterminal do procólágeno tipo III
PPD	<i>Purified Protein Derivative</i>
PsoBest	<i>The National Psoriasis Registries of Germany</i>
PSOLAR	<i>Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry</i>
PsoReg	<i>The Swedish National Psoriasis Register</i>
PSORS	<i>Psoriasis susceptibility</i>
PSORS-1	<i>Psoriasis susceptibility region 1</i>
PUVA	<i>Psoralen plus Ultraviolet A</i>
RNA	Ácido Ribonucleico
SEC	Secuquinumabe
SNDTT	<i>Swiss Dermatology Network of Targeted Therapies</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
Th	<i>T helper</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UST	Ustequinumabe
UVA	<i>Ultraviolet A</i>
UVB	<i>Ultraviolet B</i>

UVB-NB	<i>Ultraviolet B narrow band</i>
x	Multiplicação
°	graus
%	porcentagem
α	alfa
δ	gama
<	menor
>	maior
=	igual

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Diferenciação das células T naíve no processo inflamatório da psoríase	6
Figura 2.	Apresentação clínica da psoríase em placas.....	7
Figura 3.	Alterações histopatológicas na psoríase.	13
Figura 4.	Paciente com psoríase grave em tratamento com etanercepte	28
Figura 5.	Paciente com psoríase eritrodérmica em tratamento com infliximabe	29
Figura 6.	Paciente com psoríase grave em tratamento com adalimumabe.....	30
Figura 7.	Paciente com psoríase grave em tratamento com ustequinumabe	33
Figura 8.	Paciente com psoríase grave em tratamento com secuquinumabe.....	34
Figura 9.	Algoritmo de tratamento para psoríase moderada a grave	37
Figura 10.	Exemplificação da curva de Kaplan-Meier	43
Figura 11.	Distribuição dos tratamentos de acordo com o tipo de imunobiológico utilizado	44
Figura 12.	Distribuição dos pacientes segundo sexo e etnia	45
Figura 13.	Distribuição dos tratamentos sistêmicos clássicos anteriores aos imunobiológicos.....	45
Figura 14.	Distribuição dos tratamentos de acordo com exposição prévia aos imunobiológicos.....	47
Figura 15.	Curva de Kaplan Meier de todos os tratamentos.....	49
Figura 16.	Curvas de Kaplan-Meier para os tratamentos de primeira e segunda linha.	50
Figura 17.	Comparação de curvas de Kaplan-Meier dos pacientes deste estudo com pacientes da Alemanha.....	55
Figura 18.	Comparação de curvas de Kaplan-Meier dos pacientes deste estudo com pacientes de Israel.	56
Figura 19.	Comparação entre curvas de Kaplan-Meier dos pacientes deste estudo com pacientes do registro BADBIR.	56
Figura 20.	Curvas de Kaplan-Meier nos pacientes de primeira e segunda linha deste estudo comparando com pacientes do registro PSOLAR.	57
Figura 21.	Curvas de Kaplan-Meier nos pacientes do nosso grupo e nos pacientes do registro DERMBIO.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos tratamentos de acordo com uso de medicação clássica sistêmica mantida no início do tratamento com imunobiológico...	46
Tabela 2. Causas para interrupção definitiva dos tratamentos.....	48
Tabela 3. Distribuição dos motivos para interrupção temporária dos tratamentos.....	48
Tabela 4. Análise de sobrevida de todos os tratamentos analisados no período de 2 e 5 anos.....	49
Tabela 5. Sobrevida dos imunobiológicos nos grupos de primeira e segunda linhas..	50
Tabela 6. Distribuição dos tratamentos de acordo com uso de medicação clássica sistêmica mantida no início do tratamento com imunobiológico nos diferentes grupos de pacientes.....	51
Tabela 7. Distribuição da sobrevida dos imunobiológicos nos pacientes de primeira linha (naïve) sem uso de medicação concomitante no início do tratamento	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Cálculo do PASI	10
Quadro 2. Diagnósticos diferenciais na psoríase.....	12
Quadro 3. Critérios de CASPAR para diagnóstico de artrite psoriásica.....	15

RESUMO

Mota CCF. *Resposta terapêutica e tempo de sobrevida dos imunobiológicos em pacientes com psoríase moderada a grave*[Dissertação]. São Paulo:Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução:A psoríase é uma doença inflamatória crônica e recorrente, imunomediada, que pode acometer pele e articulações, com grande impacto no bem estar físico e na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. As formas moderada a grave da doença classicamente demandam pronta intervenção por meio de terapêuticas sistêmicas. Com o advento dos imunobiológicos, houve substancial ganho em relação à eficácia e segurança dos tratamentos, porém dúvidas para se determinar qual a melhor droga para cada paciente e qual resposta a longo prazo ainda impactam a decisão terapêutica acertada. **Objetivo:** Analisar a resposta terapêutica dos imunobiológicos em pacientes portadores de psoríase moderada a grave com ênfase na sobrevida dos imunobiológicos. **Métodos:** Os pacientes do Ambulatório de Psoríase do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com diagnóstico de psoríase moderada a grave foram acompanhados no período de junho de 2016 a julho de 2018 e avaliados quanto à resposta a tratamentos prévios e com imunobiológicos (etanercepte, infliximabe, adalimumabe, ustequinumabe e secuquinumabe). Foram considerados os efeitos colaterais e motivos de descontinuação de cada imunobiológico, com ênfase no tempo de sobrevida da droga. **Resultados:** Em um total de 110 pacientes, 229 tratamentos imunobiológicos foram realizados, sendo 64 com ustequinumabe (28%), 56 com etanercepte (24,4%), 52 com adalimumabe (22,7%), 35 com infliximabe (15,3%) e 22 com secuquinumabe (9,6%). Pacientes tratados com secuquinumabe apresentaram melhor sobrevida da droga em dois anos (89,5%), seguidos daqueles em uso de ustequinumabe (79,4%) enquanto aqueles que utilizaram infliximabe apresentaram menor sobrevida (21,9%)sendo $p < 0,01$. Ao analisar a resposta terapêutica de acordo com a exposição prévia a diferentes imunobiológicos, tanto os pacientes sem exposição prévia (primeira linha) quanto os pacientes com exposição prévia a um único imunobiológico (segunda linha) apresentaram melhor sobrevida da droga com o ustequinumabe. Após dois anos de acompanhamento, 89,2% dos pacientes de primeira linha e 83,3% dos pacientes de segunda linha ainda estavam em uso do ustequinumabe ($p=0,003$). A causa mais frequente para a interrupção temporária foi a falta de fornecimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e a maior causa de interrupção definitiva foi a falha secundária (perda de resposta após melhora inicial)ao tratamento indicado.**Conclusão:**O secuquinumabe e o ustequinumabe apresentaram melhor sobrevida de tratamento em dois anos de acompanhamento. Por outro lado, a falta da medicação obtida por meio do SUS foi a principal causa de descontinuação temporária, reforçando a importância de fornecimento contínuo e regular da terapêutica imunobiológica. A falha secundária foi o principal motivo de descontinuação definitiva do tratamento indicado, salientando a necessidade de avaliar os dados de eficácia a longo prazo ao indicar um imunobiológico. **Limitações:** O tempo relativamente curto de seguimento dos pacientes, bem como o número variável de tratamentos imunobiológicos utilizados por cada paciente representaram as principais limitações deste estudo.

Palavras-chave: Psoríase; Etanercepte; Infliximabe; Adalimumabe; Ustequinumabe;Secuquinumabe; Adesão à medicação; Persistência;Sobrevida.

ABSTRACT

Mota CCF. *Therapeutic response and survival time of immunobiologicals in patients with moderate to severe psoriasis*[Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Introduction: Psoriasis is a chronic, recurrent, inflammatory and immunomediated disorder, that can affect skin and joints, with great impact on the physical well-being and the quality of life of affected individuals. Moderate to severe forms of the disease classically demand prompt intervention through systemic therapies. With the advent of immunobiologicals, there has been substantial gain in relation to the efficacy and safety of treatments. However, doubts in determining the best drug for each patient and the response in the long run still have great impact on the right therapeutic decision. **Objective:** Analyse the therapeutic response using the immunobiologicals in patients with moderate to severe psoriasis with emphasis on its drug survival. **Methods:** The patients of the Psoriasis Unit of the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo with a diagnosis of moderate to severe psoriasis were followed from June 2016 to July 2018 and were assessed according to the response to prior treatments and immunobiologicals (etanercept, adalimumab, infliximab, ustekinumab, secukinumab). Side effects and reasons for the interruption were considered with emphasis on drug survival. **Results:** 229 treatments were performed on a total of 110 patients; 64 of which with ustekinumab (28%), 56 with etanercept (24.4%), 52 with adalimumab (22.7%), 35 with infliximab (15.3%) and 22 with secukinumab (9.6%). Patients treated with secukinumab showed better drug survival in a two-year follow-up (89.5%), followed by those in use of ustekinumab (79.4%). The infliximab showed the lowest survival with 21.9% in two years ($p < 0.01$). To analyze the therapeutic response in accordance with prior exposure to different immunobiologicals, both patients without prior exposure (first line) and patients with prior exposure to a single immunobiological (second line) presented better survival with ustekinumab. After a two-year follow-up, 89.2% of first line patients and 83.3% of second line patients were still in use of ustekinumab ($p = 0.003$). The most frequent cause for temporary interruption was the lack of supply by the unified health system (SUS) and the biggest cause of definitive interruption was secondary failure (lack of response after initial good response). **Conclusion:** The secukinumab and the ustekinumab showed better survival rate treatment in two years. On the other hand, interruption of medication delivered by the SUS was the main cause of temporary interruption, reinforcing the importance of continuous supply of immunobiological therapy. Secondary failure was the main reason of definitive interruption of treatment indicated, noting the need to assess the long-term effectiveness data to indicate the immunobiological. **Limitations:** The short follow up time, as well as the variable number of immunobiological treatments used for each patient, represent the main limitations of this study

Keywords: Psoriasis; Etanercept; Infliximab; Adalimumab; Ustekinumab; Secukinumab; treatment adherence and compliance; Persistence; Survival.

1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica e recorrente que pode acometer a pele e as articulações. O grau e a extensão das lesões e as diferentes formas da doença norteiam a indicação terapêutica. Classicamente, o tratamento da psoríase engloba uma variedade de medicações tópicas, a fototerapia e drogas sistêmicas tradicionais como metotrexato (MTX), acitretina e ciclosporina (Romiti,2013a). Avanços no conhecimento da imunopatologia da doença durante as últimas décadas culminaram com o desenvolvimento de novas medicações, chamadas imunobiológicos ou simplesmente, biológicos, que agem em diferentes níveis da cascata inflamatória da psoríase e revolucionaram o arsenal terapêutico (Conrad;Gillet;2018). Com a introdução dos primeiros imunobiológicos (efalizumabe e alefacepte- não mais disponíveis), e depois das drogas da classe anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α) etanercepte, infliximabe, adalimumabe, seguidos do inibidor da interleucina 12 e 23 (anti-IL-12/23) denominado ustekinumabe, e mais recentemente os inibidores da interleucina 17 (anti-IL-17) e seus receptores (secukinumabe, ixekizumabe) e da interleucina 23 (anti-IL-23) isoladamente (guselcumabe, risankizumabe), foi possível o tratamento dos casos mais graves e refratários da doença, associados a um perfil de segurança satisfatório(Gniadecki et al;2011).

Embora o benefício dessas novas modalidades terapêuticas esteja evidente nos resultados de ensaios clínicos que incluem um grande número de pacientes, na vida real diferentes aspectos devem ser considerados, como as comorbidades, acesso à medicação, aderência ao tratamento proposto e resposta a longo prazo, entre outros. Como resultado do esforço conjunto de dermatologistas e reumatologistas com experiência no manejo da doença psoriásica com imunobiológicos, tem-se procurado determinar o intervalo de tempo decorrente do início do tratamento até a sua suspensão, bem como os principais motivos que levaram a esse desfecho seja por abandono, perda de eficácia ou complicações (Carrascosa; Notario, 2014). Denominado em muitos

trabalhos como “sobrevida da droga, persistência ou aderência ao tratamento”, o período de uso de uma droga pode ser influenciado por uma série de fatores, incluindo sua segurança, efetividade (possivelmente relacionado ao desenvolvimento de anticorpos a algumas drogas), efeitos colaterais, custo, e acesso às drogas. De acordo com a literatura, uma das principais causas para a descontinuação de um imunobiológico é a perda de eficácia, também chamada de falha secundária (Gniadecki et al., 2011; Esposito et al., 2013; Arnold et al., 2016; Dávilla-Seijo et al., 2016; Menter et al., 2016; Vilarrasa et al., 2016). Fatores preditivos para uma melhor ou pior resposta ao tratamento devem ser considerados. Em alguns trabalhos observa-se que uma falha terapêutica prévia ao uso de anti-TNF- α é um fator preditivo negativo para novos tratamentos (Esposito et al., 2013) e pacientes que apresentam resposta PASI 75 ou 90 na semana 16 de tratamento apresentam melhor retenção da droga (Vilarrasa et al., 2016). Na reumatologia, Dalén et al. (2016) compararam a persistência no tratamento com drogas anti-TNF- α em pacientes com espondilite anquilosante, artrite psoriásica (APs) e artrite reumatóide e verificaram que as taxas de persistência são maiores em ensaios clínicos quando comparados à prática clínica.

Particularmente no Brasil, onde o acesso às medicações imunobiológicas é limitado e custoso, o tema é de extrema importância para a prática clínica, pois a interrupção do tratamento e a necessidade de mudança de um agente imunobiológico para outro, seja por perda de eficácia ou complicações inerentes ao tratamento, causam um impacto negativo na qualidade de vida do paciente. Escassos são os dados referentes à sobrevida dos imunobiológicos na dermatologia e, em específico, para a psoríase.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia

A psoríase é doença inflamatória sistêmica, crônica, imunomediada, multifatorial, de herança poligênica e ocorrência universal. Acomete igualmente ambos os gêneros e sua prevalência na população mundial é de 1% a 3%. Pode ocorrer em qualquer idade, com picos de incidência na segunda e quinta décadas de vida. Fatores desencadeantes e agravantes incluem trauma, infecções (incluindo HIV), exposição a medicamentos como lítio, betabloqueadores, antimaláricos, anti-inflamatórios não hormonais (AINHS) e em caso de retirada abrupta de corticosteroides sistêmicos. Outros fatores que também contribuem para a piora do quadro clínico são o stress emocional, tabagismo e etilismo. Particularmente no Brasil, segundo dados da Sociedade Brasileira de Dermatologia, estima-se que 1,31% da população seja portadora de psoríase, com maiores índices nos estados do Sul e Sudeste (Romiti et al., 2017a).

Em relação à APs, sua prevalência nos pacientes com psoríase varia de 7% a 42%, mas sua exata prevalência é desconhecida. Em um estudo realizado no Brasil com 133 pacientes portadores de psoríase cutânea, a prevalência de APs foi de 35% e, nesses, os casos de entesite e dactilite foram a maioria (46,7%) (Carneiro et al., 2012). Mas os estudos epidemiológicos ainda apresentam resultados muito variáveis em relação a essa prevalência.

Em comparação com a população geral, os doentes com psoríase têm maior prevalência de síndrome metabólica e aqueles com psoríase grave maior probabilidade de apresentar síndrome metabólica do que os portadores de psoríase mais leve (Armstrong et al., 2013). Interessante a constatação de um trabalho realizado na Dinamarca comprovando que muitos pacientes portadores de psoríase são bem informados sobre a doença cutânea, mas muito poucos conhecem os riscos da associação com doença cardiovascular e síndrome metabólica. Os pacientes tratados com imunobiológicos têm um senso

significativamente maior de estarem bem informados sobre os riscos da doença se comparados com aqueles tratados com metotrexato (MTX). Assim como membros de associações de pacientes têm um conhecimento significativamente maior do que não membros sobre os riscos de depressão, hipertensão arterial (HAS), diabetes melitus e obesidade (Skieveren et al., 2015).

O risco de câncer em pacientes com psoríase tem sido motivo de preocupação, em especial devido à natureza inflamatória crônica da doença, uso de tratamentos imunossupressivos, fototerapia, aumento da prevalência de comorbidades, além dos já bem estabelecidos fatores de risco para o câncer, como o fumo e o consumo excessivo de álcool. Fuxench et al., em 2016, compararam um grupo controle de 937.716 pacientes sem psoríase com outro grupo de 198.366 pacientes portadores de psoríase por 12 anos e concluíram que a associação entre psoríase e câncer, embora pequena, estava presente nesta coorte de pacientes, principalmente em relação aos cânceres de pele não melanoma, linfomas e câncer de pulmão.

2.2 Genética, imunologia e patogênese

A patogênese da psoríase está relacionada à combinação de múltiplos genes de suscetibilidade, um sistema imune desordenado e fatores de risco ambientais. Estudos recentes revelam loci de suscetibilidade denominados PSORS localizados nos cromossomos 6p, 17q, 4q e 1q (Valdimarsson, 2007). Em revisão realizada por autores chineses, tentando correlacionar genética com fatores ambientais, constata-se que genes candidatos ou locais de suscetibilidade à psoríase estão presentes entre diferentes populações, como o PSORS1, que pode responder por 35% a 40% da herança genética na psoríase (Zeng et al., 2017). Mutações nos genes CARD14 e IL-36RN têm sido reconhecidas como responsáveis por fatores genéticos envolvidos na psoríase pustulosa generalizada (Bachelez, 2017). Está associada a diferentes antígenos de histocompatibilidade (HLA), como por exemplo, o HLA-A26 que, ao interagir com fatores ambientais, tem correlação positiva significativa com psoríase. A associação entre HLA-CW6 e fumo aumenta em 11 vezes o risco de

desenvolver a doença (Zeng et al., 2017). Além destes, o HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37, HLA-DR7, HLA-B46, HLA-B57, HLA-Cw1 e HLA-DQ9 também estão associados à doença (Kavanaugh; Boyd, 2017).

A psoríase sempre foi traduzida como uma doença de pele causada pela hiperproliferação desordenada dos queratinócitos, acreditando-se que o problema se iniciava nesta estrutura da epiderme. Mas, nos últimos 20 anos o papel do sistema imune e das células T helper na sua patogênese foi reconhecido (Lynde et al., 2014). Hoje, sabe-se que por meio da interação de um genótipo com predisposição à doença e fatores ambientais desencadeantes como estresse, microrganismos, drogas, trauma e fumo, por exemplo, inicia-se uma cadeia de reações imunológicas que culmina na instalação da psoríase.

Citocinas distintas são produzidas por células apresentadoras de antígenos, incluindo monócitos, macrófagos, células dendríticas e mastócitos, regulando a diferenciação das células T naíve em linhagens efetoras separadas correspondentes (Lynde et al., 2014) (Figura 1). A IL-12 produzida por essas células leva as células T naíve à diferenciação para Th1 produzindo interferon-gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que contribuem para a resposta imune celular contra bactérias e vírus intracelularmente (Nestle et al., 2009).

O TNF- α desempenha um importante papel no desencadeamento da psoríase por ser uma das citocinas mais precocemente secretadas por um grande número de células (macrófagos, células T, mastócitos, granulócitos, células *natural killer*, fibroblastos, neurônios, queratinócitos e células do músculo liso), mediando diretamente ou por intermédio da indução de uma cascata de outras citocinas como, por exemplo, IL-1, o processo inflamatório característico da psoríase (Lynde et al., 2014). Esses achados sugerem que a psoríase seja uma doença predominantemente mediada pelo eixo Th1, distinguida pela produção de IL-12, mantendo células Th1 ativadas e produção de citocinas Th1 (Figura 1).

Esse foi o ponto de partida para o tratamento com imunobiológicos com foco no bloqueio de uma dessas citocinas, o TNF- α (Roberson; Bowcock, 2010). Entretanto, citocinas como IL-17, IL-20 e IL-22, que são produzidas por

células Th17, também têm sido encontradas em lesões de pacientes com psoríase (Kim; Krueger, 2017).

