

Portaria nº

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições, e Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a Psoríase no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos e do Departamento de Atenção Especializada da Secretaria de Atenção à Saúde, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Psoríase.

Parágrafo único. O Protocolo, objeto desta Portaria, contém o conceito geral da psoríase, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

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

Art. 3º Os gestores estaduais e municipais do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

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

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

PSORÍASE

1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed foram utilizados os termos "Psoriasis"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] em 05 de setembro de 2011. Esta busca foi restrita para estudos em humanos e meta-análises, resultando em 26 artigos. Os estudos identificados nestas buscas foram avaliados individualmente, tendo sido selecionados para inclusão no Protocolo aqueles com medicamentos disponíveis no país e com desfechos clínicos de eficácia e segurança, excluindo desfechos laboratoriais/intermediários. Desses, foram selecionados 14 artigos. As exclusões foram devidas a um artigo em alemão, dois artigos que tratavam de outras dermatoses que não psoríase e um estudo que avaliou a capsaicina, medicamento não abordado neste Protocolo por não ser indicado no tratamento de psoríase, sendo utilizado para tratamento de prurido, e outros 2 que avaliaram terapêuticas não disponíveis no Brasil. Foi também realizada a mesma busca, porém tendo como limite somente estudos do tipo ensaio clínico randomizado e publicados nos últimos 2 anos, período não compreendido pelas meta-análises selecionadas, resultando em 56 estudos. Desses foram excluídos 32 artigos: 21 por procedimentos, fármacos ou apresentações não disponíveis no Brasil, 6 por técnicas ou tratamentos alternativos (como fototerapia domiciliar e tazaroteno, um retinóide tópico), 2 por contemplarem doenças outras que não psoríase e 3 por apresentarem desfechos não objetivos ou histopatológicos. Foram analisados 21 estudos.

Na biblioteca Cochrane foi realizada busca com a palavra "Psoriasis" sendo identificadas 72 revisões sistemáticas. Destas duas foram incluídas por serem consideradas relevantes.

Foram ainda incluídos outros artigos não indexados de conhecimento dos autores, diretrizes nacionais e internacionais de tratamento e capítulos de livros texto relacionados ao tema. Além disso, todos os artigos incluídos tiveram as suas referências revisadas para identificação de outros estudos relevantes sobre o tema.

2 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica, não contagiosa, que afeta a pele, as unhas e ocasionalmente as articulações. Costuma ter um curso recidivante e apresentação clínica variável. Afeta cerca de 2% da população mundial (1, 2). No Brasil os dados disponíveis são do censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia em que o diagnóstico de psoríase foi ve-

rificado em 1.349 pacientes de um total de 54.519 pessoas que consultaram dermatologistas em centros público e privados totalizando 2,5% dessa amostra. Pode ser incapacitante tanto pelas lesões cutâneas - fator importante de dificuldade de inserção social - quanto pela presença da forma articular que configura a artrite psoriásica (3, 4). A psoríase tem sido classificada como doença autoimune, embora sua fisiopatologia não esteja completamente esclarecida. O papel de mecanismos imunes é documentado pela presença de linfócitos T ativadas e macrófagos e pela boa resposta a terapias imunossupressoras. A presença de mediadores inflamatórios também foi observada: citocinas, fator de necrose tumoral alfa, interferon gama, endotelina-1, eicosanoides, entre outros (5).

Há uma série de comorbidades associadas à psoríase, entre elas alcoolismo, depressão, obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial, síndrome plurimetabólica, colite e artrite reumatoide (6-9). Pacientes com psoríase extensa têm mais comorbidades e recebem em média mais medicamentos do que pacientes internados por outras causas (10). Há estudos que relatam aumento de mortalidade por doença cardiovascular em pacientes com psoríase (11, 12). Estes dados indiretos sugerem que a psoríase não está limitada à pele e que por ser uma doença crônica imuno-mediada, o aumento na morbimortalidade associado à doença possa ser explicado por um mecanismo inflamatório multissistêmico (13).

A predisposição genética é um fator importante na psoríase. A herança é poligênica com risco de cerca de 10 vezes maior para familiares de primeiro grau. Os marcadores identificados até o momento estão associados aos antígenos leucocitários HLA Cw6, B13, Bw57, DR7 e B27. No entanto, muitos outros genes e polimorfismos têm sido estudados (14, 15). A psoríase leva ao aumento na morbidade, influenciando negativamente a qualidade de vida dos pacientes afetados e ocasionando significativo impacto sócio-econômico para o sistema de saúde. (16)

A psoríase caracteriza-se pelo surgimento de placas eritemato-escamosas, com bordas bem delimitadas e de dimensões variáveis. As escamas são branco-prateadas, secas, aderidas e deixam pontilhado sanguinolento ao serem removidas (17). As lesões na forma vulgar em placas localizam-se preferencialmente nas superfícies extensoras dos joelhos, cotovelos, no couro cabeludo e região lombossacra, com distribuição simétrica. Entretanto, todo o tegumento pode ser acometido (18). A psoríase pode ocorrer em qualquer idade. Geralmente inicia entre a terceira e quarta décadas de vida (2, 3, 19), mas alguns estudos descrevem ocorrência bimodal com picos até os 20 anos e após os 50 anos (20). A distribuição entre os gêneros é semelhante (19, 21).

As formas clínicas da psoríase têm características peculiares, mas podem ser sobrepostas e estar ou não associadas à artrite psoriásica (21):

- crônica em placas (ou vulgar)
- em gotas (gutatta)
- pustulosa (subdividida em difusa de Von Zumbusch, pustulo-palmoplantar e acropustulose)
- eritrodérmica
- invertida (flexora)
- ungueal

A apresentação mais frequente é a psoríase crônica em placas (75% a 90% dos casos) e o principal sinal relatado é a descamação (92%) (18, 22). Cerca de 80% dos casos são considerados leves a moderados e melhoram com tratamento tóxico que é eficaz e seguro (23). Os casos considerados graves são 20%-30% e para esses casos a terapêutica sistêmica necessita frequentemente ser empregada. O curso da psoríase é recidivante e os fatores desencadeantes podem ser o clima frio, infecções (estreptococo, HIV), estresse e fármacos (bloqueadores adrenérgicos, antimaláricos, lítio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, sais de ouro, alfainterferona, corticoides sistêmicos e anti-inflamatórios não esteroides) (24).