Essa mistura de citocinas produzidas pelas células T helper na psoríase age nas células epidérmicas e dérmicas, alterando a expressão gênica e maturação dos queratinócitos (Roberson; Bowcock, 2010).

Recentemente o eixo IL-23/Th17 foi considerado fundamental no mecanismo imune da psoríase (Cline; Feldman, 2018) e novos medicamentos imunobiológicos que agem como antagonistas nesse ponto conseguem um controle importante da doença. Foi pelo conhecimento do mecanismo imunológico da doença que surgiram os medicamentos imunobiológicos, agindo em diferentes níveis da cascata inflamatória.

Fonte: Adaptado de Lynde et al., 2014

Figura 1. Diferenciação das células T naive no processo inflamatório da psoríase

2.3 Clínica

As manifestações clínicas variam de acordo com os subtipos. A psoríase vulgar ou em placas é a variante mais comum da psoríase e pode ser observada em até 90% dos doentes (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012). Caracteriza-se por placas eritematoescamosas (escamas secas, brancas, prateadas, aderentes e estratificadas), bem delimitadas, com graus variados de infiltração, podendo variar de milímetros a dezenas de centímetros de extensão. Afeta geralmente de forma simétrica a face de extensão dos membros, couro cabeludo e região sacra (Figura 2). As escamas podem ser finas e pouco aderentes, presentes nas variantes atípicas da infância ou, por vezes, extremamente grosseiras e aderentes, caracterizando a chamada psoríase rupioide (Romiti; Maragno, 2014).

Figura 2. Apresentação clínica da psoríase em placas. Nota-se a presença de placas eritematoescamosas bem delimitadas, com predileção por áreas de extensão do corpo

Frequentemente a psoríase acomete também as unhas, causando manifestações variadas como as depressões cupuliformes em dedal (*pitting* ungueal), leuconíquia, sulcos de Beau, onicomadese e as manchas eritematosas na lúnula, que são consequentes ao acometimento da matriz ungueal (Arruda et al., 2013). Por outro lado, as manchas de óleo e a onicolise

distal, bem como a hemorragia em estilhaço subungueal (resultado do aumento da fragilidade capilar) e a hiperkeratose subungueal são devidas a alterações do leito ungueal (Rich; Manhart, 2017).

A psoríase pode atingir, embora em menor frequência, as dobras flexurais (psoríase invertida), onde a sudorese mascara a descamação. Pode também acometer áreas seborreicas e, eventualmente, atingir mucosas e semimucosas (Haugh; Ryan, 2017).

A psoríase em gotas ou gotada é mais comum em crianças, adolescentes e adultos jovens. Manifesta-se pelo aparecimento súbito de pápulas eritemato-descamativas de 0,5 cm a 1,0 cm de diâmetro, geralmente localizadas no tronco e raiz dos membros (Follador, 2013). Caracteristicamente, a psoríase é precedida por uma infecção estreptocócica (56% a 85% dos casos), comumente de vias aéreas superiores e costuma resolver espontaneamente após dois a três meses. Ocasionalmente, as lesões podem persistir e aumentar de tamanho, tomando as características da psoríase em placas (Romiti, 2017b).

Na psoríase eritrodérmica ocorre eritema intenso, universal, com descamação variável. Pode ocorrer na evolução natural da doença ou, mais frequentemente, após interrupção de corticoide sistêmico ou em pacientes com AIDS. Há nítido predomínio do eritema sobre a descamação. Pode ocorrer hiper ou hipotermia e, em casos de longa duração, diminuição do débito cardíaco e comprometimento das funções hepática e renal (Romiti, 2017b). O iminente risco de choque cardiovascular (e mesmo séptico) torna estes doentes extremamente graves, demandando imediata internação e pronta intervenção terapêutica associada a medidas de suporte (Fabricio, 2013).

A psoríase pustulosa pode ser generalizada ou localizada. A generalizada (psoríase de Von Zumbusch) pode ser desencadeada em um paciente com psoríase vulgar por interrupção do corticoide sistêmico, hipocalcemia, infecção ou irritantes locais. Geralmente há comprometimento do estado geral, febre alta e leucocitose (Bachelez, 2017). A erupção é súbita e generalizada, porém, comumente, persiste por poucas semanas, revertendo ao quadro anterior ou se transformando em psoríase eritrodérmica. A forma localizada compreende três subformas: psoríase pustulosa em placas ou anular (não evolui para forma generalizada), acrodermatite contínua de Hallopeau (pústulas ou lagos de pus

nos quirodáctilos e, mais raramente, nos pododáctilos, de curso crônico, sem tendência à remissão espontânea) e pustulose palmoplantar (caracterizada por surtos de pústulas estéreis, comprometendo palmas e/ou plantas, simetricamente, sem manifestações sistêmicas) (Adisen et al., 2017).

A psoríase palmoplantar surge mais comumente em adultos. Apresenta nítida delimitação e simetria das placas e intensa hiperqueratose com ou sem fissuras, tendendo a poupar o cavo plantar. Pode ocorrer associada à psoríase vulgar. Deve ser diferenciada da psoríase pustulosa palmo plantar, da pitiríase rubra pilar, do eczema de contato, da *tinea pedis* e da dermatite atópica, principalmente (Kivelevitch et al., 2017). O comprometimento ungueal, a presença de lesões em outras regiões e o exame anatomopatológico auxiliam a diagnose.

Os sintomas de prurido e queimação são de frequência e intensidade variáveis na psoríase. A evolução é crônica, com períodos de exacerbação e de acalmia (Romiti;Maragno, 2014).

Os principais instrumentos de avaliação, PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (*Body Surface Area*), DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) e PGA (*Physician's Global Assessment*) são utilizados para classificar o paciente quanto à gravidade e resposta terapêutica (Arnone et al., 2019).

O índice de gravidade mais utilizado em ensaios clínicos e em pesquisas é o PASI, que leva em consideração o grau de eritema, infiltração e descamação de cada segmento corpóreo multiplicado pela área de acometimento. A pontuação do PASI varia de 0 a 72. (Quadro 1) (Kerkhof; Schalkwijk, 2008).

Outro método de avaliação de gravidade bastante utilizado na prática é o BSA que leva em consideração apenas a área corporal comprometida da psoríase em placas (Miot; Miot, 2013). O BSA utiliza a superfície de uma palma da mão (correspondente a 1% da superfície corporal total) como unidade de medida para o cálculo da extensão do acometimento da psoríase.

Quadro 1. Cálculo do PASI

UNIDADE	eritema	infiltração	descamação	soma	X%área	produto	X constante	total
cabeça	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,1	
Tronco	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,3	
MMSS	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,2	
MMII	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,4	
TOTAL								PASI: 0 a 72

Fonte: Marques (2012)

Escala de avaliação de eritema, infiltração e descamação:

- 0 = Ausente
- 1 = Leve
- 2 = Moderado
- 3 = Grave
- 4 = Muito grave

Escala de avaliação de área:

- 1 =<10%
- 2 =10-29%
- 3 =30-49%
- 4 =50-69%
- 5 =70-89%
- 6 =>90%

Obs: A soma obtida das alterações (eritema + infiltração + descamação) para cada segmento corporal é multiplicada pela área comprometida naquele segmento segundo uma escala de correspondência: 1 se <10% de área comprometida; 2 entre 10-29%; 3 entre 30-49%; 4 entre 50-69%; 5 entre 70-89% e 6 se >90% de área comprometida. O produto da equação até então obtido é multiplicado por uma constante que procura retratar a proporcionalidade de área de cada segmento corporal. Assim, a cabeça corresponde ao valor constante de 0,1; o tronco a 0,3; os membros superiores a 0,2 e os membros inferiores a 0,4. Os valores do PASI variam de 0 a 72 (Marques, 2012).

Existem também diferentes questionários desenvolvidos para avaliar a qualidade de vida dos doentes com psoríase, destacando-se o DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). O DLQI é uma ferramenta validada para a determinação da qualidade de vida em todas as doenças de pele, tanto no cenário de pesquisa quanto na prática clínica e a pontuação maior que 10 (variação de zero a 30) demonstrou estar correlacionada a, no mínimo, um grande efeito sobre a qualidade de vida do indivíduo (Anexo A). Existe uma alta correlação entre DLQI e PASI em pacientes com psoríase moderada a grave, sendo um instrumento útil devido à sua brevidade e simplicidade (Arnone et al., 2019).

O PGA avalia apenas qualitativamente a lesão, medindo o grau de eritema, descamação e espessura das lesões de psoríase de todo o corpo, graduando em uma escala de seis pontos, com variação entre zero (sem lesão) e seis (grave). Esse instrumento tem a vantagem de não depender da experiência do avaliador e, quando associado ao BSA, tem alta correlação com o PASI (Arnone et al., 2019).

É considerada psoríase grave a doença que demonstra índices PASI, BSA ou DLQI acima de 10 (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012). Desfechos específicos decorrentes do PASI, como a redução do PASI em 50% (PASI 50) e 75% (PASI 75) são escores empregados em estudos clínicos e na comparação de tratamentos (Carlin, 2004).

O diagnóstico da psoríase é, na maioria das vezes, baseado nas manifestações clínicas. Além do exame clínico, métodos semiológicos auxiliam a diagnose como a curetagem metódica de Brocq, que consiste na raspagem da lesão e fornece dois importantes sinais clínicos: o sinal da vela (pela raspagem da lesão destacam-se escamas esbranquiçadas semelhantes à raspagem da parafina de uma vela) e o sinal do orvalho sangrento ou de Auspitz (quando, pela continuação da raspagem após a retirada das escamas, surge uma superfície vermelha brilhante com pontos hemorrágicos) (Romiti; Maragno, 2014).

Nos casos em que as manifestações clínicas não são típicas, recorre-se ao exame histopatológico. Os principais diagnósticos diferenciais da psoríase estão no quadro 2, de acordo com sua localização topográfica.

Quadro 2. Diagnósticos diferenciais na psoríase

Psoríase ungueal	<ul style="list-style-type: none"> -onicomicose -líquen plano -alterações ungueais da alopecia areata -dermatite de contato
Psoríase palmoplantar	<ul style="list-style-type: none"> -pitiríase rubra pilar -<i>tinea pedis</i> -dermatite de contato -acroqueratose neoplásica (Síndrome de Bazex) -líquen plano -doença de Darier -poroqueratose de Mibelli -dermatose plantar juvenil
Psoríase em placas (múltiplas lesões)	<ul style="list-style-type: none"> -<i>tinea corporis</i> -eczema numular -micose fungóide -lúpus eritematoso cutâneo subagudo -líquen plano
Psoríase em placas (lesões localizadas)	<ul style="list-style-type: none"> -carcinoma basocelular superficial -doença de Bowen -ceratose actínica -dermatite de contato -doença de Paget extramamária
Psoríase gutata	<ul style="list-style-type: none"> -pitiríase rósea -pitiríase versicolor -sífilis secundária -pitiríase liquenóide -micose fungóide
Psoríase eritrodérmica	<ul style="list-style-type: none"> -pitiríase rubra pilar -dermatite de contato alérgica -dermatite atópica -dermatite actínica crônica -síndrome Sezary -erupção à droga
Psoríase pustulosa	<ul style="list-style-type: none"> -pustulose exantematosa generalizada aguda -erupção à droga -<i>tinea pedis</i> -pênfigo por IgA
Psoríase invertida	<ul style="list-style-type: none"> -intertrigo -candidíase -eritrasma -<i>tinea cruris</i> -dermatite de contato -doença de Hailey-Hailey
Psoríase couro cabeludo	<ul style="list-style-type: none"> -dermatite de contato -dermatite atópica -dermatite seborréica
Psoríase genital	<ul style="list-style-type: none"> -dermatite seborréica -dermatite de contato -líquen plano -líquen escleroso -balanite plasmocitária de Zoon -vulvite plasmocitária
Psoríase orelha externa	<ul style="list-style-type: none"> -dermatite seborréica -dermatite atópica -dermatite de contato -otite externa
Psoríase na face	<ul style="list-style-type: none"> -dermatite seborréica -lúpus eritematoso -dermatite de contato -dermatite atópica -rosácea

Fonte: Foley, 2017

2.4 Histopatologia

Os achados microscópicos da psoríase tipicamente refletem o subtipo clínico da doença, assim como o estágio de desenvolvimento de uma lesão em particular, embora não necessariamente reflitam a severidade clínica da doença (Griffin, 2017). Basicamente, as alterações mais características estão presentes na psoríase em placas e incluem acantose, hipogranulose, paraqueratose com pequenas coleções de neutrófilos em meio às células do estrato córneo (microabscessos de Munro). Neutrófilos podem também ser encontrados na camada espinhosa alta da epiderme (pústulas espongíóticas de Kogoj). Outras alterações observadas no exame anatomopatológico das lesões de pele com psoríase seriam o aumento do número de mitoses dos queratinócitos basais e alongamento das cristas epidérmicas em combinação com infiltrado inflamatório na derme, composto por células dendríticas, macrófagos e células T (Nestle et al., 2009) (Figura 3).

A vascularidade dérmica aumentada também é uma característica marcante na histologia e acredita-se ser consequência da liberação de vários mediadores angiogênicos, como o fator de crescimento vascular endotelial, fator hipóxia induzido, angiopoetinas e citocinas pró-angiogênicas como TNF- α , IL-8 e IL-17 (Heidenreich et al., 2009).

Figura 3. Alterações histopatológicas na psoríase. A. (HE. 10X) Acanthose, paraqueratose, alongamento e fusão das cristas epidérmicas. B. (HE. 40X) Pústulas espongíóticas de Kogoj e microabscessos de Munro

2.5 Comorbidades

As comorbidades relacionadas à psoríase podem ser divididas em clássicas, emergentes, relacionadas ao estilo de vida ou relacionadas aos tratamentos. Dentre as clássicas estão incluídas a APs, a doença inflamatória intestinal crônica, distúrbios psicológicos e psiquiátricos e uveíte. As emergentes seriam a síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, doença gordurosa do fígado não alcoólica e aterosclerose. Aquelas relacionadas ao estilo de vida são tabagismo, alcoolismo, ansiedade e, por fim, aquelas relacionadas ao tratamento, como dislipidemias (acitretina), nefrotoxicidade (ciclosporina), HAS (ciclosporina), hepatotoxicidade (MTX e acitretina) e câncer de pele (PUVA) (Oliveira et al., 2015).

Em 2006, o estudo multicêntrico CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) permitiu o desenvolvimento dos critérios de classificação atualmente utilizados para definir o diagnóstico da APs. Trata-se de um estudo observacional prospectivo multicêntrico, que envolveu 30 centros em 13 países e avaliou 1.012 pacientes consecutivos que apresentavam diagnóstico de APs ou outra artrite inflamatória e, ao final do estudo, concluiu-se que o padrão ouro para diagnóstico foi a opinião dos médicos (Goldenstein-Schainberg et al., 2012). Esse critério confere melhor sensibilidade quando comparado aos anteriores (91,4%), permitindo a classificação de formas mais precoces e de expressão limitada, como as entesíticas e dactilíticas, mantendo alta especificidade (98,7%). De acordo com o CASPAR, para ter diagnóstico definido de APs, o paciente deve apresentar doença inflamatória articular (periférica, axial ou entesítica) e atingir no mínimo três pontos, conforme a evidência de psoríase cutânea (atual vale dois pontos, prévia ou história familiar valem um ponto cada) e as demais características como distrofia ungueal psoriásica, fator reumatóide negativo, dactilite ou evidência radiológica característica valem um ponto cada (Goldenstein-Schainberget al., 2012) (Quadro 3).

Quadro 3. Critérios de CASPAR para diagnóstico de artrite psoriásica

1 - Evidência de psoríase Atual História pessoal História familiar	2 pontos 1 ponto 1 ponto
2-Distrofia ungueal psoriásica Depressões puntiformes, onicólise, hiperqueratose	1 ponto
3-Fator reumatoide negativo	1 ponto
4-Dactilite Inflamação atual de um dedo em sua totalidade História de dactilite	1 ponto 1 ponto
5-Evidência radiológica de neoformação óssea justa-articular Ossificação bem definida próxima às margens articulares à radiografia simples de mãos e pés	1 ponto

Fonte: Goldenstein-Schainberg et al., 2012

As manifestações cutâneas precedem a APs em 70% dos pacientes e em 15% dos pacientes elas aparecem simultaneamente. São descritos cinco padrões clínicos da doença: artrite interfalangeana distal, oligoartrite assimétrica, poliartrite simétrica, axial e artrite mutilante. Entretanto, foi demonstrado que pacientes mudam o padrão com o tempo (Krakowski et al., 2019). Pacientes com APs apresentam dor articular, associada ou não a edema, que piora com inatividade. Na APs periférica qualquer articulação pode ser afetada, mas as mais comumente atingidas são joelhos (41%), dedos (26%), tornozelo (19%) e pulso (16%) (Gottlieb; Merola, 2019). Muitos pacientes com APs apresentam doença poliarticular, com cinco ou mais articulações envolvidas. A distribuição tende a ser assimétrica e ocorre em 37% dos pacientes. O acometimento de articulação distal isolada pode ocorrer em 5% a 10% dos pacientes.

A APs rapidamente destrutiva é descrita como artrite mutilante e ocorre somente em 5% dos casos. Radiologicamente, há evidência de significativa osteólise com reabsorção óssea, que pode envolver todas as falanges e é maior em doença precoce e mais severa naqueles com distrofia ungueal (Helliwell; Ruderman, 2015). O HLA-B27 está associado com artrite mutilante.

O envolvimento axial se traduz por dor, que pode ser sentida nas regiões sacroilíaca, cervical, torácica e lombar (Chandran, 2019). Durante o exame físico o paciente pode apresentar limitação de movimento detectada pelo teste de Schober, flexão lateral da coluna, rotação cervical ou expansão do tórax.

A mobilidade espinhal é correlacionada com a progressão radiográfica. A doença axial isolada ocorre em 2% a 4% dos pacientes com APs, mas muitos apresentam doença periférica concomitantemente.

A dactilite representa inflamação articular, óssea e dos tecidos extra-articulares do membro. Está presente em 30% dos casos de APs em algum momento e pode estar associada à importante incapacidade por reduzir a mobilidade, particularmente quando presente na mão (Helliwell; Ruderman, 2015). O dedo normalmente apresenta-se eritematoso, quente e doloroso. A dactilite afeta mais o pé do que a mão. O segundo e quinto dedos são os mais comumente afetados. É reconhecida como um padrão clínico específico da APs, conhecido como “dedos em salsicha”, mas alguns diagnósticos diferenciais incluem trauma, sarcoidose, gota e artrite reacional. Está associada a alterações radiográficas mais severas nos dedos afetados (Sudot-Szopinska et al., 2016).

A entesite se traduz pela inflamação na inserção dos tendões e ligamentos no osso. Está presente em todas as formas de espondiloartropatias, mas é mais comum na APs. Radiograficamente, a entesite pode se apresentar como um esporão. Ela ocorre em aproximadamente 48% dos pacientes com APs (Gladman, 2015).

Recentemente observou-se uma alta prevalência de enfermidade renal crônica em pacientes portadores de psoríase com um risco incrementado, que varia segundo os diferentes estudos entre 1,28 e 1,9 (Wan et al., 2013). A alteração renal mais observada é a albuminúria, independentemente do uso de fármacos nefrotóxicos como AINHS ou imunossupressores, assim como fatores clássicos, como idade e sexo. Essa relação parece ser dependente do estado inflamatório característico da psoríase e por esse motivo é mais observada nos casos com afecção cutânea mais extensa (González-Parra et al., 2016).

Os mecanismos inflamatórios imunomediados da psoríase, que envolvem o TNF- α , também são comuns à obesidade, síndrome metabólica e distúrbios cardiovasculares, além das inflamações intestinais, como doença de Crohn e retocolite ulcerativa (Gisondi et al., 2018). O medo de expor a pele lesada pode levar o paciente à reclusão social e sedentarismo, com maior índice de tabagismo, alcoolismo e excesso de ingestão alimentar, piorando ainda mais os quadros de obesidade e dislipidemia.

A síndrome metabólica e os seus componentes individuais como obesidade, dislipidemia, resistência à insulina e HAS, são fatores preditores para eventos cardiovasculares e outras comorbidades e o seu reconhecimento pode ajudar na adoção de medidas de intervenção precoce. A ocorrência da síndrome metabólica na população com psoríase aumenta o risco relativo de morrer de doença coronariana em cerca de três vezes, especialmente adultos jovens com formas graves de psoríase (Armstrong et al., 2013). Estudo retrospectivo realizado para determinar a prevalência das principais doenças concomitantes em doentes com psoríase revelou que a HAS, a dislipidemia, o diabetes mellitus e as doenças cardiovasculares eram as mais comuns (Mahiques-Santos et al., 2015).

O risco de câncer de pele em pacientes com psoríase está discretamente aumentado enquanto que, entre aqueles tratados com fototerapia, estaria mais relacionado ao número de sessões e idade, reforçando a necessidade de uma seleção correta para a realização deste tipo de terapia (Osmanceric et al., 2014; Egeberg et al., 2016a). Em um outro estudo concluiu-se que pacientes com psoríase têm risco aumentado para melanoma e linfoma, embora esse risco não seja influenciado pela terapêutica utilizada (Reddy et al., 2016).

Christophers (2007), em estudo realizado nos Estados Unidos, encontrou um risco aumentado de depressão em mulheres com psoríase em comparação àquelas sem psoríase. Esse risco foi maior entre as que relataram APs concomitante.

Vários autores associaram a psoríase com distúrbios do sono e encontraram uma relação importante entre essa doença e apnéia obstrutiva do sono. Os fatores de risco seriam obesidade, HAS, diabetes mellitus, congestão nasal crônica, sexo masculino e tabagismo (Gupta et al., 2016; Egeberg et al., 2016b). Outros distúrbios citados seriam a sonolência diurna, insônia (diretamente mediada pelo prurido e dor) e síndrome das pernas inquietas.

2.6 Tratamento

2.6.1 Tópico

Os hidratantes, emolientes ou umectantes (lactato de amônia, ceramidas, óleo mineral, etc) são úteis para dar alívio e conforto aos pacientes e como coadjuvantes aos outros tratamentos. Nas lesões espessas muitas vezes é necessário o uso dos ceratolíticos (ácido salicílico 3 a 6%, ureia 5 a 20%) para remoção das escamas (Romiti; Maragno, 2014).

A terapia tópica clássica da psoríase inclui os corticoides tópicos, que por suas ações anti-inflamatória, antiproliferativa (antimitótica), imunossupressora, vasoconstritora e antipruriginosa aliviam os sintomas dos pacientes (Stein Gold, 2016). Os mais utilizados e com mais relatos na literatura de efetividade são o propionato de clobetasol a 0,05% e dipropionato de betametasona a 0,05% em creme, pomada, gel, shampoo ou solução capilar. A aplicação é feita de acordo com o veículo, mas basicamente duas vezes ao dia, por períodos variados. Os efeitos colaterais pelo uso indiscriminado são: atrofia cutânea, branqueamento da pele, hipertricrose, eritema, telangiectasias, púrpuras, dermatite perioral, erupções acneiformes, infecções bacterianas, virais e fúngicas, dermatite de contato, catarata, glaucoma, síndrome de Cushing, supressão do eixo hipotálamo-hipófise, atraso no crescimento, osteoporose, diminuição do cortisol plasmático, aumento da glicemia e da pressão arterial (van Velsen et al., 2010; Daniel, Orchard, 2015). O uso do corticoide na forma intralesional está justificado nas formas localizadas e hipertróficas, mas a ocorrência de efeitos colaterais é maior. Utiliza-se o acetato de triancinolona, diluído na concentração de 3 mg/ml a 5 mg/ml, aplicado a cada 20 ou 30 dias (Martins et al., 2012).

Os análogos da vitamina D3 (calcitriol, calcipotriol e tacalcitol) foram introduzidos no tratamento da psoríase há mais de 20 anos (Chiricozzi et al., 2014). O calcipotriol é a única forma de análogo da vitamina D3 comercialmente disponível no Brasil e tem a capacidade de diminuir a proliferação e induzir a diferenciação dos queratinócitos, além de modificar a resposta imune. É seguro e, em monoterapia, tem eficácia média para o tratamento de ataque das formas

leves e moderadas de psoríase. Quando usado em esquemas combinados ou sequenciais com corticoterapia tópica, o calcipotriol permite períodos de remissão mais prolongados, sem o efeito “rebote” que a monoterapia com corticosteroide induz. A combinação do calcipotriol com um corticoide potente acelera a resposta clínica e aumenta a eficácia, melhorando a adesão dos pacientes ao tratamento (Rogalski, 2015). Pode provocar irritação da pele, especialmente da face, onde deve ser evitado. Além de prurido, eritema e ardor, podem ocorrer foliculite e alteração da pigmentação nos locais da aplicação. Alguns estudos a curto e a longo prazo, com uso intermitente, estabeleceram o alto grau de eficácia e segurança desta associação, mesmo com seu uso apenas uma vez ao dia (Yan et al., 2016).

A utilização do coaltar pode ser considerada uma terapêutica histórica há quase 100 anos. Seu efeito supressivo na proliferação dos queratinócitos ajuda no controle da doença localizada. Pode ser formulado em pomada, tendo como veículo a vaselina e em diferentes apresentações, como creme, gel, loção, solução e xampu, em concentrações que variam de 1% a 10%, podendo ser acrescidas de ácido salicílico, entre 2% e 3% (Sekhon et al., 2018). Em lesões do couro cabeludo, pode ser usado sob a forma liquefeita de *liquor carbonis detergens* (LCD): coaltar 10% a 20% em álcool 95°, emulsificado com extrato de quilaia, diluído em creme ou emulsão. Irritação e foliculite podem ocorrer. O odor característico e a cosmética comprometem a aderência ao tratamento. A antralina (ou ditranol) tem sido usada como droga anti-psoriásica desde 1916, por sua ação citostática nos queratinócitos e inibição da função dos granulócitos. Pode ser usada em baixas concentrações (0,1% a 0,5%) durante 24 horas ou em altas concentrações (1% a 3%), em aplicações de apenas 15 a 30 minutos (Romiti; Maragno, 2014). O clareamento costuma ocorrer em três a quatro semanas. Por tratar-se de substância irritante, deve ser evitada em áreas intertriginosas, próximas aos olhos e mucosas. A antralina pode manchar temporariamente a pele e roupas com um tom castanho amarelado, dificultando também a aderência a esse tipo de tratamento (Sehgalet al., 2014).

Embora o uso em psoríase não conste em bula, tacrolimo e pimecrolimo, inibidores da calcineurina, são efetivos para o tratamento da psoríase facial e invertida, por apresentarem melhor absorção e menos efeitos colaterais nessas áreas. Porém, sua eficácia é limitada (Stein Gold, 2016).

2.6.2 Fototerapia

Trata-se do uso da radiação ultravioleta associado ou não a drogas fotossensibilizantes, sendo considerado tratamento de primeira linha para psoríase de moderada a grave, de acordo com o Consenso Brasileiro de Psoríase de 2012. O efeito terapêutico se deve principalmente à imunomodulação. A radiação ultravioleta afeta diretamente as células de Langerhans na epiderme e inibe sua habilidade de apresentar antígenos às células T, alterando a produção e liberação das citocinas e moléculas de adesão, que estão expressas nas placas de psoríase (Wong et al., 2013). Também diminui a expressão das citocinas e muda o perfil das mesmas de resposta Th2 para Th1. Há diminuição das células Th17 assim como inibição da hiperproliferação epidérmica e da angiogênese, por interferir na síntese de proteínas e ácidos nucleicos (Mehta, Lim; 2016).

A faixa de radiação UVB entre 311-312 nm é denominada UVB de banda estreita ou UVB-NB, sendo atualmente a mais utilizada para o tratamento da psoríase, de modo isolado ou combinado com substâncias tópicas e/ou sistêmicas. Todos os tipos de psoríase podem ser tratados com esse método, sendo seguro o uso em grávidas, nutrízes e crianças a partir de oito anos (Lapolla et al., 2011). As sessões devem ser realizadas de duas a três vezes por semana e o efeito colateral mais comum é a queimadura. As contraindicações para o método são principalmente fotossensibilidade e antecedentes de melanoma.

A puvaterapia, também conhecida como fotoquimioterapia, combina a administração oral ou tópica de droga fotoativa, o 8-metoxipsoraleno (8-MOP), seguida de exposição à radiação de ondas longas, entre 320 nm e 400 nm, a UVA. Também indicada em casos de psoríase moderada e grave, como monoterapia ou associada a medicações tópicas e/ou sistêmicas. É um método altamente eficaz (Lapolla et al., 2011). Inicialmente são realizadas de duas a três sessões por semana com 8-MOP na dose de 0,6mg/kg/dose, seguido de aplicação de UVA em doses progressivas, uma hora após a ingestão do medicamento. Toda a pele, bem como a retina, ficam sensíveis à radiação ultravioleta por cerca de 12 horas após a ingestão de 8-MOP. Por esse motivo,

deve-se recomendar o uso de óculos escuros e proteção à luz solar por 24 horas após a tomada da medicação. Os efeitos colaterais imediatos do PUVA são náusea, eritema, prurido e queimaduras (Farahnik et al., 2016). A longo prazo, ocorre bronzeamento da pele, envelhecimento precoce, maior potencial de desenvolvimento de carcinomas e de catarata. Não deve ser recomendado para crianças abaixo de 12 anos, indivíduos com fotossensibilidade e antecedentes de melanoma ou câncer de pele não melanoma.

O método de Goeckerman consiste na associação do coaltar com a radiação UVB. A pomada de coaltar é aplicada no doente, devendo permanecer por quatro a cinco horas. A aplicação de UVB é feita em doses crescentes, diariamente ou em dias alternados, sem a remoção da pomada (Sekhon et al., 2018). Após a irradiação, tomar banho para retirar o medicamento e reaplicar a pomada. O clareamento das lesões é observado entre 20 e 30 aplicações. O baixo custo, associado a poucos efeitos colaterais, tornam o método uma alternativa para idosos, imunossuprimidos, crianças e grávidas (Zhu et al., 2016).

2.6.3. Sistêmico clássico

2.6.3.1 Metotrexato

MTX é a medicação sistêmica mais utilizada no tratamento da psoríase moderada a grave e da APs. Foi introduzido como agente antipsoriásico em 1951 e aprovado pelo FDA com essa indicação em 1972 (Souza et al., 2016). Trata-se de um antagonista do folato com efeitos antiproliferativo, antimetabólico e anti-inflamatório. Age inibindo a enzima dihidrofolato redutase, uma enzima no caminho da síntese do folato que catalisa a conversão do dihidrofolato ao ativo tetrahidrofolato. O folato é essencial para a síntese da timidina solicitada na síntese do DNA, RNA e proteína. É excretado pelos rins e circula no sangue conjugado à albumina, o que determina cautela em sua utilização nos pacientes nefropatas e aqueles com hipoalbuminemia. Os efeitos colaterais estão relacionados à idiosincrasia ou à dose e normalmente ocorrem em células que proliferam rapidamente, como as da medula óssea, gastrointestinais e epidérmicas (Tung; Maibach, 1990).

A medicação está disponível em comprimidos de 2,5 mg e em solução injetável de 25 mg/ml e 100 mg/ml, para uso intramuscular ou subcutâneo. Para o tratamento inicial da doença, alguns autores preconizam realizar uma dose teste de 5 mg a 7,5 mg por semana via oral, colhendo-se exames laboratoriais de controle (hemograma completo e provas de função hepática) após uma semana. Esse cuidado é importante principalmente nos pacientes com fatores de risco para hepatotoxicidade, auxiliando também no diagnóstico precoce de reações de idiossincrasia (Menting et al., 2016).

A dose total semanal varia de 7,5 mg a 25mg por semana, podendo ser tomada a cada 12 horas em três tomadas por semana, ou como dose única oral ou injetável semanal. Com o controle da doença, pode-se reduzir a dose semanal ou aumentar o intervalo das tomadas para cada duas semanas. Após 12 semanas de tratamento 36% a 60% dos pacientes atingem o PASI 75, ou seja, melhoram cerca de 75% em relação ao seu quadro inicial (Kalb et al., 2009; West et al., 2016).

As contraindicações absolutas incluem gestação e lactação, cirrose hepática, infecção hepática ativa e insuficiência hepática. Devem ser feitos controles hematológicos, hepáticos e renais, a princípio semanalmente e depois entre 30 e 90 dias. O risco de hepatotoxicidade existe com o uso do MTX, porém dados recentes indicam que o risco de fibrose hepática e cirrose é menor do que se pensava no passado. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade em uso do MTX são obesidade, diabetes, alcoolismo, hiperlipidemia, hepatite e história prévia de exposição significativa a drogas hepatotóxicas (Bath et al., 2014). A necessidade de biópsia hepática deverá ser avaliada de forma individualizada, de acordo com a presença ou não de fatores de risco e das dosagens cumulativas de MTX. Em 2009, um Consenso Americano recomendou a realização de biópsia hepática quando a dose acumulada fosse de 3,5 a 4 gramas para pacientes de baixo risco e de 1 a 1,5 grama para pacientes de alto risco (Kalb et al., 2009). Outros exames não invasivos, como a dosagem sérica do propeptídeo aminoterminal do procolágeno tipo III (PIIINP) e a elastografia hepática ultrassônica, têm colaborado para uma melhor indicação de biópsia hepática, considerando que esse procedimento é invasivo e, portanto, com maior chance de complicações (Strober, 2014a; Shetty et al., 2017).

Clinicamente, um dos sinais mais precoces de intolerância é o aparecimento de lesões aftoides na mucosa oral, traduzindo leucopenia importante. O ácido fólico é antagonista à superdosagem do MTX, devendo ser introduzido precocemente. O efeito colateral mais frequente é a intolerância gástrica. O uso de ácido fólico, bem como a sua dosagem, é controverso e alguns estudos demonstram diminuição da eficácia terapêutica do MTX quando se associa ao ácido fólico. No entanto, seu potencial em minimizar os efeitos adversos hematológicos, hepáticos e gastrointestinais parece favorecer a sua utilização (Menting et al., 2016). Ácido fólico na dose de 5mg ao dia iniciado 12 horas após a última dose do MTX, três vezes na semana, é uma opção válida (Baran et al., 2014). Pneumonite aguda pode ocorrer de forma idiossincrásica e fibrose pulmonar deve ser aventada quando ocorrerem queixas respiratórias (Roden; Camus, 2018). Há, também, relatos de fotossensibilidade, fato que deve ser considerado se associarmos a droga com fototerapia. O risco de neoplasias parece similar ao observado durante o tratamento com outras drogas imunossupressoras. Reativação de tuberculose e hepatite também foram relatadas. A droga apresenta ainda múltiplas interações medicamentosas, especialmente com sulfametoxazol-trimetoprima, dapsona e AINHs. O MTX é abortivo e teratogênico. Mulheres em idade fértil devem fazer uso de método anticoncepcional durante o tratamento. Interrompido o tratamento, mulheres devem aguardar até três meses para tentar engravidar. Não há evidências de que a espermatogênese seja influenciada pela dose usual de MTX que é utilizada na psoríase. Entretanto, ainda como medida de segurança, é recomendada a suspensão do medicamento nos homens três meses antes da concepção (Raaby et al., 2017).

2.6.3.2 Acitretina

Outra droga indicada para o tratamento sistêmico da psoríase é a acitretina, com a vantagem de não ser imunossupressora. Trata-se de um metabólito ativo e livre do etretinato, com melhor perfil farmacocinético (Dogra; Yadav, 2014). Por agir no crescimento e na diferenciação celular epidérmica, este retinóide sintético de segunda geração é muito utilizado na psoríase pustulosa generalizada, psoríase em placas generalizadas e na psoríase

eritrodérmica. Apesar de sua excelente resposta nesses casos, não apresenta eficácia na APs (Menter et al., 2009). A medicação está disponível em cápsulas de 10mg e 25mg. A dose preconizada é de 0,5mg/kg/dia a 1,0 mg/kg/dia, em tomada única após a refeição e deve ser aumentada ou diminuída de acordo com a eficácia e a intensidade dos efeitos adversos, sendo 75mg/dia a dose máxima recomendada para adultos.

Alguns autores preconizam iniciar o tratamento com doses baixas, com o intuito de minimizar os efeitos adversos. No entanto, essa conduta tende a retardar o início da melhora clínica, que costuma ser lenta nos casos de psoríase em placa (Romiti; Maragno, 2014). Ao associar à acitretina a fototerapia, aumenta-se a eficácia terapêutica, diminuindo a frequência, duração e dose cumulativa dos tratamentos, lembrando que seus principais efeitos colaterais são dose-dependentes (Chiricozzi et al., 2017).

Entre as contraindicações absolutas estão gestação (ou desejo de engravidar nos próximos três anos), amamentação, insuficiência hepática e renal graves e alergia ao parabeno contido nas cápsulas. Os efeitos colaterais mais comuns incluem: queilite leve a grave (dose dependente), xerose e prurido, epistaxe, conjuntivite, paroníquia, granulomas piogênicos periungueais, fotossensibilidade e alopecia, mas a teratogenicidade continua sendo o efeito adverso mais temido e restringe o uso da medicação para mulheres em idade fértil (Menter et al., 2009). Mulheres com potencial de engravidar devem assinar termo de consentimento e ser orientadas a usar método contraceptivo por até três anos após a alta medicamentosa (Davis et al., 2013). Obrigatoriamente, deverão realizar teste de gravidez pré-tratamento e, a seguir, mensalmente. No homem, a acitretina não altera a espermatogênese. Controles laboratoriais são necessários com intuito de observar precocemente elevação das enzimas hepáticas, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, que tendem a reverter com a diminuição da dose. Na rotina de exames são solicitados periodicamente hemograma completo, dosagem de enzimas hepáticas, função renal, colesterol total, triglicerídeos e glicemia. Não há evidências robustas de que anormalidades esqueléticas ocorram durante o tratamento de psoríase com retinóides (Sbidian et al., 2011). Evitar o uso concomitante com as seguintes medicações: anticonvulsivantes, contraceptivo oral em microdosagem de progesterona, tetraciclina e outros retinóides (Ormerod et al., 2010).

2.6.3.3 Ciclosporina

Ao contrário da acitretina, a ciclosporina é um imunossupressor potente da família das anticalcineurinas. Age inibindo os linfócitos T CD4 ativados, impedindo a liberação de IL-2 (Strober, 2014b). A eficácia da ciclosporina tem sido observada há mais de 30 anos e a grande vantagem em sua utilização está na rapidez de ação, com 80% a 90% de clareamento entre as semanas seis e oito de tratamento (Pillon; Buxeraud, 2015). Está indicada na psoríase eritrodérmica, nas formas rapidamente progressivas de psoríase em placas generalizada, nos casos de rebote após a retirada abrupta de corticosteroides sistêmicos, na psoríase pustulosa generalizada e na artropática. Seu uso deve ser intermitente, limitando a duração do tratamento entre um e dois anos. Tem especial indicação no tratamento de psoríase durante a gestação (categoria C). Os estudos demonstraram que o uso da ciclosporina nesse período apresenta baixo risco de abortamento e anomalias congênitas, mas a taxa de prematuridade e baixo peso ao nascimento estão significativamente aumentados (Bangsgaard et al., 2015).