A artrite psoriásica é uma artropatia inflamatória com padrão proliferativo, que geralmente se apresenta com fotorreumatismo negativo e acompanha a psoríase cutânea (25). Sua prevalência na população americana varia de 0,1% a 0,25%. Entre 20%-30% dos pacientes com psoríase irão desenvolver artrite psoriásica, mas não há como prever esses casos (26). Um estudo demonstrou que 84% dos pacientes com artrite psoriásica desenvolvem lesões cutâneas em média 12 anos antes da artrite (27). O tratamento da artrite psoriásica será abordado em protocolo clínico e diretrizes terapêuticas específicos.

Suscetibilidade genética

O padrão de herança da psoríase é poligênica. A probabilidade de desenvolver psoríase é maior em familiares de primeiro grau de pacientes com a doença: o risco é de 20% se um genitor é afetado e de 75% se ambos os genitores são afetados. Se um gêmeo homozigótico é afetado, há um risco de 55% do outro gêmeo também desenvolver psoríase (14, 28). As formas não pustulosas de psoríase têm sido classificadas em dois tipos: a psoríase tipo 1, de início precoce (antes dos 40 anos), com história familiar positiva e associação com HLA Cw6 e HLA-DR7; e a tipo 2, de início tardio (após os 40 anos), com história familiar negativa e sem associação marcante com HLA (20).

O PSORS1 no complexo de histocompatibilidade maior (MHC) do cromossomo 6 (6p21) é o único locus de suscetibilidade à psoríase entre 19 possíveis candidatos que foi confirmado por estudos independentes (15, 28). É importante salientar que alguns genes relacionados à psoríase também se associam a outras doenças autoimunes como artrite reumatoide, colite e diabetes melito (29, 30).

Fisiopatologia

Até a década de 1970 acreditava-se que a doença era causada pelo aumento da proliferação e pela diferenciação alterada dos queratinócitos. A base dessa proposição eram os achados histopatológicos das lesões (31, 32).

Entre os anos 1980 e 1990 foi postulado que as células T ativadas estavam envolvidas de maneira dominante na iniciação e manutenção da psoríase. Essa hipótese foi fundamentada na obser-

vação de respostas positivas a terapias que combatem células T, desenvolvimento da doença em pacientes transplantados com medula de doadores portadores de psoríase e evidências de testes in vitro com transplante de pele em cobaias (5).

Outros mediadores têm sido ligados à psoríase: T-helper-17 e células T regulatórias, macrófagos, células dendríticas (CD), sinal de transdução de queratinócitos, novas citocinas incluindo interleucina (IL) -22, IL 23 e IL20. Esse fato leva a crer que a sua patogênese é formada por estágios, e em cada um deles diferentes tipos de células têm papel dominante. De acordo com esse modelo, o início da doença é similar a uma reação imune, que é composta por três fases: sensibilização, silenciosa e efetora (5). Durante a fase de sensibilização as CD apresentam antígenos que induzem à formação de células Th17 e T1 que futuramente terminarão por causar infiltração da pele. A seguir tem início uma fase silenciosa com duração variável. A partir dessa fase pode ou não se desenvolver a fase efetora que se caracteriza por infiltração cutânea de células imunológicas, ativação de células imunes cutâneas e resposta queratinocítica. Após um tratamento de sucesso, a fase efetora se transpõe a uma fase silenciosa e após um período variável tem início uma nova fase efetora que representa a recidiva clínica (5).

Impacto na qualidade de vida

A psoríase tem importante impacto no prejuízo à qualidade de vida dos pacientes. Há evidência de que o prejuízo físico e mental desses pacientes é comparável ou maior do que o experimentado por pacientes portadores de outras doenças crônicas como câncer, artrite, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias, diabetes melito e depressão (16). Um estudo brasileiro com 115 pacientes portadores de dermatoses crônicas (54 destes com psoríase) verificou que o grupo todo apresenta diagnóstico de estresse, mas o grupo com psoríase utilizou-se mais frequentemente de estratégias de esquiva, fuga e autocontrole quando comparado ao grupo controle com outras dermatoses crônicas (4). O prejuízo na qualidade de vida pode ser importante mesmo em pacientes com áreas pequenas de acometimento (p.ex. palmas e plantas) (33) e o impacto no prejuízo na vida sexual dos pacientes pode chegar a 71% dos casos (34).

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

- L40.0 Psoríase vulgar
- L40.1 Psoríase pustulosa generalizada
- L40.4 Psoríase gutata
- L40.8 Outras formas de psoríase

4 DIAGNÓSTICO

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

O diagnóstico diferencial clínico deve ser realizado com eczemas, micoses, lúpus cutâneo, líquen plano, micose fungoide, parapsoríase em placas, pitiríase rubra pilar, pitiríase rósea, doença de Bowen e sífilis secundária. (35)

No início da formação da placa psoriásica há edema dérmico, ectasia de vasos da papila dérmica e infiltrado perivasculoso composto de células T, células dendríticas, monócitos e macrófagos. Posteriormente, a densidade do infiltrado celular aumenta e células CD8 + e granulócitos neutrofílicos são encontrados na epiderme, formando os microabcessos de Munro, tão característicos da psoríase (36, 37).

Outras alterações importantes são observadas na epiderme: acantose (aumento do número de queratinócitos e espessamento da camada espinhosa), perda da camada granular, paraceratose (disfunção do processo de cornificação que mantém queratinócitos nucleados na camada córnea) e hiperkeratose (espessamento da camada córnea). Ao mesmo tempo, o aumento da quantidade e a dilatação de vasos no derma papilar permitem a maior migração de células imunológicas aos locais afetados mantendo o ciclo da doença ativo (14, 29).

Um método que pode ser utilizado, porém subjetivo, chama-se Avaliação Global pelo Médico (Physician Global Assessment - PGA). Ele permite de forma mais rápida e prática avaliar resultados terapêuticos e graduar a psoríase a cada consulta e no estado basal (38). Cada paciente recebe um escore de 0-6 que corresponde à gravidade das lesões: 6- Psoríase grave; 5- Psoríase moderada a grave; 4- Psoríase moderada; 3- Psoríase leve a moderada; 2- Psoríase leve; 1- Psoríase quase em remissão; 0- Remissão completa.