Os efeitos adversos incluem nefrotoxicidade, hipertensão, náusea, sensações parestésicas, hiperplasia gengival, hipertricose e aumento do risco de neoplasias (Menter et al., 2009). Requer monitorização renal, hematológica e hepática a cada período entre duas e quatro semanas. Controles pressóricos devem ser realizados semanalmente. Os efeitos renais são dose-dependentes e regredem espontaneamente com a suspensão da medicação (Kim et al., 2018). As alterações laboratoriais que podem ser observadas incluem hipercalemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, elevação de triglicérides e do colesterol. As contraindicações ao uso de ciclosporina são anormalidades na função renal, HAS não controlada, malignidades e lactação (Soleymani et al., 2016; Menter et al., 2009). A dose varia de 3mg/Kg/dia a 5 mg/Kg/dia, dividida em duas tomadas, junto às refeições. Quando iniciada com doses mais baixas (2,5 mg/Kg/dia), pode ser aumentada de 0,5 mg/Kg/dia a 1,0 mg/Kg/dia cada período entre quatro e seis semanas, não devendo ultrapassar a dose de 5,0 mg/kg/dia (Gripp, 2013).

2.6.4 Medicamentos imunobiológicos

Os imunobiológicos são moléculas grandes e complexas produzidas a partir de células vivas e microorganismos, por meio de biotecnologia. Representam um grupo de medicamentos que interfere de maneira específica e pontual no sistema imune, bloqueando ou estimulando uma ou mais vias da resposta imunológica. A produção de tais moléculas envolve processos delicados e complexos, com consequente variabilidade estrutural (Romiti, 2013a). O alvo desses agentes terapêuticos inclui o tráfego dos linfócitos da microcirculação para a pele, a apresentação antigênica das células apresentadoras de antígeno aos linfócitos e, por fim, as diferentes citocinas e seus receptores (Jinesh, 2015). A utilização das medicações imunobiológicas nos mais diversos campos da Medicina abrange desde a oncologia até doenças inflamatórias crônicas, como lúpus, doença de Crohn e artrite reumatóide.

Podem ser anticorpos monoclonais, proteínas de fusão ou citocinas humanas recombinantes. Nas duas primeiras categorias estão incluídos os novos medicamentos, já aprovados para o tratamento da psoríase e da APs, no Brasil. Eles bloqueiam, neutralizam ou antagonizam alvos específicos do processo inflamatório. Os anticorpos monoclonais podem ser: quiméricos, humanizados ou humanos (Romiti, 2013b; Romiti, 2017c). Os primeiros são obtidos combinando a parte variável de uma imunoglobulina, oriunda de rato e a parte constante de origem humana. Os humanizados são gerados com a substituição de aminoácidos individuais por sequências específicas de anticorpos monoclonais murinos, num arcabouço humano e os humanos são gerados pela engenharia genética, em ratos, de onde são obtidas sequências específicas de anticorpos. Esses anticorpos se ligam tanto ao TNF- α circulante quanto ao transmembrana (adalimumabe e infliximabe), ou a receptores celulares (efalizumabe). Já as proteínas de fusão são resultado da união da porção Fc, constante de uma IgG humana, com o domínio extracelular de um receptor de superfície de células com atividade imune (Mahil et al., 2015). Essa molécula, assim constituída, se liga a receptores complementares da superfície de outras células imunes, bloqueando a ligação da verdadeira molécula participante do curso da resposta normal (alefacepte), ou liga-se a

citocinas, como o TNF- α circulante, a linfotoxina α e fracamente à TNF- α da membrana celular (etanercepte). Desse modo, tanto os anticorpos monoclonais como as proteínas de fusão bloqueiam a emissão dos sinais necessários para a propagação da resposta imune (Conrad; Gillet, 2018). A nomenclatura dos biológicos se baseia na utilização de sufixos que identificam a sua natureza: anticorpo monoclonal ou proteína de fusão; - ximabe = anticorpo monoclonal quimérico; - zumabe = anticorpo monoclonal humanizado; - umabe = anticorpo monoclonal humano; - cepte = proteína de fusão (Romiti, 2013a).

Na psoríase, os imunobiológicos aprovados para uso no Brasil até a presente data são o etanercepte, infliximabe, adalimumabe, ustekinumabe, secukinumabe, ixekizumabe, guselcumabe e rizatriptumabe. O brodalumabe já está aprovado nos Estados Unidos desde 2017, mas ainda não está disponível em nosso país.

2.6.4.1 Inibidores do TNF- α

2.6.4.1.1 Etanercepte

Etanercepte é a forma solúvel de um receptor de TNF- α recombinante totalmente humano formado pela fusão de dois receptores e a porção Fc da IgG1 humana (Romiti, 2013b). Sua estrutura difere da maioria dos outros imunobiológicos, que são anticorpos, levando a diferenças em suas características, como imunogenicidade, farmacodinâmica e meia-vida sérica (Prinz et al., 2016). A droga inibe a ligação do TNF- α circulante aos receptores da superfície celular bloqueando a produção e ação das citocinas inflamatórias. A medicação liga-se ao TNF- α com afinidade 50 vezes maior que os receptores solúveis fisiológicos. Foi aprovada em 1998 para artrite reumatóide moderada a grave e depois, em 1999, para o tratamento de crianças e adolescentes portadores de artrite idiopática juvenil (Paller et al., 2016). Foi aprovado apenas em 2004 para o tratamento de adultos portadores de psoríase em placa moderada a grave e, posteriormente, para crianças a partir dos oito anos de idade, sendo até hoje droga de escolha para tratamento nessa faixa etária.

O etanercepte é auto administrado pelo paciente por via subcutânea. Para o tratamento da psoríase, a dose inicial de etanercepte é de 50 mg duas vezes na

semana por 12 semanas, seguida de doses de 50mg/semana, de forma contínua (Figura 4). Para crianças a partir dos oito anos de idade com psoríase em placa moderada a grave, a dose é de 0,8 mg/Kg/semana (máximo de 50 mg/semana). Para a artrite psoriásica, a dose em adultos é de 50 mg/semana (Ruiz-Villaverde et al.,2016). As contraindicações são hipersensibilidade ao etanercepte ou a qualquer componente da formulação do produto. Assim como com todos os imunobiológicos, é contraindicado em pacientes com septicemia ou em risco de septicemia, assim como com infecções ativas e crônicas (Kerdel, 2016).

Os eventos adversos incluem reações no local da administração (maior no primeiro mês) e infecções (incluindo tuberculose). As infecções do trato respiratório superior foram as infecções não-sérias mais frequentemente relatadas. Entre os eventos adversos menos comuns estão trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, convulsões e eventos desmielinizantes, incluindo esclerose múltipla (Romiti, 2013b).

Figura 4. Paciente com psoríase grave em tratamento com etanercepte
A. Pré-tratamento. B. 12 semanas após início do tratamento

2.6.4.1.2 Infliximabe

Dentre os inibidores do TNF- α , o infliximabe é um anticorpo monoclonal murino quimérico isotipo IgG1humanizado (25% murino), com uma elevada afinidade de ligação, avidéz e especificidade por TNF- α (Romiti, 2013b). Forma complexos estáveis com todas as formas de TNF- α solúveis e transmembranosas, neutralizando os efeitos dessa citocina (Menter et al.,2019).

Diferentemente dos outros imunobiológicos, o infliximabe é administrado por infusão endovenosa durante um período de cerca de duas horas. Na psoríase, indica-se um curso padrão de indução (5mg/kg nas semanas zero, dois e seis), seguido de infusões repetidas únicas de manutenção em intervalos de oito semanas na mesma dosagem (Carvalho; Bordin, 2013).

Está indicado nos casos em que há necessidade de resposta rápida, principalmente nos pacientes com psoríase grave instável e naqueles com psoríase pustulosa generalizada (Romiti, 2017c) (Figura 5). Os eventos adversos mais comuns estão relacionados à via de administração e ocorrem durante ou logo após o período de infusão, em que o paciente pode apresentar prurido, *flushing*, dispneia, dor torácica, HAS, mialgia, náusea, urticária, cefaleia, *rash* cutâneo, tontura, febre, angioedema e hipotensão, afetando até 20% de todos os pacientes tratados, raramente resultando em choque anafilático (Lichtenstein et al., 2015). Existem relatos de infecções graves e oportunistas, sendo a reativação da tuberculose a mais temida (Dobler, 2016).

Anticorpos direcionados contra o infliximabe podem se desenvolver durante a terapia, resultando em menor resposta ao tratamento. Esse risco é reduzido pela administração concomitante de doses baixas de MTX (Murdaca et al., 2016; Menter et al., 2019).

Figura 5. Paciente com psoríase eritrodérmica em tratamento com infliximabe

A. pré-tratamento. B. 12 semanas após início de tratamento

2.6.4.1.3 Adalimumabe

Trata-se de um anticorpo monoclonal anti-TNF- α que contém sequências peptídicas exclusivamente humanas ligando-se ao TNF- α com alta afinidade e especificidade, impedindo a interação dessa citocina com seus receptores de superfície celular p55 e p75 de forma definitiva. Pode se ligar tanto à forma solúvel do TNF- α como à forma que se encontra ligada às células sendo capaz de produzir lise das mesmas (Menter et al., 2019).

O adalimumabe possui uma meia-vida que varia de dez a vinte dias com uma média ao redor de duas semanas. É auto-administrável por via subcutânea, utilizando uma seringa comercializada pré-preenchida, contendo 40 mg de adalimumabe em 0,8 ml de solução.

A dose utilizada na psoríase é de 80 mg na semana zero e 40 mg na semana um para indução e depois 40 mg a cada 14 dias como manutenção. Eventos adversos mais comuns são infecções (trato respiratório superior e urinário), reação no local da injeção, cefaleia e *rash* cutâneo, que em geral são leves e não requerem a retirada do medicamento (Strober; Wald, 2017). Assim como com todos os antagonistas do TNF- α , o adalimumabe deve ser usado com precaução em pacientes portadores do vírus da hepatite B, com doenças desmielinizantes e insuficiência cardíaca congestiva. O afastamento de tuberculose ativa ou latente é imperativo para todos os anti-TNF- α (Gordon et al., 2006) (Figura 6).

Figura 6. Paciente com psoríase grave em tratamento com adalimumabe
A. pré-tratamento. B. 24 semanas após o início do tratamento

2.6.4.1.4 Certolizumabe Pegol

O certolizumabe pegol (CZP) foi aprovado pela ANVISA em 2019 para o tratamento da psoríase. CZP é composto de um fragmento Fab humanizado de um anticorpo monoclonal anti-TNF- α unido quimicamente com duas moléculas de polietilenoglicol (peguilação). As mudanças no anticorpo promovem o aprimoramento farmacocinético aumentando sua afinidade por tecidos inflamados, neutralizando o TNF- α solúvel e transmembrana (Campanati et al., 2017).

A principal diferença entre CZP e os outros anti-TNF- α está na falta da região do fragmento cristalizável (Fc) impedindo sua ligação ao receptor do fragmento cristalizável neonatal (FcRn) que pode ocorrer durante o segundo e terceiro trimestre da gestação. Em consequência desse fato, não há passagem transplacentária da medicação e o CZP é uma opção terapêutica viável durante toda a gestação (Mariette et al., 2018).

CZP é apresentado em seringa pré-preenchida contendo 200 mg da substância em 1 ml de solução. A dose de indução recomendada para pacientes adultos é de 400 mg (duas seringas de 200 mg) via subcutânea nas semanas zero, dois e quatro. A dose de manutenção é de 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas. Os efeitos colaterais mais relatados foram IVAS, rash cutâneo e infecção de vias urinárias. É necessário afastar tuberculose, malignidades, hepatite B e insuficiência cardíaca antes de iniciar o tratamento.

2.6.4.2 Inibidor das Interleucinas 12 e 23

2.6.4.2.1 Ustequinumabe

O uestequinumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 κ , completamente humano, que se liga com alta afinidade e especificidade à subunidade proteica p40 das citocinas humanas IL-12 e IL-23. Inibe a bioatividade da IL-12 e da IL-23 humanas, impedindo que essas citocinas se liguem ao seu receptor proteico IL-12R β 1 expresso na superfície das células do sistema

imunológico(Kauffman et al.,2004). A droga não se liga à IL-12, nem à IL-23 pré-ligada aos receptores de superfície celular IL-12R β 1. IL-12 e IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas por células apresentadoras de antígeno ativadas, como os macrófagos e células dendríticas. IL-12 e IL-23 participam da função imunológica, contribuindo com a ativação da célula *natural killer*(NK) e diferenciação e ativação da célula T CD4+. A inibição da IL-12 e IL-23 pelo ustekinumabe suprime a cascata inflamatória via Th1 e Th17, respectivamente (Martins; Galvão, 2013). Hoje sabe-se que a diferenciação da célula T helper é largamente determinada pelo ambiente local de citocinas e o ustekinumabe evita que as IL-12 e IL-23 contribuam para a ativação da célula imune, como a sinalização intracelular e secreção de citocina. Desta forma, acredita-se que o ustekinumabe interrompa a sinalização e cascata de citocinas relevantes para a etiopatogenia da psoríase (Chander; Bewley, 2014).

A aplicação da droga é por injeção subcutânea na dose de 45mg nas semanas zero e quatro e depois a cada 12 semanas. Em doentes com peso corpóreo maior que 100 kg, a dose preconizada é de 90mg. A resposta terapêutica deverá ocorrer em até 28 semanas, período após o qual, na ausência de resposta, deve ser considerada a suspensão da medicação (Romiti, 2017c) (Figura 7). Na falta de resposta adequada, preconiza-se aumentar a dose para 90mg. Nos pacientes já em uso de 90mg ou com resposta insatisfatória, o intervalo das aplicações poderá ser diminuído para oito semanas (Martins; Galvão, 2013).

Os eventos adversos mais comuns e que não interrompem o tratamento incluem infecção do trato respiratório superior (nasofaringite) e cefaleia. Efeitos adversos graves incluem relatos isolados de celulite de membros inferiores, herpes zoster, acidente vascular cerebral e HAS, bem como casos de câncer. Não há relatos de risco aumentado para infecções sérias, incluindo a tuberculose. As reações nos locais de injeção tendem a ser leves e transitórias (López-Ferreret al., 2017).

Figura 7. Paciente com psoríase grave em tratamento com ustequinumabe
A. Pré-tratamento. B. 24 semanas após início do tratamento

2.6.4.3 Inibidores da Interleucina 17

2.6.4.3.1 Secuquinumabe

Trata-se de um anticorpo monoclonal IgG1k, totalmente humano, que inibe seletivamente a ligação da IL-17A ao seu receptor. A IL-17 A é uma citocina pró-inflamatória, produzida primariamente pelas células Th17 e também pelas células natural killer, mastócitos e neutrófilos. Essa inibição previne a ativação da proliferação de queratinócitos, a liberação de citocinas inflamatórias, a ativação de neutrófilos e a angiogênese (Blauvelt, 2016a). Foi aprovado para uso em psoríase moderada a grave, no Brasil, em dezembro de 2015. Apresenta rápido início de ação com 50% dos pacientes alcançando PASI 75 já na quarta semana de uso (Langley et al., 2014; Thaçi et al., 2015).

O pico de ação ocorre na semana 16, com altos índices de respostas PASI 90 e PASI 100. É eficaz também no manejo da APs (Langley et al., 2014; Thaçi et al., 2015). O secuquinumabe está disponível em canetas pré-preenchidas para uso subcutâneo, contendo 150 mg da medicação. Na fase de indução, o paciente utiliza duas canetas (300mg) uma vez por semana por cinco semanas seguidas. Na fase de manutenção, são administradas 300 mg a cada quatro semanas. A droga geralmente é bem tolerada. Os efeitos adversos observados em mais de 1% dos pacientes durante as primeiras 12 semanas de tratamento incluíram nasofaringite, infecção das vias aéreas superiores, diarreia, rinite, herpes oral, faringite e urticária (Lockwood et al., 2018).

A IL-17 tem papel importante na imunidade mucocutânea e no recrutamento de neutrófilos. Portanto, a monitorização quanto a infecções fúngicas e neutropenia é essencial durante a terapia com drogas anti-IL17, principalmente para quadros de candidíase oral e genital, geralmente nas formas leve e moderada (Saunte et al., 2017). Mais raramente, desencadeamento ou piora de doença inflamatória intestinal pode ocorrer e, portanto, deverá ser usada com cautela nos portadores de doença de Crohn ou retocolite ulcerativa (Hohenberger et al., 2018) (Figura 8).

Figura 8. Paciente com psoríase grave em tratamento com secuquinumabe
A. Pré-tratamento. B. 12 semanas após o início de tratamento

2.6.4.3.2 Ixequizumabe

Trata-se de um anticorpo monoclonal IgG4, humanizado, que possui alta afinidade pela IL-17A e diminui a expressão das citocinas IFN- γ , IL-17A, IL-22 e IL-23 (Dyring-Andersen, 2015; Azevedo, Torres, 2017). Foi aprovado em dezembro de 2017 pela Anvisa para o tratamento de psoríase e APs. Sua apresentação consiste em canetas contendo 1 ml de solução injetável na proporção de 80mg/ml para uso subcutâneo e a dose recomendada é de 160 mg (duas canetas) na semana zero e depois 80 mg nas semanas dois, quatro, seis, oito, dez e doze, seguido por 80 mg a cada quatro semanas. Em

pacientes que não apresentam resposta ao ixequizumabe após 16 a 20 semanas de tratamento, a descontinuação deve ser considerada. Alguns pacientes com resposta inicialmente parcial podem posteriormente melhorar com o tratamento continuado além de 20 semanas (Blauvelt, 2016b).

Em ensaio aberto não controlado realizado no Japão com 91 pacientes, incluindo 78 com psoríase moderada a grave, oito com psoríase eritrodérmica e cinco com psoríase pustulosa generalizada, o ixequizumabe demonstrou alta eficácia. Após 12 semanas de tratamento, 98,7% e 83,3% dos pacientes atingiram, respectivamente, resposta PASI 75 e 90, enquanto oito portadores de psoríase eritrodérmica e quatro daqueles com psoríase pustulosa generalizada atingiram resposta PASI 75 (Saeki et al., 2015).

Os efeitos colaterais relatados são reações no local da injeção, nasofaringite, neutropenia, candidíase e doença inflamatória intestinal (Gordon et al., 2016; Blauvelt et al., 2017; Leonardi et al., 2018).

2.6.4.4 Inibidores da IL-23

2.6.4.4.1 Guselcumabe

Anticorpo monoclonal IgG1 lambda, totalmente humano, que liga-se à subunidade p19 da IL-23, bloqueando o eixo IL-23/IL-17. O medicamento obteve liberação no Brasil em março de 2018 para o tratamento de psoríase de moderada a grave e sua apresentação consiste de seringa preenchida com 1 ml de solução injetável e 100 mg do medicamento para uso subcutâneo. A posologia é de 100 mg nas semanas zero e quatro e, depois, a cada oito semanas (Yang et al., 2018).

Guselcumabe apresentou efetividade e segurança em pacientes que falharam previamente ao anti-TNF- α (adalimumabe), ou naqueles que responderam inadequadamente ao anti-IL12/23 (ustequinumabe) (Megna et al., 2018). No estudo VOYAGE 1, ao comparar guselcumabe, adalimumabe e placebo na semana 16, obteve-se resposta PASI 90, respectivamente, em 73,3%, 49,7% e 2,9% dos pacientes (Yiu; Warren, 2018). Os efeitos colaterais incluem infecções do trato respiratório superior, cefaléia, reações no local da injeção e artralgia (Markham, 2017; Amin et al., 2017).