Em relação à qualidade de vida um importante método de avaliação é o Índice de Qualidade de Vida Dermatológico (DLQI) - instrumento validado para uso no Brasil (apêndice). Trata-se de um questionário de 10 itens que avalia o impacto de doenças dermatológicas na qualidade de vida dos pacientes em relação a atividades de vida diária, lazer, trabalho, estudo, relações pessoais e tratamento. Cada item é pontuado de 0 a 3 e o escore total varia de 0 a 30, sendo melhor a qualidade de vida quanto menor o escore. Uma redução de 5 pontos no escore total tem demonstrado significância clínica como desfecho de uma intervenção.(39)

A avaliação da extensão da psoríase pode ser realizada por meio de um instrumento chamado Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Trata-se de uma estimativa subjetiva calculada pelo avaliador. O corpo é esquematicamente dividido em quatro regiões: membros inferiores, membros superiores, tronco e cabeça. Para cada uma dessas regiões são avaliados três parâmetros: eritema, infiltração e descamação (tabela 1). A pontuação desses fatores é multiplicada pela extensão da doença em cada região e posteriormente também pela porcentagem de superfície corporal que aquela região representa. Ao final os dados de cada região são somados podendo ter resultados de 0 a 72 (grau máximo de doença) (tabela 2). Esse instrumento permite estratificar a gravidade da psoríase em leve a moderada (PASI <12) e grave (PASI ≥12) e tem sido utilizado como desfecho principal de estudos clínicos que avaliam eficácia de tratamentos para psoríase pela comparação dos resultados obtidos antes, durante e após as intervenções (40).

Corticosteroides tópicos não alteram resultados da fototerapia. Há estudos contraditórios em relação ao calcipotriol e uma meta-análise que não mostrou diferença entre fototerapia isolada ou associada ao calcipotriol (50). As combinações de Goeckerman e Ingram associam UVB ao alcatrão mineral ou antralina. Os resultados pareceram favoráveis, mas o difícil manuseio dos produtos, o tempo gasto com as aplicações, as dificuldades de cobrança e heterogeneidade dos resultados, pois os produtos são manipulados, tem tornado esses regimes pouco populares (57). Um estudo avaliou o benefício de derivados do alcatrão em associação com UVB- banda estreita e mostrou melhores resultados com a associação em 12 semanas de tratamento (65).

UVB + tratamentos sistêmicos:

A associação de UVB e metotrexato parece ter bons resultados com redução da dose de metotrexato utilizada, menor número de sessões de fototerapia e assim, menor toxicidade. Os estudos disponíveis são pequenos (26 e 24 pacientes) e abertos o que prejudica a avaliação de eficácia. Num dos estudos houve recaída da psoríase após a retirada do metotrexato. (66, 67). Um recente ECR com 40 pacientes demonstrou benefício da associação na maior rapidez de obtenção do PASI 75. Entretanto houve 27,5% de perdas durante o período de estudo (6 meses) e seguimento pós tratamento (3 meses) (68). Os resultados ainda contraditórios não permitem a recomendação desse esquema terapêutico.

A combinação de UVB e ciclosporina não tem sido estudado amplamente pelo risco de desenvolvimento de câncer cutâneo não-melanoma. O uso em longo prazo não é recomendado. Um estudo avaliou a associação sequencial de ciclosporina e UVB em 30 pacientes com psoríase que receberam tratamento com dose baixa de ciclosporina por quatro semanas e em seguida iniciaram regime de fototerapia. As doses acumuladas de fototerapia foram significativamente menores no grupo da associação (69).

Já a associação de UVB com retinoides é a mais estudada e comprovadamente reduz doses de radiação e doses acumuladas de acitretina. Um ECR comparou UVB- banda larga + acitretina com UVB-banda larga + placebo e os resultados foram remissão em 74% vs 35%, respectivamente (70). Outro ECR duplo-cego multicêntrico comparou UVB-banda larga + placebo vs UVB-banda larga + acitretina em 82 pacientes com psoríase grave. Houve melhora da psoríase em 35% vs 79% dos pacientes, respectivamente (71). A associação com UVB-banda estreita também se mostrou favorável. Deve-se iniciar acitretina 2 semanas antes do início da fototerapia. As doses são 25mg/dia se o peso for \geq 70kg e 10mg/dia se for <70kg (57). A associação UVB-banda estreita e acitretina mostrou-se superior aos tratamentos individuais para psoríase pustulosa palmo-plantar em uma meta-análise que avaliou 23 estudos incluindo 724 pacientes (72).

Pacientes pediátricos (idade até 12 anos):

Metotrexato: Embora seja aprovado pelo FDA apenas para artrite reumatoide juvenil. Dose: 1,0-1,5 mg/kg/sem. Os principais efeitos adversos são hepatotoxicidade, intolerância gástrica e estomatite. Recomenda-se realizar monitorização conforme protocolo para adultos (73,74)

Ciclosporina: Aprovado pelo FDA apenas para tratamento de psoríase em adultos. Indicado para casos refratários a outros tratamentos. Dose 2-5 mg/kg/dia por 3 a 4 meses e depois tentar retirada gradual para evitar rebote.(35) Efeitos adversos: nefrototoxicidade e hipertensão (74). Monitorar conforme protocolo de adultos. Experiência clínica com ciclosporina em crianças para tratamento de dermatoses ou afecções reumatológicas tem demonstrado efeitos adversos e complicações semelhantes aos dos adultos (73).

Acitretina: é recomendado uso intermitente ou associado a PUVA. Dose: 0,5-1mg/kg/dia. Efeitos adversos: fechamento precoce de epífises. Ampla experiência de uso prolongado em doenças da queratinização com segurança. Recomendam-se radiografias de mãos e punhos anuais. Observar anticoncepção em adolescentes e monitorar conforme protocolo de adultos (74).

8.2 PSORÍASE GRAVE

Podem ser utilizados tratamentos em regimes de fototerapia, como descritos anteriormente, em particular para casos moderados. Os casos considerados graves correspondem a 20%-30% do total dos pacientes portadores de psoríase. Para o tratamento desses pacientes são utilizados os fármacos de uso sistêmico abordados nesse Protocolo. Os fármacos classicamente utilizados no tratamento sistêmico da psoríase grave são metotrexato (MTX), acitretina e ciclosporina.

Um estudo aventou a possibilidade de uso de azitromicina devido à concomitante infecção estreptocócica subclínica com resultados promissores. Porém, mais estudos são necessários para inclusão desse tratamento (75).

Na maioria dos estudos os fármacos sistêmicos incluindo os biológicos são comparados a placebo, o que dificulta a interpretação dos resultados e o real benefício adicional de fármacos novos, com menor experiência de uso e altos custos. Apenas uma meta-análise comparou os fármacos em questão em de 16 ECR duplo-cegos de cada fármaco versus placebo totalizando 9384 pacientes com PASI 75% como desfecho primário. Esta meta-análise mostrou os seguintes resultados para PASI-75 em 8-16 semanas: infliximabe 77%, adalimumabe 64%, etanercepte 100 mg/sem 44%, ciclosporina 33%, etanercepte 50 mg/sem 30% e efalizumabe 24%. O estudo ressalta os bons resultados dos biológicos contra placebo, mas reforça a necessidade de comparações entre fármacos como fundamental para avaliar o real benefício destes medicamentos em psoríase (40).

Outra meta-análise avaliou a eficácia dos tratamentos sistêmicos e fototerapia para psoríase moderada a grave e concluiu que PUVA obteve a maior taxa de boa resposta (73%) seguida de UVB (68%) e ciclosporina (64%), nenhum estudo com metotrexato foi incluído devido a delineamentos inadequados ou má documentação segundo os autores (76)

Tratamento sistêmico:

A acitretina pertence à classe dos fármacos retinoides que são derivados da vitamina A e passaram a ser utilizados para o tratamento da psoríase na década de 1980 (73). O mecanismo de ação não está completamente esclarecido, mas acredita-se que tenha ação na modulação da proliferação epidérmica e da reação inflamatória (40).

O efeito da acitretina sobre a psoríase crônica em placas é modesto e dose-dependente. Há poucos estudos mostrando sua eficácia em monoterapia nesse tipo de psoríase, mas os resultados medidos utilizando o PASI-75 variam de 23%-75%, com doses podendo chegar até 70 mg/dia em 12 semanas (77-79).

A acitretina pode ser utilizada em todos os tipos de psoríase, mas demonstrou melhores resultados na forma pustulosa (redução do PASI-75 de até 84%) e eritrodérmica (80). Por não ser fármaco imunossupressor a acitretina é uma boa opção em pacientes HIV positivos com psoríase moderada a grave (81).

Um artigo avaliou dois estudos similares sobre comparação de altas (50 mg/dia) e baixas (25 mg/dia) doses de acitretina e chegou à conclusão que a menor dose tem eficácia semelhante com 2-3 vezes menos efeitos adversos (alterações laboratoriais, alopecia e rinite) (82).

A associação da acitretina à fototerapia (UVB ou PUVA) permite utilização de menores doses de ambos os tratamentos o que reduz toxicidade e o potencial carcinogênico da fototerapia. O efeito sinérgico está relacionado à redução da camada córnea que permite maior suscetibilidade aos efeitos da fototerapia. É recomendado iniciar acitretina duas semanas antes da primeira sessão de fototerapia (57). Um estudo com 60 pacientes com psoríase grave comparou a eficácia de PUVA monoterapia ou em associação à acitretina e mostrou melhores resultados com a associação (80% vs 96%), entretanto houve 25% de perdas durante o seguimento o que pode comprometer os resultados (83).

Um estudo avaliou o benefício adicional de pioglitazona ao tratamento com acitretina em ECR duplo-cego com 41 pacientes e mostrou uma tendência para superioridade da associação versus acitretina + placebo. Mais estudos são necessários para considerar a recomendação desse esquema de associação. (84).

O metotrexato (MTX) foi introduzido como antipsoriásico em 1958 e foi aprovado pelo FDA em 1972 para o tratamento de psoríase grave recalcitrante. O MTX foi aprovado para uso na psoríase antes que ensaios clínicos randomizados tivessem sido realizados. Assim, há poucos estudos robustos avaliando sua eficácia e segurança e as diretrizes internacionais até pouco tempo apresentavam recomendações de especialistas (73).

O mecanismo de ação exato do MTX não está totalmente esclarecido. Esse fármaco é estruturalmente um análogo do ácido fólico e, dessa forma, inibe competitivamente a enzima dihidrofolato redutase (DHFR), interferindo na síntese do DNA e consequentemente na divisão celular (85). A sua ação na psoríase parece estar baseada na atuação como fármaco imunossupressor do que como agente anti-proliferativo, como se acreditava anteriormente.

Há três ensaios clínicos mais recentes que avaliaram a eficácia do MTX. Heydendaal et al em 2003 compararam a eficácia e segurança do MTX com a ciclosporina num estudo que randomizou 88 pacientes. A eficácia foi medida utilizando o PASI-75 em 16 semanas de seguimento e não apresentou diferença significativa entre os grupos (60% e 71%, respectivamente). Entretanto um número maior de pacientes (12/44) necessitou suspender o tratamento por efeitos adversos no grupo do MTX (hepatotoxicidade) (86).

Flytstrom et al em 2008 também compararam MTX à ciclosporina em ECR com 84 pacientes e seguimento de 12 semanas. O desfecho primário foi a média de alteração do PASI em relação ao estado basal: 58% para o MTX e 72% para ciclosporina (p=0,0028) (87).

Saurat et al em 2008 realizaram ECR duplo-cego com 250 pacientes comparando eficácia e segurança do MTX (n=110), adalimumabe (n=108) e placebo (n=53). As taxas de melhora calculadas utilizando o PASI-75 em 16 semanas foram de 36%, 80% e 19%, respectivamente com diferença estatisticamente significativa entre todos os grupos, (88) mostrando superioridade do adalimumabe. Entretanto, trata-se de apenas um estudo em que o tempo de seguimento foi curto e a segurança de longo prazo não foi estudada sendo insuficiente para estabelecer a superioridade do adalimumabe. Chama atenção a alta resposta do grupo tratado com placebo que difere de outros estudos (73).

O MTX é recomendado como tratamento sistêmico de primeira linha para a psoríase, embora não haja estudos robustos que sustentem a recomendação. Isso ocorre devido ao uso tradicional do medicamento há mais de 50 anos, com bons resultados clínicos. Quando foi iniciado sua utilização as formas de investigação de evidências eram outras e sua aprovação ocorreu sem grandes ensaios clínicos. Essa situação é singular e se acredita que novos tratamentos devem ser comparados aos tradicionais agora sim com ensaios clínicos controlados e duplocegos para possibilitar sua recomendação.