2.6.4.4.2 Rizanquizumabe

A busca por alvos mais seletivos na cadeia inflamatória da psoríase levou os pesquisadores a focarem seus esforços nas vias IL-23 e IL-17, incluindo as duas subunidades da IL-23, p40 e p19. A subunidade p40 é dividida pela IL-23 e IL-12, mas a subunidade p19 está presente somente na IL-23. Na prática, ao bloquear especificamente essa porção da IL-23, o controle da doença se mostrou rápido e efetivo (Cline; Feldman, 2018). Rizanquizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, que se liga seletivamente à subunidade p19 da IL-23.

Aprovado pela Anvisa em maio de 2019 para tratamento de psoríase moderada a grave, é comercializado sob a forma de seringa pré-preenchida, contendo 75 mg da medicação para uso subcutâneo. A posologia é de 150 mg (duas seringas) nas semanas zero e quatro e, depois, a cada 12 semanas.

Na semana 16 do estudo UltIMMa-2, 51% dos pacientes com rizanquizumabe e 24% daqueles em uso de ustequinumabe obtiveram resposta PASI100 ($p < 0,0001$). No mesmo período atingiram resposta PASI90 75% e 48% dos pacientes com rizanquizumabe e ustequinumabe, respectivamente ($p < 0,0001$) (Gordon et al., 2018). Os efeitos colaterais mais comuns incluem nasofaringite, IVAS e reações no local da injeção.

2.6.4.5 Acesso às medicações imunobiológicas

A Sociedade Brasileira de Dermatologia, por meio do Consenso Brasileiro de Psoríase (última edição de 2012), apresenta o algoritmo de tratamento da psoríase que consiste em orientações para as condutas tomadas no manejo dos pacientes com psoríase moderada a grave (Figura 9).

Fonte: Sociedade Brasileira de Dermatologia (2012)

Figura 9. Algoritmo de tratamento para psoríase moderada a grave

A fototerapia ou fotoquimioterapia está indicada inicialmente como primeira opção terapêutica. A mesma não é recomendada como monoterapia em casos de APs, sendo pouco efetiva em casos de lesões ungueais e de couro cabeludo. Se não houver resposta após 20 sessões, intolerância, contraindicação ou indisponibilidade, pode-se optar pelo MTX, ciclosporina (desde que por tempo limitado) ou acitretina (em homens e mulheres não férteis). Para o MTX, o tempo de avaliação para resposta é de, no mínimo, seis semanas e, para acitretina, 12 a 16 semanas. A ciclosporina é eficaz, de ação rápida e útil, especialmente nos casos de psoríase eritrodérmica, na psoríase grave na gestante e no resgate do paciente recebendo imunobiológico. Mas seu uso prolongado não é aconselhado, sendo preconizado o seu emprego por 16 a 24 semanas. Na falha, intolerância ou contraindicação a todas essas opções, os imunobiológicos estão indicados (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012).

Todas essas medicações são oferecidas pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo por meio do componente especializado (setor farmacêutico responsável pela distribuição das medicações de alto custo), menos os imunobiológicos, pois não foram ainda incorporados ao rol de tratamentos do SUS. Apenas pacientes portadores de APs têm acesso direto a essa classe de medicamentos. Para aqueles portadores da doença, mesmo em estágio grave, mas sem comprometimento articular, restam as vias administrativa e judicial endereçadas à Secretaria de Estado da Saúde (Anexo B).

Em 11 de outubro de 2018 a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) recomendou a incorporação do adalimumabe na primeira etapa de tratamento após falha da terapia de primeira linha da psoríase, a incorporação do secuquimumabe ou ustequimumabe na segunda etapa de tratamento após falha com adalimumabe, a incorporação do etanercepte na primeira etapa de tratamento após falha da terapia de primeira linha em pacientes pediátricos e a não incorporação do infliximabe para o tratamento da psoríase (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, 2018). Mas os pacientes só estarão dispensados do processo administrativo após 180 dias da publicação das novas normativas no Diário Oficial da União.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

- Descrever, analisar e comparar a sobrevida da droga em pacientes com psoríase moderada a grave, tratados com imunobiológicos em ambulatório especializado em psoríase (Departamento de Dermatologia do HCFMUSP).

3.2 Objetivos secundários

- Apresentar os dados demográficos e comorbidades dos pacientes com psoríase em uso de imunobiológicos.
- Descrever o tipo e o número de tratamentos clássicos prévios à introdução de terapia imunobiológica.
- Avaliar a resposta aos tratamentos imunobiológicos para psoríase com ênfase nos motivos que levaram à descontinuação do tratamento.

4 MÉTODOS

Trata-se de estudo baseado na observação de pacientes portadores de psoríase moderada a grave em uso de imunobiológicos e na compilação de dados de prontuário de doentes que se utilizaram desses medicamentos no período de janeiro de 2005 a junho de 2018 no Ambulatório de Psoríase do Hospital das Clínicas da FMUSP. Infelizmente, no Brasil, não existe um banco de dados estadual ou nacional que reúna informações sobre os diferentes aspectos relacionados aos pacientes de psoríase em tratamento com imunobiológicos, como já ocorre em vários países da Europa e dos Estados Unidos. A distribuição dos medicamentos pelo SUS depende de cada estado. Inicialmente, solicitamos os registros de liberação administrativa e judicial para tratamento de psoríase e de APs à Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, mas o acesso a esses dados foi negado.

Frente à inexistência de dados centralizados sobre esses pacientes, bem como os prontuários dos pacientes para o estudo, foram então selecionados os prontuários dos doentes de acordo com os atendimentos realizados pelo Ambulatório de Psoríase do HCFMUSP no período de julho de 2016 a junho de 2018, considerando-se os registros em prontuários eletrônicos dos laudos de solicitação, avaliação e autorização para tratamento com biológicos (Anexo B). Assim que um paciente era identificado como usuário ou ex-usuário de imunobiológico, seu prontuário era detalhadamente analisado, afim de responder às perguntas existentes em questionário previamente preparado (Anexo D).

Pacientes em acompanhamento no ambulatório com psoríase paradoxal em consequência do uso de anti-TNF- α por outras doenças (Artrite reumatóide, doença de Crohn, espondilite anquilosante) não foram incluídos na análise.

Outros imunobiológicos administrados pela Reumatologia, assim como o imunobiológico efalizumabe (retirado do mercado por eventos adversos), não

foram considerados na análise, mas levados em consideração quando da classificação do paciente: aquele sem uso prévio de imunobiológico foi considerado de primeira linha, enquanto o que já tivesse utilizado um imunobiológico anteriormente foi considerado de segunda linha e assim por diante. Cinco pacientes já haviam utilizado imunobiológico em outro serviço. Os pacientes que não obtiveram os dados oficiais de registro do tratamento anterior, teriam o ciclo de tratamento desconsiderado para efeito de contagem de dias com a medicação.

Os prontuários selecionados foram analisados e os eventos de cada paciente colocados em ordem cronológica, com a ajuda de programa especialmente feito para este projeto. O programa auxiliou na montagem de uma linha do tempo para cada paciente, permitindo que o cálculo dos dias em uso da medicação fosse feito. Considerou-se como tempo de sobrevida da droga o período, em dias, entre a primeira dose administrada e a última dose. Isso porque em muitos casos a administração da medicação não seguiu o intervalo recomendado em bula, seja por falta de fornecimento da medicação pelo SUS, por infecções vigentes nos dias da aplicação ou por motivos diversos, postergando o momento da aplicação do medicamento. Em virtude dessas interrupções temporárias do tratamento, os doentes foram classificados de acordo com o tempo sem medicamento até um mês, de um até seis meses e mais de seis meses.

O estudo foi aprovado pelo CAPPesq (Anexo C).

Durante o período de acompanhamento, 115 pacientes foram analisados sendo quatro excluídos, pois acompanhavam no Ambulatório de Psoríase por apresentarem quadro de psoríase paradoxal devido ao uso de imunobiológicos por outras doenças (Doença de Crohn e espondilite anquilosante) e uma paciente fez uso apenas do imunobiológico efalizumabe em 2005, não fazendo uso atualmente de medicação imunobiológica. Aqueles pacientes com histórico de uso de imunobiológicos apenas fora do Hospital das Clínicas, que não fazem uso hoje desta classe de medicamentos, também não foram incluídos.

Todos os pacientes realizaram a investigação de tuberculose latente, que consistiu na realização de PPD e radiografia de tórax.

4.1 Análise Estatística

A distribuição de frequências (número de casos e percentual) foi utilizada para descrever: 1) variáveis categóricas, 2) as medidas de tendência central (média e mediana) e 3) a variabilidade (variação e desvio padrão) para as numéricas. A técnica de Kaplan-Meier foi adotada para estimar cada uma das probabilidades de sobrevida da droga. A diferença entre as curvas de sobrevida da droga foi verificada por meio do teste de logrank. O tempo de seguimento considerado foi o período entre a data da primeira aplicação da medicação até a data da última dose do biológico. O nível de significância de 5% foi adotado para todos os testes estatísticos. O programa STATA versão 10.0 foi utilizado para a realização das análises estatísticas (ref: STATA Corp. 2007. Stata Statistical Software: Release 10.0. College Station, Texas: Stata Corporation).

4.2 Análise de sobrevida da droga

Em estudos de análise de sobrevida, a variável de interesse é o tempo decorrido até o aparecimento de algum evento que poderá ser doença, morte, cura ou, como em nosso estudo, a descontinuação de uma droga. Pode-se definir as probabilidades de sobrevida em diversos momentos no seguimento do grupo. Considera-se sobrevida, no presente trabalho, o tempo desde o início do tratamento com o imunobiológico em questão (primeira dose) até a ocorrência do evento de interesse (descontinuação do tratamento). Em três situações o paciente é censurado: quando o evento de interesse não ocorre até o final do estudo, se o paciente abandona o estudo ou no caso de morte (Bustamante-Teixeira et al., 2002).

A análise de sobrevida utiliza probabilidade condicional; ou seja, a probabilidade de sobreviver até o momento t . O método de Kaplan-Meier é utilizado para estimar a probabilidade de sobrevida em vários intervalos de tempo e para ilustrar graficamente a sobrevida ao longo do tempo. O teste de log-rank é um teste não paramétrico, utilizado na comparação de curvas de sobrevida entre dois ou mais grupos (Mathew et al., 1999).

As curvas de sobrevida são geralmente calculadas pelo método de Kaplan Meier. Representam a probabilidade cumulativa (a probabilidade de sobrevida) de um indivíduo permanecer livre do evento (neste caso, do abandono do tratamento) em qualquer momento posterior à altura base. A probabilidade de sobrevida apenas se altera quando ocorre o evento em estudo, sendo a curva resultante do tipo escada. Assim, o modelo de Kaplan Meier baseia-se na estimativa das probabilidades condicionais e da taxa de sobrevida em cada ponto no tempo (George et al., 2014).

Basicamente, a função de sobrevida é denominada por $S(t)$, que demonstra a probabilidade de sobrevida no tempo determinado e é representada pela linha vertical no gráfico, enquanto a linha horizontal representa o tempo t , podendo ser contabilizado em dias, meses ou anos (Figura 10).

$S(t)$ =função de sobrevida/ t =tempo de sobrevida

Figura 10. Exemplificação da curva de Kaplan-Meier

5 RESULTADOS

O estudo incluiu 110 pacientes e 229 tratamentos foram analisados. A distribuição dos tratamentos de acordo com o imunobiológico encontra-se na Figura 11. O pequeno número em relação ao secuquinumabe deveu-se ao fato dele ter sido lançado no mercado nacional apenas em 2016, com poucos doentes sob uso da droga no serviço.

Figura11. Distribuição dos tratamentos de acordo com o tipo de imunobiológico utilizado

A distribuição dos pacientes segundo sexo e etnia está representada na Figura 12. Em relação à idade, enquanto foi feito o diagnóstico, a variação foi de dois meses a 61 anos, com mediana de 24 anos, média de 24,6 anos e desvio padrão de 13,2. A idade dos pacientes no momento da aplicação dos imunobiológicos variou de 6 a 77 anos, com mediana de 45 anos e média de 49 anos.

A maioria dos pacientes (65,1%) referiu história familiar de psoríase, ser não-tabagista (74,8%) e não etilista (83,2%).

N total=110 pacientes

Figura12. Distribuição dos pacientes segundo sexo e etnia

Dos 110 pacientes selecionados, 78 (70,9%) apresentavam comorbidades, sendo 49 portadores de APs (44,5%), 38 de dislipidemia (34,5%), 36 de HAS (32,7%), 29 de obesidade (26,4%), 29 de diabetes mellitus (26,4%) e 16 de depressão (14,5%).

Em relação aos tratamentos anteriores, 39,1% dos pacientes realizou três tratamentos sistêmicos clássicos antes de iniciar o imunobiológico (Figura 13).

Figura 13. Distribuição dos tratamentos sistêmicos clássicos anteriores aos imunobiológicos

Entre os 110 pacientes, 31 (28,4%) apresentaram tuberculose latente e realizaram quimioprevenção com isoniazida (300 mg ao dia) durante seis a nove meses, utilizando-a pelo menos 30 dias antes de iniciar o tratamento com imunobiológicos.

Entre os 229 tratamentos com imunobiológicos, 53 (23,1%) estavam associados à medicação complementar (MTX, acitretina, ciclosporina), em virtude da gravidade do quadro ou por ter sido instituída pela Reumatologia, que tem como regra a associação de medicamentos. A maioria, 176 tratamentos (76,9%), iniciou o tratamento como monoterapia (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos tratamentos de acordo com uso de medicação clássica sistêmica mantida no início do tratamento com imunobiológico

	Medicação associada ao imunobiológico desde o início do tratamento	N	%
Tratamentos N = 229	nenhuma	176	76,9
	metotrexato	30	13,1
	acitretina	12	5,2
	ciclosporina	9	4,0
	fototerapia+acitretina	1	0,4
	metotrexato+fototerapia	1	0,4

Entre os 229 tratamentos, 110 foram considerados de primeira linha (quando o paciente submete-se ao primeiro imunobiológico), 63 tratamentos de segunda linha (segundo imunobiológico), 34 de terceira linha (havia realizado duas terapias imunobiológicas prévias), 12 de quarta linha (havia realizado três terapias imunobiológicas prévias), sete de quinta linha (havia realizado quatro terapias imunobiológicas prévias), dois de sexta linha (havia realizado cinco terapias imunobiológicas prévias) e apenas um de sétima linha (havia realizado seis terapias imunobiológicas prévias) (Figura 14).

Figura 14. Distribuição dos tratamentos de acordo com exposição prévia aos imunobiológicos

Do total de pacientes analisados, 46,3% relataram ao menos uma internação prévia devido à psoríase. Não foram consideradas internações em Hospital Dia para aplicações de medicação como o infliximabe endovenoso ou metotrexato subcutâneo.

O principal motivo para interrupção definitiva do tratamento imunobiológico foi a falha secundária (perda de resposta após melhora inicial), correspondendo a 49,6% dos tratamentos interrompidos. No item “outros” foram incluídos sintomas inespecíficos como cefaléia, náuseas, mialgia e artralgia. A falha primária foi considerada quando o paciente não apresentou resposta após 24 semanas de tratamento. O item “protocolo” inclui dois pacientes que fizeram uso do infliximabe apenas na indução para o controle de psoríase eritrodérmica. Em oito casos a interrupção foi causada por ocorrência de tuberculose ativa, sendo quatro casos de tuberculose pulmonar e quatro casos de tuberculose extrapulmonar. Três casos estavam em uso do INF, três casos usando ADA e dois usando ETA. Três dos oito pacientes afetados pela tuberculose haviam realizado a quimioprevenção com isoniazida e estavam em uso de ADA, ETA e INF, isoladamente (Tabela 2).

Tabela 2. Causas para interrupção definitiva dos tratamentos

VARIÁVEL	CATEGORIA	FREQUÊNCIA (%)
Tratamentos com interrupção definitiva N=123	FALHA SECUNDÁRIA	61 (49,6)
	OUTROS	19 (15,4)
	FALHA PRIMÁRIA	12 (9,8)
	FALTA SUS	12 (9,8)
	TUBERCULOSE	8 (6,5)
	GESTÃO	4 (3,3)
	PROTOCOLO	2 (1,6)
	CÂNCER DE ESTÔMAGO	1 (0,8)
	CIRURGIA HÉRNIA	1 (0,8)
	HEPATOTOXICIDADE	1 (0,8)
	IVAS	1 (0,8)
	REAÇÃO INFUSIONAL	1 (0,8)

Outros=cefaléia, náuseas, mialgia e artralgia/SUS=Sistema Único de Saúde/Protocolo=pacientes que fizeram uso do infliximabe apenas na indução para o controle de psoríase eritodérmica/IVAS=infecção de vias aéreas superiores

Dos 229 tratamentos, 95 (41,5%) sofreram interrupção temporária. Na Tabela 3 estão discriminados os motivos para interrupção temporária dos tratamentos.

Tabela 3. Distribuição dos motivos para interrupção temporária dos tratamentos

	Causas	N (9)
N = 229 tratamentos	falta SUS	76 (33,2)
	outros*	9 (3,9)
	gestão	3(1,3)
	perda de seguimento	3 (1,3)
	cirurgia	2 (0,9)
	IVAS repetição	2 (0,9)
TOTAL		95 (41,5)

SUS=Sistema Único de Saúde/*outros=sintomas inespecíficos como cefaléia, mialgia, artralgia, náuseas/IVAS=Infecção de vias aéreas superiores

Dentre os 229 tratamentos, 95 (41,5%) sofreram interrupção temporária sendo 51 (22,3%) por um período de 1 a 6 meses, 29 (12,6%) por mais de 6 meses e 15 (6,6%) por menos de 1 mês.

A análise comparativa entre os cinco imunobiológicos utilizados está ilustrada na tabela 4, mostrando uma maior sobrevida da droga para o SEC no período de dois anos. O UST apresenta a segunda melhor sobrevida e o INF a menor. A Figura 15 demonstra as curvas de sobrevida da droga para todos os tratamentos.

Tabela 4. Análise de sobrevida de todos os tratamentos analisados no período de 2 e 5 anos

Biológico	N=229	Sobrevida da droga (%)		p-valor
		2-anos	5-anos	
Adalimumabe	52	55,0	33,9	< 0,001
Etanercepte	56	39,6	19,1	< 0,001
Infliximabe	35	21,9	7,6	< 0,001
Secuquinumabe	22	89,5	-	< 0,001
Ustequinumabe	64	79,4	63,0	< 0,001

N=número/p-valor obtido pelo teste de logrank

Figura 15. Curvas de Kaplan Meier de todos os tratamentos ($p < 0,001$). Este gráfico espelha um melhor desempenho do secuquinumabe em relação à todos os tratamentos no período de 2 anos (730 dias)

Na tabela 5 estão discriminadas as probabilidades de sobrevida da droga nos grupos de pacientes de primeira e segunda linhas. Observa-se que UST apresenta maior probabilidade de sobrevida da droga (89,2%) em dois anos, ou seja, tem menos falha e INF mostra menor probabilidade de sobrevida da droga (26,1%) em dois anos ou tem mais falhas.

No grupo de pacientes de segunda linha observa-se que o UST continua a apresentar maior probabilidade de sobrevida da droga (83,3%) em dois anos com menos falhas. O INF mostra menor probabilidade de sobrevida da droga (12,5%) em dois anos, com mais falhas. Essas diferenças mostram-se estatisticamente significativas, ou seja, existe diferença entre as curvas de sobrevida das drogas. Observa-se que ADA nos grupos de primeira e segunda linhas têm sobrevida da droga praticamente iguais.

As curvas de Kaplan-Meier dos grupos de primeira e segunda linhas estão ilustradas na Figura 16.