A ciclosporina é um fármaco altamente eficaz e de rápida ação sobre a psoríase. Foi descoberta em 1970 sendo inicialmente utilizada como imunossupressor em pacientes transplantados. Mostrou os primeiros resultados na psoríase em 1979 (89). O mecanismo de ação baseia-se na indução de imunossupressão pela inibição da enzima calcineurina, que promove a primeira fase de ativação das células T. Dessa forma ocorre inibição de muitas citocinas inflamatórias, como por exemplo, interleucina-2 e interferon-gama (90).

Em 2008 uma meta-análise analisou os principais fármacos utilizados na psoríase moderada a grave em relação à eficácia e tolerabilidade. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) com no mínimo 50 pacientes. A definição de psoríase moderada a grave foi dada por um escore PASI $>$ 7 e o desfecho principal foi eficácia com redução de 75% no escore PASI (PASI-75). Foram analisados 24 ECR totalizando 9384 pacientes. Desses, 9 estudos

avaliaram a ciclosporina, comparando-a com placebo (2), com etretinato (2-retinoide substituído pela acitretina), com MTX (1) ou com diferentes doses da própria ciclosporina (4). Os resultados são heterogêneos, mas indicam importante benefício com a ciclosporina na dose de 1,25 a 3 mg/kg/dia entre 28%-85% no PASI-75 e na dose de 5 mg/kg/dia entre 60%-97,2%. A ciclosporina foi significativamente superior ao placebo, ao MTX e ao etretinato. Quanto aos efeitos adversos a suspensão do tratamento ocorreu em 1,2% dos casos por mês e a ocorrência de efeitos adversos graves em 2,3% dos casos por mês (37). A comparação entre ciclosporina (2,5 mg/kg/dia) e micofenolato mofetil (2 g/dia) foi realizada em um ECR aberto com 54 pacientes e mostrou superioridade para a ciclosporina em 12 semanas (p=0,02) (91).

Em relação aos fármacos biológicos, os estudos disponíveis com os fármacos que possuem registro na ANVISA - infliximabe (92-94), adalimumabe (95-97), etanercepte (98-103) e ustequinimabe (104-107) - comprovam efetividade e segurança apenas contra placebo ou em diferentes regimes do mesmo fármaco na maioria dos casos e em períodos de seguimento curtos incompatíveis com a natureza crônica da doença em questão. Há seguimentos mais prolongados com perda do cegamento e da comparação. Uma meta-análise comparou desfecho de qualidade de vida para uso de biológicos e os melhores resultados foram com infliximabe e adalimumabe (108). Outra questão importante é a falta de evidências que demonstrem a superioridade desses fármacos sobre os tratamentos sistêmicos convencionais e também entre os fármacos biológicos utilizados para psoríase moderada a grave. Considerando a ausência de períodos de seguimento suficientes que garantam a segurança em longo prazo, dos altos custos dos fármacos biológicos, além dos efeitos adversos descritos nos estudos, considera-se prematura a inclusão desses fármacos na lista de medicamentos para tratamentos rotineiros de psoríase fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (109).

Em resumo, para fins de tratamento, a psoríase pode ser dividida em leve ou moderada (\leq 19% da superfície corporal ou PASI $<$ 12) e grave (\geq 20% da superfície corporal acometida ou PASI \geq 12). No primeiro caso o tratamento se inicia com emolientes (a base de ureia, lactato de amônia, glicerina) associados a corticoides (dexametasona em regiões de pele fina e clobetasol nas demais regiões). Se houver boa resposta terapêutica pode-se fazer regressão do corticoide (ex. uso apenas nos finais de semana) e manutenção com emolientes, pomada de alcatrão ou ácido salicílico. Caso não ocorra melhora do quadro pode-se associar calcipotriol. Se ainda assim não houver melhora clínica deve-se considerar fototerapia ou tratamentos sistêmicos. Nos pacientes com psoríase grave deve-se utilizar tratamento tópico (incluindo emolientes) associado a outras terapêuticas. Inicialmente deve-se avaliar se está disponível fototerapia. Se sim, iniciar UVB-banda estreita ou PUVA. Se a resposta for adequada, manter tratamento e reavaliar periodicamente. Se não houver melhora do quadro recomenda-se iniciar tratamento sistêmico. A primeira linha é o metotrexato, a segunda linha é a acitretina (pode ser primeira linha no caso de psoríase pustulosa, recomendando-se assim o MTX como segunda linha). Esses fármacos podem ser utilizados isolados ou associados à fototerapia. Caso não ocorra melhora utilizar a ciclosporina que é a terceira linha terapêutica. A ciclosporina não deve ser usada em associação com fototerapia. Deve-se lembrar também de considerar o rodízio de tratamentos com o objetivo de minimizar efeitos adversos e doses acumuladas. Os tratamentos são utilizados durante o tempo recomendado no protocolo, ou até doses máximas recomendadas, ou efeitos adversos que precipitem sua suspensão, ou remissão da doença. Como a psoríase é uma doença crônica com recidivas e remissões, os tratamentos devem ser alternados com vistas a reduzir efeitos adversos.

8.3 FÁRMACOS

Ácido salicílico: pomada 5%

Alcatrão mineral: pomada 1%

Clobetasol: creme 0,05%

Clobetasol solução capilar 0,05%

Dexametasona: creme 0,1%

Calcipotriol: pomada 0,005%.

Acitretina: cápsulas de 10 e 25 mg

Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg

Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral 100mg/ml fr de 50ml

8.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Como medida geral creme hidratante (como ureia 5-20% e lactato e amônia 10%, por exemplo) devem ser utilizados. Deve-se aplicar nas lesões 1x ao dia.

Corticoides tópicos: (clobetasol 0,05% creme e solução capilar e dexametasona 0,1% creme): Podem ser utilizados 1-3x/dia por períodos inferiores a 30 dias e 2 vezes por semana na fase de manutenção. O tratamento poderá ser oclusivo nas lesões cutâneas com filme de polietileno caso as lesões sejam hipercheratóticas ou xeróticas, para aumentar a penetração do fármaco. A dose máxima semanal não deve ser maior que 50 g.

Calcipotriol pomada: deve ser utilizado 2x/dia no início do tratamento podendo ser reduzido para 1x/dia na fase de manutenção. A dose semanal não deve exceder 100 g.

Ácido salicílico 5% pomada: Aplicar nas lesões hipercheratóticas 1x ao dia.

Alcatrão mineral 1% em pomada: Deve ser utilizado diariamente nas lesões de psoríase.

UVB: na tabela abaixo são demonstradas os esquemas de dose e cronograma de aplicação das sessões 2-3/semana.

Tabela 3: Esquema de dose e cronograma para UVB-banda larga, tratamento de 2-3x/semana (57)

Fototipo*	Dose UVB inicial (mJ/cm ²)	Incremento da dose a cada sessão (mJ/cm ²)
I	20	5
II	25	10
III	30	15
IV	40	20
V	50	25
VI	60	30
Dose eritematosa mínima (DEM)		
Primeira sessão	50% da DEM	
Sessões 1-10	Aumento de 25% da DEM inicial	
Sessões 11-20	Aumento de 10% da DEM inicial	
Sessões > 21	De acordo com o dermatologista	
Se houver perda de sessões		
4-7 dias	Manter a dose	
1-2 semanas	Reduzir a dose em 50%	
2-3 semanas	Reduzir a dose em 75%	
3-4 semanas	Reiniciar	

* Fototipo de Fitzpatrick: graduação da cor da pele e reatividade a exposição solar desde muito clara até pele negra

Tabela 4: Esquema de dose e cronograma para UVB- banda estreita, tratamento de 2-3/semana (57)

Fototipo*	Dose UVB inicial (mJ/cm ²)	Incremento da dose a cada sessão (mJ/cm ²)	Dose máxima
I	130	15	2000
II	220	25	2000
III	260	40	3000
IV	330	45	3000
V	350	60	5000
VI	400	65	5000
Dose eritematosa mínima (DEM)			
Primeira sessão	50% da DEM		
Sessões 1-20	Aumento de 10% da DEM		
Sessões > 21	De acordo com o dermatologista		
Se houver perda de sessões			
4-7 dias	Manter a dose		
1-2 semanas	Reduzir 25%		
2-3 semanas	Reduzir 50% ou reiniciar		
3-4 semanas	Reiniciar		
Manutenção do tratamento após 95% de melhora			
Semanal	4 semanas	Manter a dose	
Quinzenal	4 semanas	Reduzir em 25%	
Mensal	A critério médico	50% da dose máxima	

* Fototipo de Fitzpatrick: graduação da cor da pele e reatividade a exposição solar desde muito clara até pele negra

PUVA: o 8-MOP oral deve ser administrado 1 h e 30 min antes da sessão de fototerapia. Recomenda-se evitar alimentação 1 h antes e 1 h após a sessão (alimentação diminui e lentifica a absorção do psoraleno). Na fase inicial do tratamento as sessões são realizadas 2-3x/semana com intervalo de 48 h, que permite a melhora do eritema. Os primeiros resultados começam a ser vistos em um mês de tratamento. Geralmente são necessárias 20-25 sessões, que podem ser repetidas na manutenção. O tratamento com psoraleno tópico utiliza 0,1% de 8-MOP em emoliente que deve ser aplicado 30 min antes da sessão. Pode levar até 30 sessões para um resultado ser percebido. O primeiro curso pode ter 30-40 sessões, o mesmo pode ser repetido se necessário.

Tabela 5: Doses de 8-MOP oral para PUVA (0,4-0,6mg/Kg) (57)

Peso do paciente (kg)	Dose (mg)
<30	10
30-65	20
66-91	30
>91	40

Tabela 6: Doses de radiação UVA para PUVA (tratamento 2-3X/semana) (57)

Fototipo	Dose inicial (J/cm ²)	Incrementos (J/cm ²)	Dose máxima (J/cm ²)
I	0,5	0,5	8
II	1,0	0,5	8
III	1,5	1,0	12
IV	2,0	1,0	12
V	2,5	1,5	20
VI	3,0	1,5	20

Acitretina: a dose inicial recomendada é de 25 mg/dia com aumento gradual em 2-4 semanas até dose máxima de 75 mg/dia (0,5-1mg/Kg/dia). O aumento de doses deve levar em consideração a tolerância aos efeitos adversos mucocutâneos. A resposta da acitretina pode levar de 3 a 6 meses para obtenção da melhora máxima (73). Na infância, a dose preconizada é de 0,4 a 0,5 mg/kg/dia com dose diária máxima não ultrapassando 35 mg. A acitretina pode ser associada à fototerapia PUVA, método conhecido como Re-PUVA e também à fototerapia com UVB. Efeitos adversos: fechamento precoce de epí-

fites. Existe ampla experiência de uso pediátrico prolongado em doenças da queratinização com segurança. Recomendam-se radiografias de mãos e punhos anuais. Observar anticoncepção em adolescentes e monitorar conforme protocolo de adultos com teste de gestação mensal (74).

Metotrexato: é administrado por via oral em dose única semanal. Inicialmente é recomendado proceder a uma dose-teste com 2,5-5 mg seguido de coleta de exames após uma semana (ver monitorização). A dose inicial é de 7,5 mg e pode ser aumentada gradualmente até obtenção de resposta clínica ou dose máxima de 30 mg/semana (73). É recomendável a suplementação de ácido fólico como forma de prevenir efeitos adversos, especialmente os gastrointestinais e hematológicos; no entanto, há discordância quanto ao esquema de dose, sendo preconizada 5 mg/semana dois dias após a ingestão do metotrexato (54, 55, 110). Embora o metotrexato seja aprovado pelo FDA apenas para artrite reumatoide juvenil, pode ser utilizado em crianças. Dose: 1,0-1,5 mg/kg/sem. Os principais efeitos adversos são hepatotoxicidade, intolerância gástrica e estomatite. Recomenda-se realizar monitorização conforme protocolo para adultos (73, 74)

Ciclosporina: a dose inicial é de 2,5 mg/kg/dia e pode ser aumentada a cada 2-4 semanas em 0,5 mg/kg até 5 mg/kg/dia. O tempo de tratamento para obtenção da resposta máxima é de 12 a 16 semanas e deve-se evitar períodos prolongados pela toxicidade renal cumulativa. O tempo máximo de tratamento recomendável é de 2 anos pois a partir desse período aumenta o risco de nefrotoxicidade irreversível (54, 55). É recomendado dividir a dose diária em duas tomadas e evitar ingestão de suco de pomelo (grapefruit), pois há aumento da concentração plasmática do fármaco por inibição do citocromo P-450 (73). Quando o paciente entrar em remissão da doença com bom controle com medicamentos tópicos os fármacos sistêmicos devem ser suspensos e apenas reiniciados se houver recidiva. Aprovado pelo FDA apenas para tratamento de psoríase em adultos, a ciclosporina pode ser utilizada para casos pediátricos refratários a outros tratamentos na dose 2-5 mg/kg/dia por 3 a 4 meses e depois tentar retirada gradual para evitar rebote.(35) Efeitos adversos: nefrotoxicidade e hipertensão (74). Monitorar conforme protocolo de adultos. Experiência clínica com ciclosporina em crianças para tratamento de dermatoses ou afeções reumatológicas tem demonstrado efeitos adversos e complicações semelhantes aos dos adultos (73).