Tabela 5. Sobrevida dos imunobiológicos nos grupos de primeira e segunda linhas

Imunobiológico	Sobrevida da droga (%)				Sobrevida da droga (%)			
	2-anos	5-anos	p-valor	N	2-anos	5-anos	p-valor	
	Primeira linha (naïve)				Segunda linha			
	N = 110				N = 63			
Adalimumabe	18	52,9	42,3	<0,001	22	46,0	29,6	0,003
Etanercepte	38	49,5	23,6	<0,001	10	18,2	18,2	0,003
Infliximabe	27	26,1	5,5	<0,001	7	12,5	12,5	0,003
Secuquinumabe	4	60,0	-	<0,001	4	71,4	-	0,003
Ustequinumabe	23	89,2	89,2	<0,001	20	83,3	41,7	0,003

p-valor obtido pelo teste de logrank

Figura 16. Curvas de Kaplan-Meier para os tratamentos de primeira e segunda linha. A. pacientes de primeira linha (naïve) ($p < 0,001$). B. pacientes de segunda linha ($p = 0,003$). Em dois anos (730 dias) o ustequinumabe apresentou melhor sobrevida

Ao considerar também a exclusão dos casos em que o biológico foi administrado simultaneamente no início do tratamento com outro medicamento (MTX, acitretina, ciclosporina), ainda assim o UST apresentou melhor sobrevida nos pacientes de primeira linha (88,2% de probabilidade livre de falha) com p menor que 0,001% (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6. Distribuição dos tratamentos de acordo com uso de medicação clássica sistêmica mantida no início do tratamento com imunobiológico nos diferentes grupos de pacientes

Grupo de paciente	N total	N somente de	%
	229	Imunobiológico = 176	
1ª linha (naïve)	110	93	84,5
2ª linha	63	44	69,8
3ª linha	34	24	70,6
4ª linha	12	10	83,3
5ª linha	7	4	57,1
6ª linha	2	1	50
7ª linha	1	0	-

Tabela 7. Distribuição da sobrevida dos imunobiológicos nos pacientes de primeira linha (naïve) sem uso de medicação concomitante no início do tratamento

Variável	Imunobiológico	N	Sobrevida %		p-valor
			2anos	5anos	
Imunobiológico	Adalimumabe	13	48,2	48,2	<0,001
N = 93	Etanercepte	33	52,6	24,8	<0,001
	Infliximabe	23	23,5	0	<0,001
	Secuquínimabe	3	60	-	<0,001
	Ustequinumabe	21	88,2	88,2	<0,001

p-valor obtido pelo teste de logrank

6 DISCUSSÃO

A elucidação dos mecanismos moleculares envolvidos na patogenia das diferentes doenças inflamatórias cutâneas levou ao desenvolvimento de terapias inovadoras e extremamente eficazes no arsenal terapêutico da dermatologia. A era dos imunobiológicos no tratamento da psoríase iniciou um período no qual a regressão completa ou quase completa das placas de psoríase aliado à substancial melhora na qualidade de vida dos pacientes vem se tornando realidade.

Por outro lado, o custo desses medicamentos é extremamente alto para um país em desenvolvimento como o Brasil. A cronicidade da psoríase e a necessidade de tratamento contínuo acarretam uma carga social e econômica para o paciente e para o sistema de saúde (Raho et al.,2012). Diante de um cenário com recursos limitados, escolher uma droga que permita o controle da psoríase com o mínimo de efeitos colaterais e ainda pelo maior tempo possível, é um desafio na rotina dos médicos dermatologistas. Os ensaios clínicos refletem o tratamento de pacientes ideais, sem comorbidades, em condições especiais e acompanhados por tempo limitado, diferente da prática clínica na vida real.

O presente trabalho, inédito para pacientes com psoríase no Brasil, reflete a realidade de um serviço público que é referência no tratamento de psoríase no Estado de São Paulo. O Departamento de Dermatologia do HCFMUSP acompanha 1.168 pacientes com psoríase (levantamento realizado em julho 2018), dos quais cerca de 10% fazem uso de biológicos, o que ressalta a importância da indicação correta ao tratamento, seguindo-se as recomendações do Consenso Brasileiro de Psoríase.

O uso indiscriminado das medicações biológicas, fugindo às orientações do consenso, pode levar a sérios problemas, entre eles as complicações inerentes ao tratamento e a dificuldade do Sistema Único de Saúde em financiar os tratamentos em questão. No Brasil, uma análise farmacoeconômica sob a

perspectiva do SUS para os tratamentos imunobiológicos na psoríase apontou que adalimumabe e ustekinumabe apresentaram as melhores razões de custo e efetividade (Riveros et al., 2014). Em nossa casuística, uma grande parcela dos pacientes interrompeu o tratamento por um período de um a seis meses por falta de fornecimento pelo SUS. Os tratamentos foram financiados pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, por meio de processo administrativo.

Tal questão pode se tornar cada vez mais relevante, pois a cada ano novos medicamentos imunobiológicos são lançados no mercado, com tecnologias mais avançadas e também custos mais altos. A dermatologia tem total interesse na evolução das pesquisas para revolucionar o tratamento da psoríase, mas, em se tratando de um país onde a maioria dos pacientes não tem condições financeiras de arcar com os custos da medicação, há de se pensar em uma nova forma de controle na indicação e seguimento dos pacientes em uso de tais medicações, de preferência desenvolvendo estudos de registro com dados nacionais, como já ocorre em vários países da Europa e nos Estados Unidos. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Reumatologia criou um banco de dados (BIOBADABRASIL) em 2009, com a contribuição de serviços públicos e privados, gerando condições para o controle dos tratamentos em termos de sobrevida da droga e efeitos colaterais (Titton et al., 2011).

Ocasionalmente, no ambulatório onde o presente estudo foi realizado, alguns pacientes começaram os tratamentos com imunobiológicos em consultório particular e depois passaram a acompanhar no ambulatório do serviço público após complicações, perda de seguimento ou mais comumente, frente à negativa dos planos de saúde em custear o tratamento, dificultando a obtenção de dados previamente ao acompanhamento na instituição. Outro problema observado é que muitos pacientes de outros estados recorrem a São Paulo (que tem mais recursos financeiros) para entrar com os pedidos de fornecimento, sobrecarregando os cofres públicos da gestão estadual.

Em relação à distribuição da doença entre gêneros, não houve diferença significativa entre os sexos feminino e masculino, refletindo resultado de estudo realizado no Brasil (Romiti et al., 2017a). Por outro lado, segundo dados da literatura, uma maior proporção de homens com psoríase são tratados com imunobiológicos. A explicação para esse fato seria que os homens parecem ser

mais gravemente afetados pela psoríase (Hägg et al., 2017). No registro PsoReg realizado na Suécia, 59% dos pacientes em tratamento sistêmico para psoríase e 63% dos que iniciaram imunobiológicos eram homens (Hägg et al., 2013). Em outro trabalho, baseado nos registros da Alemanha (PsoBest) e Suíça (SDNTT), observou-se que as mulheres tendem a sofrer mais com a doença e têm maiores expectativas em relação ao resultado do tratamento, provavelmente pelas normas estéticas e sociais impostas pela sociedade (Maul et al., 2019).

Em relação à etnia, a maioria dos pacientes em uso de imunobiológicos era de caucasianos. A prevalência da psoríase em caucasianos é maior do que em não-caucasianos, praticamente o dobro em alguns países como Austrália e Estados Unidos da América (Farber, Nall, 1994; Alexis, Blackcloud, 2014). Por outro lado acredita-se que, nesses países, a real proporção de negros com psoríase seja subestimada devido à dificuldade no acesso à saúde e ao diagnóstico. A apresentação clínica da psoríase no negro, com menos eritema e mais escamação, pode retardar o diagnóstico e tratamento em muitos casos (Kaufman; Alexis, 2018).

Apesar do tabagismo ser cada vez mais apontado como fator de risco potencial para psoríase (Lee et al., 2017) nosso grupo de pacientes, em sua maioria, nunca havia fumado. Estudos prévios relataram três vezes mais portadores de psoríase entre indivíduos em tratamento para alcoolismo do que na população não alcoólatra. O álcool é um importante gatilho para a piora da psoríase e muitas vezes é usado para alívio dos problemas psicológicos causados pela doença (Menegon et al., 2014). Em nossa casuística, o pequeno percentual de etilistas pode não refletir a realidade, pois sabe-se da dificuldade do paciente em admitir esse tipo de hábito ao responder um questionário.

Os estudos de sobrevida da droga refletem a efetividade, segurança, tolerabilidade e acesso ao tratamento. Em análise retrospectiva de 373 pacientes que receberam um total de 696 tratamentos durante 11 anos na Alemanha, a distribuição do tempo de sobrevida da droga foi semelhante, apesar de ser menor em nosso trabalho (Figura 17) (Arnold et al., 2016). O menor tempo de sobrevida da droga em nossos pacientes pode estar relacionado às falhas no fornecimento pelo SUS. A perda de resposta aos Anti-TNF- α está associada ao uso irregular e subsequente desenvolvimento de anticorpos anti-droga (Bem-Horin, 2014; Roda et al., 2016; Seale et al., 2018).

Fonte: Adaptado de Arnold et al., 2016

Figura 17. Comparação de curvas de Kaplan-Meier dos pacientes deste estudo com pacientes da Alemanha. A. pacientes analisados neste estudo B. pacientes analisados na Alemanha. A linha vermelha vertical pontilhada indica o mesmo intervalo de tempo entre as duas curvas

Em outra análise retrospectiva realizada em Israel com 907 pacientes e 1.575 tratamentos, o UST obteve o melhor resultado; mas entre os anti-TNF- α o INF obteve discreta melhor sobrevida em relação ao ETA, diferentemente de nosso estudo (Shalom et al., 2017) (Figura 18). O BADBIR, registro do Reino Unido, também mostrou o UST em primeiro lugar e, dentre os anti-TNF- α , o pior resultado foi do ETA (Warren et al., 2015) (Figura 19).

A dificuldade na aplicação dos medicamentos também pode ser considerada como fator relevante na escolha do imunobiológico, refletindo na aderência e, por conseguinte na sobrevida da droga (Hsu; Gniadecki, 2016). Atualmente, imunobiológicos como UST e SEC são utilizados em intervalos de tempo maiores em relação ao ETA e ADA. Além disso, não exigem internação do paciente, mesmo que somente por quatro horas, como o INF. No HCFMUSP os pacientes permanecem internados para a infusão do INF pois não há hospital dia onde os pacientes possam retornar às suas casas ao final da aplicação. Devemos considerar que dois dos tratamentos com INF realizados foram propositalmente na forma de indução para o controle de psoríase eritrodérmica em protocolo realizado à época (Takahashi et al., 2007), alterando o resultado final da sobrevida.

Fonte: Adaptado de Shalom et al., 2017

Figura 18. Comparação de curvas de Kaplan-Meier dos pacientes deste estudo com pacientes de Israel. A. Pacientes analisados neste estudo. B. Pacientes analisados em Israel. A linha vermelha vertical pontilhada indica o mesmo intervalo de tempo entre as duas curvas

Fonte: Adaptado de Warren et al., 2015

Figura 19. Comparação entre curvas de Kaplan-Meier dos pacientes deste estudo com pacientes do registro BADBIR. A. pacientes analisados neste estudo. B. pacientes do registro BADBIR. A linha vermelha vertical pontilhada indica o mesmo intervalo de tempo entre as duas curvas

Os dados obtidos no presente trabalho mostraram que o UST apresentou melhor sobrevida nos pacientes de primeira e segunda linhas, corroborando os dados da literatura (Shalom et al., 2017; No et al., 2018; Seale et al., 2018). Os pacientes de segunda linha apresentam menor sobrevida da droga em comparação aos de primeira linha para o mesmo período analisado.

As curvas de sobrevida da droga em pacientes de primeira e segunda linha, obtidas pelo registro PSOLAR, demonstraram o mesmo padrão (Figura 20). A menor sobrevida dos imunobiológicos de segunda linha pode ser explicada pela provável formação de anticorpos nos pacientes que já usaram imunobiológicos e também porque pacientes que não obtiveram sucesso no primeiro tratamento indicam ser portadores de doença mais grave (Menter et al., 2016).

Fonte: Adaptado de Menter et al., 2016

Figura 20. Curvas de Kaplan-Meier nos pacientes de primeira e segunda linha deste estudo comparando com pacientes do registro PSOLAR. A. pacientes de primeira linha deste estudo ($p < 0,001$). B. pacientes de primeira linha do registro PSOLAR. C. pacientes de segunda linha deste estudo ($p = 0,003$). D. pacientes de segunda linha do registro PSOLAR. A linha vermelha vertical pontilhada indica o mesmo intervalo de tempo entre as quatro curvas

O risco de desenvolver tuberculose é maior em pacientes recebendo as drogas anti-TNF- α INF e ADA do que aqueles recebendo ETA (Tubach et al., 2009; Ergun et al., 2015; Rodríguez-Jiménez et al., 2018). O TNF- α tem papel primordial na manutenção do granuloma da tuberculose e, com seu bloqueio

pelos seus antagonistas, as formas disseminadas e extrapulmonares ocorrem com mais frequência (Dobler, 2016). Todos os casos de tuberculose neste estudo ocorreram durante o tratamento com imunobiológicos da classe anti-TNF- α . Em nossa casuística, três pacientes diagnosticados com tuberculose ativa estavam em uso do INF, três em uso do ADA e dois em uso de ETA. Dos três pacientes, que haviam feito profilaxia e desenvolveram tuberculose, um estava em uso de INF, um em uso de ADA e um em uso de ETA.

O número total de pacientes que fizeram uso de isoniazida para tuberculose latente foi de 31 pacientes. A quimioprofilaxia para tuberculose latente na dose de 300 mg ao dia de isoniazida antes do uso dos imunobiológicos não é universalmente efetiva, principalmente em consequência da má aderência (Sichletidis et al., 2006). Todos os pacientes com diagnóstico de tuberculose latente fizeram uso de isoniazida por 6 meses, iniciando pelo menos um mês antes do imunobiológico ser instituído. Recentemente, o Ministério da Saúde orientou que deve-se considerar a utilização de 180 doses, que deverão ser tomadas entre 6 e 9 meses, em casos individuais, após avaliação da adesão (Brasil, 2018). Há evidências de que o uso de 270 doses protege mais do que o uso de 180 doses. A explicação para tal fato seria que o *Mycobacterium tuberculosis*, quando submetido a condições anaeróbicas, pode sobreviver por um longo período de latência, sendo pouco suscetível aos antibióticos. Em períodos mais longos de exposição à isoniazida aumentam-se as chances de atingir o bacilo em seus raros surtos metabólicos (Comstock, 1999). Por outro lado ressalta-se que durante os tratamentos sistêmicos para psoríase existe o risco aumentado de tuberculose ativa em consequência de um novo contágio, principalmente em países com altos índices de tuberculose como o Brasil (Brasil, 2018).

Em nossa casuística, além da ocorrência de casos de tuberculose, foram observados vários outros efeitos adversos durante a terapia imunobiológica, incluindo casos de cefaleia, náuseas, mialgia, artralgia, câncer, hepatotoxicidade, IVAS e reação infusional. Esses dados são semelhantes aos observados nos dados de registro internacionais publicados na literatura (Gniadecki et al., 2011; Esposito et al., 2013; Arnold et al., 2016; Dávilla-Seijo et al., 2016; Menter et al., 2016; Vilarrasa et al., 2016).

Entre os 229 tratamentos, SEC foi o que apresentou maior sobrevida, embora apenas 22 casos tenham sido incluídos. Em estudo realizado na Dinamarca, pelos registros do banco de dados DERMBIO em 2018, o resultado foi controverso. SEC apresentou o pior resultado em relação à sobrevida e maior ocorrência de efeitos colaterais, totalmente diferente do resultado verificado nesta presente análise. A justificativa apresentada pelos autores foi que os pacientes sob SEC eram mais graves, refratários a outros tratamentos e poucos de primeira linha (Egeberg et al., 2018) (Figura 21).

Fonte: Adaptado de Egeberg et al., 2018

Figura 21. Curvas de Kaplan-Meier nos pacientes de nosso grupo e nos pacientes do registro DERMBIO. A. pacientes do nosso grupo. B. pacientes do grupo DERMBIO.

A falha secundária é o principal motivo apontado na literatura para o abandono do tratamento (Gniadecki et al., 2011; Esposito et al., 2013; Arnold et al., 2016; Dávilla-Seijo et al., 2016; Menter et al., 2016; Vilarrasa et al., 2016). Baseado em nossos dados, a interrupção temporária pela falha no fornecimento pode ser apontada como uma possível causa. Ao retornar ao imunobiológico após uma interrupção longa, de 1 a 6 meses na maioria dos casos, a chance de menor resposta ao medicamento deve ser considerada.

Uma parcela dos pacientes iniciou o tratamento com imunobiológicos ainda em uso de medicações tradicionais por estarem em acompanhamento na Reumatologia simultaneamente com quadros de APs ou por estarem saindo de quadros mais graves, como psoríase eritrodérmica ou pustulosa generalizada. Ao comparar os dois grupos de primeira linha (Tabelas 5 e 7), a diferença foi ligeiramente a favor do grupo que incluía aqueles tomando medicação

complementar em relação aos que tomavam somente o imunobiológico. Na maioria dos casos a medicação associada foi o MTX. Pode-se considerar o papel desta medicação em particular na prevenção da formação de autoanticorpos contra a medicação imunobiológica, aumentando sua sobrevida (Farhangian; Feldman, 2015).

Ao analisar o cenário da psoríase no Brasil percebe-se que ainda há um longo caminho a ser percorrido em relação ao registro nacional de pacientes usuários de imunobiológicos. Os dados obtidos de tais registros auxiliam melhorando o planejamento e fornecimento da medicação pelo SUS além de coletar informações para estudos de sobrevida das drogas e farmacoeconomia. No futuro, os estudos de farmacogenômica guiarão as decisões terapêuticas através de tratamentos individualizados permitindo um melhor e mais duradouro controle da doença.

7 CONCLUSÕES

- O secuquimumabe apresentou a melhor sobrevida em relação a todos os tratamentos analisados em dois anos, porém, com um pequeno número de casos. O ustequimumabe apresentou melhor sobrevida nos pacientes de primeira e segunda linhas, quando analisados isoladamente, em dois anos de seguimento.
- Os dados demográficos como distribuição da doença em relação a sexo, idade do diagnóstico e etnia se assemelham aos encontrados na literatura. A comorbidade mais observada foi a artrite psoriásica (44,5%), seguida por dislipidemia (34,5%), HAS (32,7%), obesidade (26,4%), DM (26,4%) e depressão (14,5%).
- Dos tratamentos sistêmicos clássicos (metotrexato, fototerapia, acitretina e ciclosporina), 39,1% fez uso prévio de três tratamentos antes do imunobiológico.
- O principal motivo para a interrupção temporária do tratamento foi a falha no fornecimento da medicação pelo SUS.
- O principal motivo para interrupção definitiva do tratamento foi a falha secundária.

8 ANEXOS

ANEXO A - Índice de qualidade de vida em dermatologia - DLQI-BRA

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

APÊNDICE

ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA - DLQI-BRA

Este questionário visa a medir o quanto o problema de pele que você tem afetou sua vida durante a semana que passou.

Escolha apenas uma resposta para cada pergunta e marque um X sobre a alternativa correspondente.

1. O quanto sua pele foi afetada durante a semana que passou por causa de coceira, inflamação, dor ou queimação?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

2. Quanto constrangimento ou outro tipo de limitação foi causado por sua pele durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

3. O quanto sua pele interferiu nas suas atividades de compras ou passeios, em casa ou locais públicos, durante a semana que passou?

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

4. Até que ponto sua pele interferiu na semana que passou com relação às roupas que você normalmente usa?

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

5. O quanto sua pele afetou qualquer uma das suas atividades sociais ou de lazer na semana que passou?

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

6. Quão difícil foi para você praticar esportes durante a semana que passou?

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

7. Sua pele impediu que você fosse trabalhar ou estudar durante a semana que passou?

3 sim	0 não	0 sem relevância
-------	-------	------------------

Em caso negativo, sua pele já foi problema para você no trabalho ou na vida escolar?