8.5 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO
O tratamento deve ser utilizado até que ocorra melhora clínica completa (remissão) ou parcial (PASI 75-90), mas que possa ser mantida com o tratamento tópico. Nessa situação os fármacos sistêmicos devem ser suspensos e apenas reiniciados se ocorrer nova exacerbação de psoríase. Se não há efeitos adversos o mesmo fármaco poderá ser mantido até remissão. Para reiniciar um tratamento sistêmico observa-se resposta prévia, efeitos adversos e uso prolongado de fármacos que possam causar dano cumulativo (MTX e ciclosporina). A ciclosporina deve ser utilizada por até 2 anos em adultos, em crianças não há estudos específicos, mas a utilização de rotina tem demonstrado perfil de segurança similar aos adultos. então recomenda-se seguir a mesma orientação. A acitretina deve ser interrompida se houver hiperlipidemia (triglicerídeos acima de 800 mg/dl) (35, 73)

8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os tratamentos propostos devem ter como objetivo, ao final de 16 semanas (e, na manutenção, a cada oito semanas), uma redução do PASI em 75% (PASI 75) ou, alternativamente, PGA de "clareamento" (escore 0) ou "quase clareamento"(escore 1).

MONITORIZAÇÃO

A monitorização da doença poderá ser realizada ambulatorialmente, mas os pacientes que necessitam fototerapia ou medicamentos sistêmicos devem ser acompanhados em centros de referência. As consultas poderão ter intervalos variáveis dependendo do tipo de tratamento em uso e da necessidade de exames de monitorização necessários em cada caso. É importante uma forma objetiva de medir a melhora da psoríase seja com aplicação do PASI (ideal) quanto com medida da superfície corporal afetada. A psoríase é uma doença crônica, com remissões e recidivas, o que requer um bom vínculo do paciente com a equipe e o rodízio de tratamentos visando minimizar os riscos dos mesmos.

Tratamento Tópico:

Corticoides tópicos (clobetasol, dexametasona): geralmente bem tolerados. Uso prolongado pode levar a atrofia cutânea, como estrias, adelgaçamento da pele e telangiectasias. Alteração na pigmentação e hipertricose foram relatadas. O uso em grandes superfícies pode levar a absorção sistêmica, com resultante hipercortisolismo, especialmente em crianças. Em raros casos de tratamento tópico da psoríase está descrito surgimento da forma pustulosa como rebote na retirada do corticoide.

Calciptriol: irritação local transitória, dermatite facial e dermatite perioral. Deve ser utilizado com cautela na face pelo risco de dermatite de contato irritativa e fotossensibilidade, sempre associado a proteção solar.

Ácido salicílico: irritação local, quando utilizado em superfícies extensas, especialmente em crianças pode ocorrer salicilismo. Alcatrão mineral: irritação local.

Fototerapia:

Psoraleno + UVA (PUVA):

Os efeitos adversos mais comuns são eritema, prurido, xerose, pigmentação irregular e sintomas gastrointestinais como náuseas e vômitos. Tontura e cefaleia são mais raros e geralmente podem ser corrigidos com alteração na dose do psoraleno ou da radiação. Outros efeitos adversos são bolhas, foto-oncólise e melanoniúria. Os efeitos em longo prazo são fotoenvelhecimento, poiquilodermia, lentigos PUVA. É necessária proteção ocular para evitar catarata durante a sessão e no restante do dia (se psoraleno por via oral). O risco de carcinoma espinocelular é dose dependente e torna-se maior se o paciente for submetido ao uso subsequente de ciclosporina (57). O aumento de

risco para melanoma é controverso, estudos europeus não mostraram associação, mas um estudo americano evidenciou aumento de risco em 5 vezes (111). O risco de carcinoma espinocelular é 14 vezes maior nos pacientes tratados com PUVA em altas doses em comparação com baixas doses (112). Pode ocorrer baixo peso ao nascimento. Não foram observadas malformações congênitas. O tratamento tópico tem baixa absorção quando aplicado em pequenas áreas, mas pode ser detectado sistemicamente se grandes extensões de pele forem tratadas.

Cautela deve ser tomada em pacientes previamente expostos a arsênio, radiação ionizante, metotrexato, ciclosporina ou fototipos I e II. Evitar em pacientes com baixa tolerância a calor ou claustrofobia.

UVB- Banda larga: efeitos adversos agudos são eritema, prurido, queimação e sensação de ferroada. Deve ser realizada proteção ocular com óculos recomendados para reduzir o risco de catarata. Pode ocorrer reativação de herpes simples. Os efeitos a longo prazo são decorrentes do fotoenvelhecimento, como rugas, efêlides, melanoses e telangiectasias. Exposição maior que 300 sessões está associada a tumores genitais em homens que não utilizaram proteção local, por isso a mesma é recomendada a todos os pacientes. Além disso, recomenda-se cobrir a face se não há lesões ou utilizar doses mínimas se houver. Uma revisão sistemática concluiu que o risco de carcinogênese cutânea excedente não ultrapassa 2% por ano de tratamento (113).

UVB- Banda estreita: a queimação relacionada com esse método é comparável a que ocorre com a UVB- banda larga. Pode haver ocorrência de bolhas. Entretanto, como a UVB- banda estreita é mais eficaz as doses são menores e a carcinogênese torna-se comparável. Uma revisão de 3867 pacientes tratados com média de 29 sessões (352 pacientes com mais de 100 sessões) não houve associação com carcinoma basocelular, espinocelular ou melanoma (114).

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

Atualmente a fototerapia com UVB-banda estreita é considerada o tratamento de primeira linha em fototerapia para psoríase devido aos bons resultados que apresenta e baixa incidência de efeitos adversos. Após o desenvolvimento da banda estreita, a UVB banda larga entrou em desuso pelo maior risco de carcinogênese.

A fototerapia em qualquer das formas de administração é contra-indicada em casos de xeroderma pigmentoso, albinismo e dermatoses fotossensíveis (como lúpus eritematoso sistêmico).

Tratamento sistêmico:

Acitretina:

Na avaliação pré-terapêutica deve-se dosar transferases hepáticas (AST/ALT), fosfatase alcalina, bilirrubinas, gama-GT, colesterol total e frações, triglicerídeos, ureia, creatinina, glicose, hemograma completo e VHS, teste de gestação e exame qualitativo de urina. Em crianças, é obrigatória a avaliação da idade óssea com radiografia de mãos e punhos para avaliar a normalidade da taxa de crescimento uma vez iniciado o tratamento. Havendo disponibilidade, a densitometria óssea deve ser solicitada em adultos com faixa etária de risco para osteoporose.

Na seqüência do tratamento lipídeos devem ser dosados a cada duas semanas nas primeiras 8 semanas e então a cada 6-12 semanas. Hemograma, provas de função renal (creatinina) e hepática (ALT/AST) devem ser monitorados a cada 3 meses.

A alteração laboratorial mais comum com o uso de acitretina é hiperlipidemia. Cerca de 25%-50% dos pacientes apresentam hipertrigliceridemia. O risco para hiperlipidemia é maior em pacientes com obesidade, diabetes e alto consumo de álcool. Pacientes com tratamento prolongado e níveis cronicamente elevados tem maior risco de aterosclerose e podem necessitar terapia medicamentosa para a hiperlipidemia associada à acitretina. Raros casos de pancreatite grave incluindo casos fatais foram relatados.(73) O medicamento deve ser interrompido se triglicerídeos superarem nível sérico de 800 mg/dl mesmo com uso de fibratos pelo risco de pancreatite. Nesses casos os pacientes devem ser tratados de acordo com o Protocolo de dislipidemias.

A acitretina pode causar hepatite medicamentosa. Cerca de 13%-16% dos pacientes apresentam elevação de transferases com uso de acitretina. Sugerem-se para as transferases os mesmos critérios utilizados para o metotrexato (elevações discretas são comuns, se exceder 2x o limite normal aumentar a frequência das dosagens; se exceder 3 x o limite, considerar redução da dose e se exceder 5x o limite normal suspender a acitretina) Pacientes em uso de acitretina não devem doar sangue.

Alterações ósseas podem ocorrer a longo prazo. A monitorização por radiografias deve ser realizada em pacientes que relatarem dor óssea ou redução da mobilidade. Os efeitos adversos com acitretina são reversíveis exceto a hiperostose (55).

Teratogenicidade da acitretina é a principal questão referente à sua segurança, sendo classificado na categoria X (altamente inseguro durante a gestação com o risco suplantando qualquer benefício). As malformações que podem ser causadas são numerosas e incluem cardiovasculares, oculares, auditivas, sistema nervoso central, craniofaciais e esqueléticas, com o risco sendo maior entre a terceira e a sexta semanas de gestação. Embora a meia-vida da acitretina seja de 49 horas, o fármaco tem um metabólito (etretinato) que tem meia-vida de 168 dias, ou seja, pode levar até três anos para que seja completamente eliminado do organismo (73), portanto deve ser evitado em mulheres em idade fértil.

Efeitos adversos: queilite, alopecia, xerose, prurido, fragilidade cutânea, xerofalmia, cegueira noturna, boca seca, paroníquia, parestesias, cefaleia, pseudotumor cerebri (hipertensão intracraniana-mais comum quando associado a tetraciclina), náuseas, dor abdominal, dor articular, mialgias e alterações de provas de função hepática.

- Calcipotriol: o surgimento de efeitos adversos é pequeno, podendo ocorrer irritação local transitória. Podem ocorrer casos de dermatite facial, com aparecimento de coceira, inchaço, dor, ardor ou vermelhidão na pele;

- Acitretina: os efeitos adversos incluem dores musculares, dores nas articulações, dores de cabeça, náuseas, vômitos, secura das mucosas, perda de cabelo, sede não usual, irritação, secura nos olhos, alteração do paladar, sensibilidade aumentada à luz solar, unhas quebradiças, prisão de ventre, diarreia, cansaço, aumento do suor, elevação do colesterol e triglicérides. Os efeitos mais raros incluem cheiro anormal da pele, alergias na pele, inflamação da garganta, inflamação do pâncreas (pancreatite) e inflamação do fígado (hepatite);

- Metotrexato: pode causar problemas gastrointestinais com ou sem sangramento, diminuição no número de glóbulos brancos no sangue, diminuição no número de plaquetas, aumento da sensibilidade da pele aos raios ultravioleta, feridas na boca, inflamação nas gengivas, inflamação na garganta, espinhas, perda do apetite, náusea, palidez, coceira e vômitos. Mais raramente e dependendo da dose utilizada podem ocorrer cansaço associado à formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e problemas graves de pele. Também pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções;

- Ciclosporina: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicérides, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada a temperatura e aumento das mamas.

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

O meu tratamento constará dos seguintes medicamentos:

- Clobetasol
- Calcipotriol
- Acitretina
- Metotrexato
- Ciclosporina

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

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

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

Nota: A fototerapia é compatível com os procedimentos 0303080108 - FOTOTERAPIA (POR SESSAO) e 0303080116 - FOTOTERAPIA COM FOTOSSENSIBILIZAÇÃO (POR SESSAO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

APÊNDICE

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO DE FOTOTERAPIA

Agente	Grau de recomendação	Nível de evidência
UVB- banda larga	C	III
UVB- banda estreita	B	II
UVB + tópicos	B	II
UVB+ sistêmicos tradicionais	B	II
UVB+biológicos	B	II
UVB+PUVA	C	III
Excimer laser	B	II
PUVA tópico	B	II
PUVA oral	A	I
PUVA+ tópicos	A	I
PUVA + sistêmicos	B	II

ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA - DLQI-BRA

Este questionário visa 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?

realmente muito	bastante	um pouco	nada
3	2	1	0

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

realmente muito	bastante	um pouco	nada
3	2	1	0

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

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

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

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

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

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

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

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

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

sim	não	sem relevância
3	0	0

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

bastante	um pouco	nada
2	1	0

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

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

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

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

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

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