2 bastante	1 um pouco	0 nada
------------	------------	--------

8. Quão problemática se tornou sua relação com o(a) parceiro(a), amigos próximos ou parentes, por causa de sua pele?

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

9. Até que ponto sua pele criou dificuldades na sua vida sexual na semana que passou?

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

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

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

ANEXO B - Procedimentos Gerais para Solicitação de Medicamento ou Nutrição Enteral por Paciente de Instituições Públicas ou Privadas

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO
GRUPO DE FARMACOLOGIA

PROCEDIMENTOS GERAIS PARA SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTO OU NUTRIÇÃO ENTERAL POR PACIENTE DE INSTITUIÇÕES PÚBLICAS OU PRIVADAS

NORMAS GERAIS PARA SOLICITAÇÃO

- Pacientes residentes no Estado de São Paulo;
- Tratamento de doença crônica, em caráter ambulatorial;
- Não será avaliada solicitação de fórmula de manipulação;
- Não será avaliada solicitação de medicamento de associações de substâncias que são disponibilizadas de maneira isolada pelo SUS;
- Somente será avaliada solicitação de medicamento ou nutrição enteral com registro na ANVISA, com autorização e comercialização no país;
- Não será avaliada solicitação de medicamentos utilizados no tratamento das doenças relacionadas ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que constitui a referência básica para cobertura assistencial mínima nos planos privados de assistência à saúde, Resolução Normativa ANS 387, de 29-10-2015.

DOCUMENTOS EXIGIDOS

1. Receita médica original, em duas vias, legível e com data inferior a 30 dias.
2. Formulário para avaliação de solicitação de medicamento ou nutrição enteral completamente preenchido, legível e com as assinaturas do Paciente ou Responsável, Médico prescritor e Diretor da Instituição.
3. Cópia comum do CPF, RG, Cartão Nacional da Saúde – SUS (CNS) e Comprovante de residência com CEP. Para paciente menor de idade que não possui RG ou CPF, anexar cópia da certidão de nascimento e documentos do responsável.
4. Cópia dos exames complementares que justifiquem a necessidade do medicamento ou nutrição enteral.
5. Relatório médico justificando a necessidade do item não preconizado no SUS e Declaração de inexistência de conflito de interesses em relação à indústria farmacêutica e/ou pesquisa clínica (conforme Resolução SS nº 83/2015).

**ANEXO C – Aprovação do Comitê de Ética Médica para Análise de
Projetos de Pesquisa – CAPPesq**

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DIRETORIA CLÍNICA
COMISSÃO DE ÉTICA PARA ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA -
CAPPesq**

CADASTRO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Registro (uso reservado à Secretaria da CAPPesq)	
Nº do Protocolo:	Tipo: Humanos
Instituto: FMUSP	
Registro on-line nº: 16714	Data de Entrada: 07/06/2017

Este projeto envolve:

Pacientes HC	Sim
Médicos ou Funcionários HC (como sujeitos de pesquisa)	Não
Documentos HC(Prontuários e Outros)	Sim
Materiais estocados no HC	Não
Peças anatômicas de cadáveres	Não
Haverá necessidade de recrutamento de pacientes na mídia	Não

1. Título do Protocolo de Pesquisa

Indicação e resposta ao tratamento com imunobiológicos em pacientes com psoríase moderada a grave: experiência em Ambulatório de referência em psoríase.

2. Palavras-chaves que caracterizam o assunto da Pesquisa

psoríase/imunobiológicos/etanercepte/adalimumabe/infliximabe/ustequinumabe/secuquinumabe/drug survival/drug retention

3. Resumo do Protocolo de Pesquisa:

O tratamento da psoríase moderada a grave com imunobiológicos trouxe uma melhora na qualidade de vida dos pacientes ,mas no decurso do tratamento muitos fatores podem contribuir para uma evolução desfavorável.O propósito deste estudo é analisar e comparar a evolução do tratamento com imunobiológicos no período entre janeiro de 2005(início dos biológicos no Brasil) e março de 2017 apresentando os fatores que contribuem para uma melhor ou pior resposta a essa opção terapêutica ,trazendo informações úteis no planejamento de futuros tratamentos .

4. Pesquisador Responsável:

Dr Ricardo Romiti

<http://lattes.cnpq.br/8932406276673621>

Graduação: 1992

Vínculo: HC

5. Pesquisador Executante:

Dra Cynthia Cristina Ferreira Mota

<http://lattes.cnpq.br/0076258748585836>

6. Possui co-autores?

Não, Quantidade: 0

Nome dos co-autores: Não se aplica

7. Onde a Pesquisa será realizada?

Departamento: Dermatologia

Disciplina: Dermatologia

LIM: LIM/56 - Lab Investigação em Dermatologia e Imunodeficiências

8. Existe entidade externa envolvida?

Não

9. Possui participação Estrangeira

Não

10. O projeto é multicêntrico

Não

11. Outros serviços/ divisões do HCFMUSP envolvidos na pesquisa

Não

12. Finalidade acadêmica da pesquisa e classificação

Doutorado

Outros:

Orientador: Dr Ricardo Romiti

13. Investigação

Retrospectiva

14. Materiais e métodos

Entrevistas e questionários

Prontuários de pacientes

15. Gênero, classificação da Pesquisa

Clínica

16. Áreas temáticas previstas na Res. 466/12

Nenhuma das alternativas

17. Patrocínio

Não há patrocínio

18. Valor do financiamento

0,00

19. Cronograma de execução da pesquisa

Prazo: 12 meses

20. Assinaturas

Prof. Dr. Ricardo Romiti
Matr. HC 40.047 Pesquisador
Assinatura e carimbo do Pesquisador
Diretor Técnico de Saúde I
Divisão de Clínica Dermatológica

Aprovado em

Assinatura e carimbo da Chefia
com data de aprovação
pelo Conselho do Departamento
12 / 05 / 17

Aprovado em

Prof. Dr. Cyro Festa Neto
CRM 27.716 - Matr. FMUSP 341428
Professor Titular
Assessoria Técnica/Divisão de Dermatologia

Prof. Dr. Cyro Faria Neto
CRM 27.715 - Matr. EMSP 341480
Professor Titular
Univ. São Paulo/Divisão de Simulação

Anexo D - Questionário

QUESTIONÁRIO PSORÍASE.

QUESTIONÁRIO PSORÍASE.

PACIENTE NÚMERO:

RGHC:

IDADE ATUAL:

SEXO: () FEMININO () MASCULINO

RACA: () _____.

HISTÓRIA DE PSORÍASE FAMILIAR: () SIM: _____
() NÃO

TABAGISTA: () SIM () ATUAL () PASSADO
() NÃO

ETILISTA: () SIM () ATUAL () PASSADO
() NÃO

DURAÇÃO DA PSORÍASE: () ANOS () MESES

IDADE QUANDO DO DIAGNÓSTICO DA PSORÍASE: () ANOS

COMORBIDADES:

CARDIOPATIA ()

DM ()

HAS ()

DISLIPIDEMIA ()

OUTROS: () _____.

HIV + () SIM () NÃO

HEPATITE B () SIM () NÃO

HEPATITE C () SIM () NÃO

QUESTIONÁRIO PSORÍASE.

HISTÓRIA DE USO DE TRATAMENTOS ANTERIORES:

FOTOTERAPIA: ()

MTX: ()

CICLOSPORINA: ()

ACITRETINA: ()

OUTROS: () _____.

POR QUE PAROU A MEDICAÇÃO ANTERIOR:

() FOTOTERAPIA: _____.

() MTX: _____.

() CICLOSPORINA: _____.

() ACITRETINA: _____.

() OUTRO: _____.

SCREENING PARA TUBERCULOSE: () PPD () RAO X TÓRAX

() QUANTIFERON () OUTROS: _____.

NECESSITOU FAZER QUIMIOPROFILAXIA PARA TB?

() SIM () NÃO

DATA: _____.

MANTEUA ALGUMA TERAPIA COMPLEMENTAR JUNTO COM OS BIOLÓGICOS?

() SIM () NÃO

SE SIM, QUAL?

() MTX

() FOTOTERAPIA

() CICLOSPORINA

() ACITRETINA

CLASSIFICAÇÃO DO PACIENTE

() PRIMEIRA LINHA

() SEGUNDA LINHA

() TERCEIRA LINHA

() QUARTA LINHA

QUESTIONÁRIO PSORÍASE.

BIOLÓGICO USADO ANTERIORMENTE:

DROGA	MÊS/ANO	MOTIVO DA DESCONTINUAÇÃO
() ETANERCEPTE		
() ADALIMUMABE		
() INFLIXIMABE		
() EFALIZUMABE		
() SECUQUINUMABE		
() USTEQUINUMABE		
() OUTRO:		

INTERNAÇÕES DEVIDO À PSORÍASE: () SIM ANO: _____.
() NÃO

TIPO DE PSORÍASE NO INÍCIO DO TRATAMENTO:

PSORÍASE EM PLACAS ()

OUTRAS FORMAS:

- () PSORÍASE ERITRODERMICA
() PSORÍASE PUSTULOSA GENERALIZADA
() PSORÍASE PUSTULOSA PALMO-PLANTAR
() PSORÍASE INVERTIDA
() PSORÍASE UNGUEAL

ARTRITE PSORIÁTICA ()

RESUMO DA EVOLUÇÃO:**BIOLÓGICO UTILIZADO NESTE CICLO DE TRATAMENTO:**

- () ETANERCEPTE
() ADALIMUMABE
() INFLIXIMABE
() SECUQUINUMABE
() USTEQUINUMABE
() OUTRO: _____.

NÚMERO DE DIAS QUE PERMANECE COM A DROGA: () DIAS () MESES () ANOS

EFEITOS COLATERAIS DURANTE O TRATAMENTO:

() _____.

[Digite aqui]

QUESTIONÁRIO PSORÍASE.

- () _____.
- () _____.
- () _____.
- () _____.
- () _____.

HOUVE A NECESSIDADE DE MUDAR O ESQUEMA DE TRATAMENTO PROTOCOLAR?

() SIM () NÃO

COMO:

- () AUMENTO DA DOSE
- () DIMINUIÇÃO DO INTERVALO DE TEMPO ENTRE APLICAÇÕES?
- () OUTRO: _____.

HOUVE A NECESSIDADE DE ASSOCIAÇÃO COM OUTRO TRATAMENTO PARA AUMENTAR O TEMPO DE SOBREVIDA DA DROGA? () SIM () NÃO

SE SIM, QUAL?

- () MTX – PERÍODO: _____
- () CICLOSPORINA – PERÍODO: _____
- () ACITRETINA – PERÍODO: _____
- () FOTOTERAPIA – PERÍODO: _____
- () OUTRO – PERÍODO: _____

RAZÕES PARA INTERRUPTÃO TEMPORÁRIA DA DROGA:

- () PERDA DE EFICÁCIA
- () EVENTOS ADVERSOS
- () GESTAÇÃO OU DESEJO DE ENGRAVIDAR
- () PERDA DO SEGUIMENTO
- () MORTE
- () FALTA DA MEDICAÇÃO NO SISTEMA DE SAÚDE
- () OUTROS

9 REFERÊNCIAS

Adisen E, Özer I, Temel B, Gürer MA. Ustekinumab for the treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau refractory to anti-TNF agents. *Dermatol. Ther.* 2017 Mar; 30(2):1-4.

Alexis AF, Blackcloud P. Psoriasis in skin of color: Epidemiology, genetics, clinical presentation, and treatment nuances. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014 Nov; 7(11):16-24.

Amin M, Darji K, No DJ, Wu JJ. Review of phase III trial data on IL-23 inhibitors tildrakizumab and guselkumab for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Oct; 31(10):1627-32.

Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Apr; 68:654-62.

Arnold T, Schaarschmidt ML, Herr R, Fischer JE, Goerdts S, Peitsch WK. Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Nov; 14(11):1089-99.

Arnone M, Takahashi MDF, Carvalho AVE, Bernardo WM, Bressan AL, Ramos AMC, Terena AC, Souza CDS, Nunes DH, Bortoletto MCC, Oliveira MFSP, Neffá JM, Fieri LC, Azulay-Abulafia L, Felix PAO, Magalhaes RF, Romiti R, Jaime TJ. Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis-Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2019; 94(suppl 1):76-107

Arruda LHF, Pontes LT, Arruda ACBB. Psoríase ungueal. In: Romiti R. *Compêndio de psoríase.* 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. p. 87-97.

Azevedo A, Torres T. Clinical efficacy and safety of ixekizumab for treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2017; 108(4):305-14.

Bachelez H. Generalized pustular psoriasis. In: Menter MA, Ryan C. *Psoriasis.* 2nd. ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 71-4.

Bangsgaard N, Rorbye C, Skov L. Treating psoriasis during pregnancy:safety and efficacy of treatments. *Am J Clin Dermatol*.2015 Oct; 16(5):389-98.

Baran W, Batycka-Baran A, Zychowska M, Bieniek A, Szepietowski JC. Folate supplementation reduces the side effects of methotrexate therapy for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(8):1015-21.

Bath RK, Brar NK, Forouhar FA, Wu GY.A review of methotrexate-associated hepatotoxicity.*J Dig Dis*. 2014 Oct;15(10):517-24

Ben-Horin S. Loss of response to anti-Tumor Necrosis Factors: What is the next step? *Dig Dis*. 2014;32(4):384-8

Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis.*Expert Opin Drug Saf*.2016a Oct;15(10):1413-20

Blauvelt A. Ixekizumab:a new anti-IL-17A monoclonal antibody therapy for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Expert Opin BiolTher*.2016b;16(2):255-63.

Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L, Ball S, Zhang L, Agada NO, Reich K. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis:Results through 108 weeks of randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77:855-62

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil* / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Survival analysis techniques. *Cad Saúde Pública*.2002 May-Jun;18(3):579-94

Campanati A,Benfaremo D,Luchetti MM, Ganzetti G, Gabrielli A,Offidani A. Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*.2017;17(3),387–394.

Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, Menter A, Krueger GG. A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50)is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50:859-66.

Carneiro JN, Paula AP, Martins GA. Psoriatic arthritis in patients with psoriasis: evaluation of clinical and epidemiological features of 133 patients followed at the University Hospital of Brasilia. *An Bras Dermatol*. 2012 Jul-Aug;87(4):539-44.

- Carrascosa JM, Notario J. Drug survival in biologic therapy: do we know what it means? Can we calculate it? *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Oct; 105(8):729-33.
- Carvalho AVE, Bordin F. Infliximabe.In:Romiti R. *Compêndio de psoríase*. 2. ed.Rio de Janeiro:Elsevier; 2013. p.283-99
- Chander DJ, Bewley A. Ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis.*Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014 Mar; 7(2):111-21
- Chandran V. Psoriatic spondylitis or ankylosing spondylitis with psoriasis:same or different?*Curr Opin Rheumatol*. 2019 Jul; 31(4):329-34.
- Chiricozzi A, Pitocco R, Saraceno R, Nistico SP, Giunta A, Chimenti S. New topical treatments for psoriasis.*Expert Opin Pharmacother*.2014Mar; 15(4), 461–70.
- Chiricozzi A, Panduri S, Dini V, Tonini A, Gualtieri B, Romanelli M. Optimizing acitretin use in patients with plaque psoriasis.*Dermatol Ther*. 2017 Mar; 30(2):1-6
- Christophers E. Comorbidities in psoriasis.*Clin Dermatol* 2007 Nov-Dec;25(6): 529-34.
- Cline A, Feldman SR. Risankizumab for psoriasis.*The Lancet* 2018 Aug; 392(10148):616-7
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave. Brasília, DF: CONITEC, 2018. (Relatório Nº 385) [citado 10 jan. 2019]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_MedicamentosBiologicos_Psoriase_CP26_2018.pdf.
- Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults?*Int J Tuberc Lung Dis*. 1999 Oct; 3(10):847-50.
- Conrad C, Gillet M. Psoriasis:from pathogenesis to targeted therapies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54(1):102-13.
- Dalén J, Svedbom A, Black CM, Lyu R, Ding Q, Sajjan S, Sazonov V, Kachroo S. Treatment persistence among patients with immune-mediated rheumatic disease newly treated with subcutaneous TNF-alpha inhibitors and costs associated with non persistence. *Rheumatol Int*. 2016 Jul. 36(7):987-95.
- Daniel BS, Orchard D. Ocular side-effects of topical corticosteroids: what a dermatologist needs to know. *Australas J Dermatol*. 2015 Aug; 56(3):164-9.
- Dávila-Seijo P, Dauden E, Carretero G, Ferrandiz C, Vanaclocha F, Gómez-García FJ, Herrera-Ceballos E, De la Cueva-Dobao P, Belinchón I, Sánchez-

- Carazo JL, Alsina M, López-Estebanz JL, Ferrán M, Torrado R, Carrascosa JM, Llamas M, Rivera R, Jiménez-Puya R, García-Doval I. Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Nov; 30(11):1942-50.
- Davis SA, Yentzer BA, Feldman SR. Acitretin prescribing patterns in women of childbearing potential. *J Drugs Dermatol* 2013 Jul 1;12(7):799-802.
- Dobler CC. Biologic agents and tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2016 Dec; 4(6):1-12.
- Dogra S, Yadav S. Acitretin in psoriasis: an evolving scenario. *Int J Dermatol*. 2014 May;53(5):525-38.
- Dyring-Andersen B, Skov L, Zachariae C. Ixekizumab for treatment of psoriasis. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2015;11(4):435-442.
- Egeberg A, Thyssen JP, Gislason GH, Skov L. Skin cancer in patients with psoriasis. *JEADV*. 2016a, 30(8):1349-53.
- Egeberg A, Khalid U, Gislason GH, Mallbris L, Skov L, Hansen PR. Psoriasis and Sleep Apnea: a Danish Nationwide Cohort Study. *J Clin Sleep Med*. 2016b May 15;12(5):663-71.
- Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE, Rasmussen MK, Skov L. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2018 Feb;178(2):509-19.
- Ergun T, Seckin D, Baskan Bulbul E, Onsun N, Ozgen Z, Unalan P, Alpsoy E, Karakurt S. The risk of tuberculosis in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *Int J Dermatol* 2015; 54(5):594-9
- Esposito M, Gisondi P, Cassano N, Ferrucci G, Del Giglio M, Loconsole F, Giunta A, Vena GA, Chimenti S, Girolomoni G. Survival rate of antitumour necrosis factor- α treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study. *Br J Dermatol*. 2013 Sep; 169(3):666-72.
- Fabricio L. Psoríase eritrodérmica. In: Romiti R. *Compêndio de psoríase*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. p.75-8.
- Farahnik B, Nakamura M, Singh RK, Abrouk M, Zhu TH, Lee KM, Jose MV, DaLovich R, Koo J, Bhutani T, Liao W. The patient's guide to psoriasis treatment. Part 2: PUVA phototherapy. *Dermatol Ther*. 2016 Sep; 6(3):315-24.

Farber EM, Nall L. Psoriasis in the tropics. Epidemiologic, genetic, clinical, and therapeutic aspects. *Dermatol Clin*. 1994;12:805-816.

Farhangian ME, Feldman SR. Immunogenicity of biologic treatments for psoriasis: therapeutic consequences and the potential value of concomitant methotrexate. *Am J Clin Dermatol*. 2015 Aug; 16(4):285-94.

Foley P. Differential diagnoses of psoriasis. In: Menter MA, Ryan C. *Psoriasis*. 2nd. ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p.89-132.

Follador I. Psoríase em gotas. In: Romiti R. *Compêndio de psoríase*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. p.63-66.

Fuxench ZCC, Shin DB, Beatty AO, Gelfand JM. The risk of cancer in patients with psoriasis: a population-based cohort study in the health improvement network. *Jama Dermatol*. 2016 Mar; 152(3):282-90.

George B, Seals S, Aban I. Survival analysis and regression models. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(4):686-94.

Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018 Jan - Feb;36(1):21-8.

Gladman DD. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015 Nov;41(4):569-79.

Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2011 May; 164(5):1091-6.

Goldenstein-Schainberg C, Favarato MHS, Ranza R. Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoriásica. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52(1):98-106.

González-Parra E, Daudén E, Carrascosa JM, Oliveira A, Botella R, Bonanad C, Rivera R. Enfermedad renal y psoriasis. Una nueva comorbilidad? *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107(10):823-9.

Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, Heffernan M, Miller B, Hamlin R, Lim L, Zhong J, Hoffman R, Okun MM. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):598-606.

Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, Reich K, Amato D, Ball SG, Braun DK, Cameron GS, Erickson J, Konrad RJ, Muram TM, Nickoloff BJ, Osuntokun OO, Secrest RJ, Zhao F, Mallbris L, Leonardi CL. Phase 3 Trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):345-56.

Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, Papp KA, Sofen H, Puig L, Foley P, Ohtsuki M, Flack M, Geng Z, Gu Y, Valdes JM, Thompson EH, Bachelez H. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomized, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Aug 25; 392(10148):650-61.

Gottlieb A, Merola JF. Psoriatic arthritis for dermatologists. *J Dermatol Treat*. 2019 Apr 24:1-18.

Griffin JR. Microscopic findings. In: Menter MA, Ryan C. *Psoriasis*. 2nd. ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p.11-6.

Grip A. Tratamento sistêmico classico-ciclosporina. In: Romiti R. *Compêndio de psoríase*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. p.241-7.

Gupta MA, Simpson FC, Gupta AK. Psoriasis and sleep disorders: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2016 Oct; 29:63-75.

Hägg D, Eriksson M, Sundström A, Schmitt-Egenolf M. The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *Plos One*. 2013; 8(5):1-6.

Hägg D, Sundström A, Eriksson M, Schmitt-Egenolf M. Severity of Psoriasis Differs Between Men and Women: A Study of the Clinical Outcome Measure Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in 5438 Swedish Register Patients. *Am J Clin Dermatol*. 2017 Aug; 18(4):583-90.

Haugh I, Ryan C. Inverse psoriasis and genital disease. In: Menter MA, Ryan C. *Psoriasis*. 2nd. ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 75-8.

Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *Int J Exp Path*. 2009; 90:232-48.

Helliwell PS, Ruderman EM. Natural history, prognosis, and socioeconomic aspects of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov; 41(4):581-91.

- Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR. Interleukin-17 inhibition:role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Dermatol Treat.*2018 Feb; 29(1):13-8.
- Hsu DY, Gniadecki R. Patient Adherence to Biologic Agents in Psoriasis. *Dermatology.*2016;232(3):326-33
- Jinesh S. Pharmaceutical aspects of anti-inflammatory TNF-blocking drugs.*Inflammopharmacol.*2015 Jun; 23(2-3):71-7.
- Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:824-37.
- Kauffman CL, Aria N, Toichi E, McCormick TS, Cooper KD, Gottlieb AB, Everitt DE, Frederick B, Zhu Y, Graham MA, Pendley CE, Mascelli MA. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis.*J Invest Dermatol.* 2004;123(6):1037-44.
- Kaufman BP, Alexis AF. Psoriasis in Skin of Color:Insights into the Epidemiology, Clinical Presentation, Genetics, Quality-of-Life Impact, and Treatment of Psoriasis in Non-White Racial/Ethnic Groups. *Am J Clin Dermatol.*2018 Jun;19(3):405-423.
- Kavanaugh A, Boyd T. Genetics, immunology, and pathogenesis.In:: Menter MA, Ryan C. *Psoriasis*. 2nd. ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p.133-41.
- Kerdel FA. Update on TNF Inhibitors. *Semin Cutan Med Surg.* 2016 Jun;35 (4Suppl 4):S67-70.
- Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Psoriasis. In:Bolognia JL, et al. *Dermatology*. 2nd ed. Spain:Elsevier; 2008:115-35.
- Kim BR, Yang S, Doh EJ, Choi CW, Youn SW. Risk factors affecting adverse effects of cyclosporine A in a real-world psoriasis treatment.*Ann Dermatol* 2018;30(2):143-9.
- Kim J, Krueger JG. Immunology.In:Menter MA, Ryan C. *Psoriasis*. 2nded. Boca Raton: CRC Press; 2017. p.31-7.
- Kivelevitch D, Mansouri B, Menter MA. Palmoplantar psoriasis.In:Menter MA, Ryan C. *Psoriasis*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p.55-69
- Krakowski P, Gerkowicz A, Pietrzak A, Krasowska D, Jurkiewicz A, Gorzelak M, Schwartz RA. Psoriatic arthritis-new perspectives.*Arch Med Sci.* 2019 May;15(3):580-9.

Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tying S, Salko T, Hampele I, Notter M, Karpov A, Helou S, Papavassilis C. Secukinumab in plaque psoriasis-results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326-38.

Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011 May;64(5):936-49.

Lee EJ, Han KD, Han JH, Lee JH. Smoking and risk of psoriasis: a nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Sep; 77(3):573-5.

Leonardi C, Maari C, Philipp S, Goldblum O, Zhang L, Burkhardt N, Ball S, Mallbris L, Gonzalez P, Fernández-Peñas P, Puig L. Maintenance of skin clearance with ixekizumab treatment of psoriasis:Three-year results from the UNCOVER-3 study. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Nov; 79:824-30.

Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, Israeli E, Fraser GM, Dotan I, Chowers Y, Confino-Cohen R, Weiss B. Infliximab-related infusion reactions:systematic review. *J Crohns Colitis*.2015 Sep; 9(9):806-15.

Lockwood SJ, Prens LM, Kimball AB. Adverse reactions to biologics in psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. 2018; 53:1-14.

López-Ferrer A, Laiz A, Puig L.The safety of ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opinion on Drug Safety*.2017;16(6):733-42.

Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17 A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul; 71(1):141-50.

Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2015; 38(1):11-27.

Mahiques-Santos L, Soriano-Navarro CJ, Perez-Pastor G, Tomas-Cabedo G, Pitarch-Bort G, Valcuende-Cavero F. Psoriasis and ischemic coronary artery disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2015 Mar; 106(2):112-6.

Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, van Tubergen A, Shaughnessy L, Simpson J, Teil M, Helmer E , Wang M, Chakravarty EF. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:228–233.

Markham A. Guselkumab:First Global Approval. *Drugs*. 2017; 77(13):1487-92.

Marques SA. Instrumentos de avaliação de gravidade da psoríase. In: Maia CPA, Takahashi MDF, Romiti R, coordenadores. *Consenso brasileiro de psoríase 2012: guias de avaliação e tratamento*. 2. ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2012. p.23-6.

Martins GA, Chaul A, Gonçalves HS, Ramos AMC. Tratamento tópico. In: Maia CPA, Takahashi MDF, Romiti R, coordenadores. *Consenso brasileiro de psoríase 2012: guias de avaliação e tratamento*. 2. ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2012. p.51-7

Martins GA, Galvão LO. Ustekinumabe. In: Romiti R. *Compêndio de psoríase*. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. p.301-7.

Mathew A, Pandey M, Murthy NS. Survival analysis: caveats and pitfalls. *Eur J Surg Oncol*. 1999 Jun; 25(3):321-9.

Maul JT, Navarini AA, Sommer R, Anzengruber F, Sorbe C, Mrowietz U, Drach M, Blome C, Boehncke WH, Thaci D, Reich K, von Kiedrowski R, Körber A, Yawalkar N, Mainetti C, Laffitte E, Streit M, Rustenbach S, Conrad C, Borradori L, Gilliet M, Cozzio A, Itin P, Häusermann P, French LE, Radtke MA, Augustin M. Gender and age significantly determine patient needs and treatment goals in psoriasis – a lesson for practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Apr; 33(4):700-8.

Megna M, Balato A, Raimondo A, Balato N. Guselkumab for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(4):459-68.

Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B phototherapy for psoriasis: review of practical guidelines. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Apr; 17(2), 125-33.

Menegon DB, Pereira AG, Camerin AC, Cestari T. Psoriasis and comorbidities in a southern Brazilian population: a case-control study. *Int J Dermatol*. 2014 Nov; 53(11):518-25.

Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009 Sep; 61(3):451-85.

Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, Fakharzadeh S, Goyal K, Calabro S, Langholff W, Chavers S, Naessens D, Sermon J, Krueger GG. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JEADV*. 2016 Jul; 30(7):1148-58.

Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, Armstrong AW, Connor C, Cordoro KM, Davis DMR, Elewski BE, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Kavanaugh A, Kiselica M, Korman NJ, Kroshinsky D, Lebwohl M, Leonardi CL, Lichten J, Lim HW, Mehta NN, Paller AS, Parra SL, Pathy AL, Rupani RN, Siegel M, Wong EB, Wu JJ, Hariharan V, Elmets CA. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr; 80(4):1029-72.

Menting SP, Dekker PM, Limpens J, Hooft L, Spuls PI. Methotrexate Dosing Regimen for Plaque-type Psoriasis: A Systematic Review of the Use of Test-dose, Start-dose, Dosing Scheme, Dose Adjustments, Maximum Dose and Folic Acid Supplementation. *Acta Derm Venereol*. 2016 Jan; 96(1): 23–8.

Miot LDB, Miot HA. Índices de gravidade da psoríase. In: Romiti R. *Compêndio de psoríase*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. p.181-90

Murdaca G, Spanò F, Contatore M, Guastalla A, Penza E, Magnani O, Puppo F. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Jan; 15(1):43-52.

Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009 Jul; 361(5):496-509.

No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2018 Aug; 29(5):460-6.

Oliveira M de, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015 Jan-Feb; 90(1):9-20.

Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJD. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol*. 2010 May; 162(5):952-63.

Osmanovic A, Gillstedt M, Wennberg AM, Larkö O. The Risk of Skin Cancer in Psoriasis Patients treated with UVB therapy. *Acta Derm Venereol*. 2014 Jul; 94(4):425-30.

Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, Rice KC, Trivedi M, Iles J, Collier DH, Kricorian G, Langley RG. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Feb; 74(2):280-7.

Pillon F, Buxeraud J. Les traitements systémiques du psoriasis. *Actualit Pharm*. 2015 Sep; 54(548):26-32.

Prinz JC, Puig L, Girolomoni G. Treatment of psoriasis with etanercept: the typical patient profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Jul;30(7):1092-9.

Raaby L, Zachariae C, Østensen M, Heickendorff L, Thielens P, Grønbæk H, Skov L, Kyvsgaard N, Madsen JT, Heidenheim M, Funding AT, Strauss G, Lindberg R, Iversen L. Methotrexate use and Monitoring in Patients with Psoriasis: A Consensus Report based on a Danish Expert Meeting. *Acta Derm Venereol* 2017 Apr 6;97(4):426-32.

Raho G, Koleva DM, Garattini L, Naldi L. The Burden of Moderate to Severe Psoriasis. *Pharmacoeconomics* 2012 Nov 1;30(11):1005-13.

Reddy SP, Martires K, Wu JJ. The risk of melanoma and hematologic cancers in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016 Apr;76 (4):639-47.

Rich P, Manhart R. Nail psoriasis. In: Menter MA, Ryan C. *Psoriasis*. 2ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p.79-88.

Riveros BS, Ziegelmann PK, Correr CJ. Cost-Effectiveness of Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: A Brazilian Public Health Service Perspective. *Value Health Reg Issues*. 2014; 5:65–72.

Roberson ED, Bowcock AM. Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends Genet*. 2010 Sep; 26(9):415-23.

Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016 Jan 7; 7:e135.

Roden AC, Camus P. Iatrogenic pulmonary lesions. *Semin Diagn Pathol*. 2018 Jul; 35(4):260-71.

Rodríguez-Jiménez P, Mir-Viladrich I, Chicharro P, Solano-López G, López-Longo FJ, Taxonera C, Sánchez-Martínez P, Martínez-Lacasa X, García-Gasalla M, Dorca J, Arias-Guillén M, García-García JM, Dauden E. Prevention and treatment of tuberculosis infection in candidates for biologic therapy: a multidisciplinary consensus statement adapted to the dermatology patient. *Actas Dermosifiliogr*. 2018 Sep; 109(7):584-601.

Rogalski C. Calcipotriol/betamethasone for the treatment of psoriasis: efficacy, safety, and patient acceptability. *Psoriasis (Auckl)*. 2015 Jun; (8):97-107.

Romiti R. Imunobiológicos-Introdução. In: Romiti R. *Compêndio de psoríase*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013a. p.251-2

Romiti R. Imunobiológicos-classificação. In: Romiti R. *Compêndio de psoríase*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013b. p.253-4

Romiti R, Maragno L. Dermatoses eritematoescamosas. In: Belda Junior W, Di Chiacchio N, Criado PR. *Tratado de dermatologia*. 2nded. São Paulo: Atheneu; 2014. p.145-70

Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil-a geographical survey. *Int J Dermatol*. 2017a Aug;56(8):e167-e8.

Romiti R. Plaque-type psoriasis: chronic plaque, guttate, and erythrodermic phenotypes. In: Menter MA, Ryan C. *Psoriasis*. 2. ed. Boca Raton: CRC Press; 2017b. p.45-53.

Romiti R. Biológicos na psoríase. In: Belda W, Di Chiacchio N, Criado PR. *Biológicos na dermatologia*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2017c. p.13-29

Ruiz-Villaverde R, Galán-Gutierrez M, Barabash-Neila R, Rodriguez-Fernandez-Freire L, Conejo-Mir J. Efficacy and cost of etanercept in long-term psoriasis: Rational use in clinical practice. *J Dermatol Treat*. 2016;27(1):37-42.

Saeki H, Nakagawa H, Ishii T, Morisaki Y, Aoki T, Berclaz PY, Heffernan M. Efficacy and safety of open-label ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis. *J Eur Acad Venereol*. 2015 Jun; 29(6):1148-55.

Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol*. 2017 Jul; 177(1):47-62.

Sbidian E, Maza A, Montaudié H, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maître M, Misery L, Richard MA, Paul C, Ortonne JP, Bachelez H. Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 May; 25 Suppl 2:28-33

Seale L, Cardwell LA, Feldman SR. Adherence to biologics in patients with psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Feb; 14(2):155-61.

Sehgal VN, Verma P, Khurana A. Anthralin dithranol in dermatology. *Int J Dermatol*. 2014 Oct; 53(10):449-60.

Sekhon S, Jeon C, Nakamura M, Afifi L, Yan D, Wu JJ, Liao W, Bhutani T. Review of the mechanism of action of coal tar in psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2018 May; 29(3):230-2.

Shalom G, Cohen AD, Ziv M, Eran CB, Feldhamer I, Freud T, Berman E, Oren S, Hodak E, Pavlovsky L. Biologic drug survival in Israeli psoriasis patients.*J Am Acad Dermatol*. 2017 Apr; 76(4):662-9.

Shetty A, Cho W, Alazawi W, Syn WK. Methotrexate hepatotoxicity and the impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease.*Am J Med Sci*. 2017 Aug;354(2):172-81.

Sichletidis L, Settas L, Spyrtatos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis.*Int J Tuberc LungDis*. 2006 Oct;10(10):1127-32.

Skieveren J, Philipsen P, Therning G. Patients with psoriasis have insufficient knowledge of their risk of atherothrombotic disease and metabolic syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Aug; 40(6):600-4.

Souza CF, Suarez OM, Silva TF, Gorenstein AC, Quintella LP, Avelleira JC. Ulcerations due to methotrexate toxicity in a psoriasis patient.*An Bras Dermatol*.2016 May-Jun; 91(3):375-7.

Sociedade Brasileira de Dermatologia. *Consenso brasileiro de psoríase 2012: guias de avaliação e tratamento*. Coordenação de Cláudia Pires Amaral Maia, Maria Denise F. Takahashi, Ricardo Romiti. 2. ed.Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2012. Psoríase: consenso e algoritmo de tratamento. p.9-20.

Soleymani T, Vassantachart JM, Wu JJ. Comparison of guidelines for the use of cyclosporine for psoriasis:a critical appraisal and comprehensive review. *J Drugs Dermatol*.2016 Mar; 15(3):293-301.

Stein Gold LF.Topical therapies for psoriasis: improving management strategies and patient adherence.*Semin in Cutan Med and Surg*. 2016 Mar; 35(2 Suppl 2):S36–44.

Strober BE. Methotrexate-Induced liver toxicity.*JAMA Dermatol* 2014a Aug;150(8):862-3.

Strober BE. Metotrexate and cyclosporine in psoriasis revisited. *Semin Cutan Med Surg* 2014b Mar; 33(2 Suppl 2):S27-30.

Strober BE, Wald JM. Current biologic therapies (including IL-17) and monitoring guidelines.In: Menter MA, Ryan C. *Psoriasis*. 2nded. Boca Raton: CRC Press; 2017. p.233-9.

Sudoł-Szopińska I, Matuszewska G, Kwiatkowska B, Pracoń G. Diagnostic imaging of psoriatic arthritis. Part I: etiopathogenesis, classification and radiographic features. *J Ultrason*. 2016 Mar; 16(64):65-77.

Takahashi MD, Castro LG, Romiti R. Infliximab, as sole or combined therapy, induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis. *Br J Dermatol*. 2007 Oct; 157(4):828-31.

Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, Ziv M, Pinter A, Hugot S, You R, Milutinovic M. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Sep; 73(3):400-9.

Titton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R, Rezende LS, Pinheiro GC, Santos JL, Miranda JR, Carvalho JF, Bertolo MB, Freire M, Scheinberg MA, Skare TL, Fernandes V, Bianchi W, Laurindo IM. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol*. 2011 Mar-Apr; 51(2):145-60.

Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, Pallot-Prades B, Pouplin S, Sacchi A, Chichemanian RM, Bretagne S, Emilie D, Lemann M, Lortholary O, Mariette X. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective french research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul; 60(7):1884-94.

Tung JP, Maibach HI. The practical use of methotrexate in psoriasis. *Drugs*. 1990 Nov; 40(5):697-712.

van Velsen SG, Haeck IM, Bruijnzeel-Koomen CA. Percutaneous absorption of potent topical corticosteroids in patients with severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63:911-3.

Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007; 25:563-7.

Vilarrasa E, Notario J, Bordas X, López-Ferrer A, Gich IJ, Puig L. ORBIT (Outcome and Retention Rate of Biologic Treatments for Psoriasis): a retrospective observational study on biologic drug survival in daily practice. *J Am Acad Dermatol* 2016 Jun; 74(6):1066-72.

Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ*. 2013 Oct 15; 347:f5961

Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, Lunt M, McElhone K, Ormerod AD, Owen CM, Reynolds NJ, Griffiths CEM. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2015 Nov; 135(11):2632-40.

West J, Ogston S, Foerster J. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. *PLoS One*. 2016 May; 11(5):1-14.

Wong T, Hsu L, Liao W. Phototherapy in psoriasis: a review of mechanisms of action. *J Cutan Med Surg*. 2013 Jan-Feb; 17(1):6-12.

Yan R, Jiang S, Wu Y, Gao XH, Chen HD. Topical calcipotriol / bethamethasone dipropionate for psoriasis vulgaris: a systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016 Mar-Apr; 82(2):135-44.

Yang EJ, Sanchez IM, Beck K, Sekhon S, Wu JJ, Bhutani T. Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Apr; 11(4):333-44.

Yiu ZZ, Warren RB. Guselkumab for psoriasis: a critical appraisal of phase III studies. *Immunotherapy*. 2018 Jan; 10(1):67-75.

Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 2017 Aug; 44(8):863-72.

Zhu TH, Nakamura M, Farahnik B, Abrouk M, Singh RK, Lee KM, Hulse S, Koo J, Bhutani T, Liao W. The Patient's Guide to Psoriasis Treatment. Part 4: Goeckerman Therapy. *Dermatol Ther*. 2016 Sep; 6(3):333-9.