

Artigo de Revisão

NORMAS DE BOA PRÁTICA PARA O TRATAMENTO DA PSORÍASE EM PLACAS EM IDADE NÃO PEDIÁTRICA COM BIOLÓGICOS

Gabriela Marques Pinto^{1*}, Paulo Filipe^{2#}

¹Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Lisboa, Portugal; ^{*}Em representação do Colégio de Dermatovenereologia da Ordem dos Médicos

²Professor Doutor de Dermatologia e Venereologia da Clínica Universitária de Dermatologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa / Professor of Dermatology and Venereology of Lisbon University, Lisbon, Portugal; [#]Em representação da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia

RESUMO – A psoríase é uma dermatose inflamatória, que afecta cerca de 2% da população mundial, com envolvimento preferencial cutâneo e articular, mas frequentemente associada a co-morbilidades importantes. Cerca de 20-30% dos doentes têm formas moderadas a graves, não controláveis por tratamentos tópicos. As terapêuticas sistémicas clássicas – PUVAterapia oral, retinóides, ciclosporina e metotrexato – podem induzir toxicidade específica de órgão e uma percentagem considerável de doentes é resistente, intolerante ou tem contra-indicações para as iniciar. É neste contexto que surgem os agentes biológicos, especificamente direccionados aos mecanismos/vias envolvidos na patogénese da psoríase. Nos últimos anos a importância destes agentes como alternativas terapêuticas tem crescido, tendo-se desenvolvido vários estudos desenhados para avaliar a sua eficácia e segurança. Actualmente 4 agentes biológicos estão aprovados pela EMEA (agência europeia do medicamento) para o tratamento da psoríase em placas, três anti-TNF α (adalimumab, etanercept e infliximab) e um anti-IL12/23p40 (ustecinumab). Neste artigo pretende-se actualizar as recomendações anteriormente publicadas (*Trabalhos da SPDV 2010*, 68(1): 47-68), dada a rápida evolução de conhecimentos científicos e de orientações terapêuticas nesta área. Estas Normas devem ser utilizadas criteriosamente, tendo em conta a especificidade de cada doente e de cada situação clínica.

PALAVRAS-CHAVE – Adalimumab; Etanercept; Guidelines; Infliximab; Psoríase; Ustecinumab.

RECOMMENDATIONS FOR HIGH-QUALITY USE OF BIOLOGIC THERAPIES IN ADULTS WITH PLAQUE PSORIASIS

ABSTRACT – Psoriasis is an inflammatory dermatosis, affecting approximately 2% of the population, with predominantly skin and joint involvement but also associated with considerable comorbidities. Approximately 20% to 30% of patients have moderate to severe disease uncontrollable with topical therapy. Traditional systemic therapy – oral PUVA, retinoids, cyclosporin and methotrexate – may induce organ specific toxicity and a significant number of patients are unresponsive, intolerant or have specific contraindications to its use. With the increased understanding of the pathogenesis of psoriasis, multiple biologic agents have been introduced. In the last years there has been an increased utilization of these agents and several studies were designed to evaluate their efficacy and safety. Currently, four biologics have been already approved by EMEA (European Medicines Agency) for the treatment of plaque psoriasis, 3 anti-TNF α (adalimumab, etanercept and infliximab) and one anti-IL12/23p40 (ustecinumab). In the present article we update the prior published guidelines (*Trabalhos da SPDV 2010*, 68(1): 47-68) due to the recent progress in the knowledge and therapeutic options in these area. These recommendations should be used with caution and treatment should be tailored to meet individual patient's needs and each specific clinical situation.

KEY-WORDS – Adalimumab; Etanercept; Guidelines; Infliximab; Psoriasis; Ustekinumab.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Artigo de Revisão

Correspondência:

Dr.ª Gabriela Marques Pinto

Serviço de Dermatologia

Hospital de Curry Cabral

Rua da Beneficência nº8

1069-166 Lisboa

Tel.: +351 217924200

E-mail: gmarquespinto@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma dermatose eritemato-descamativa, que afecta cerca de 2% da população mundial, frequentemente associada a co-morbilidades importantes e que, nas formas mais graves, pode mesmo ter impacto na qualidade de vida similar ou superior ao das doenças neoplásicas e cardíacas^{1,2}. De facto, as condições que no seu conjunto constituem a síndrome metabólica (obesidade, hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e dislipidemia) apresentam forte associação à psoríase, quer pela maior prevalência de factores de risco cardiovasculares nestes doentes, quer pela actividade inflamatória crónica da psoríase³⁻⁶.

Cerca de 20-30% dos doentes com psoríase têm formas moderadas ou graves, não controláveis de modo satisfatório por tratamentos tópicos. As terapêuticas sistémicas clássicas – PUVA terapia oral, retinóides, ciclosporina e metotrexato – podem induzir toxicidade específica de órgão e uma percentagem considerável de doentes são resistentes, intolerantes ou têm contra-indicações para as iniciarem. É neste contexto que surgem os agentes biológicos no tratamento da psoríase, especificamente direccionados aos mecanismos/vias envolvidos na patogénese da doença. Nos últimos anos a importância destes agentes como alternativas terapêuticas tem crescido, tendo-se desenvolvido vários estudos desenhados para avaliar a sua eficácia e segurança. Actualmente 4 agentes biológicos estão aprovados pela EMEA (agência europeia do medicamento) para o tratamento da psoríase em placas e dividem-se em 2 grupos: (1) Anti-TNF (adalimumab, etanercept e infliximab) e (2) Anti-IL12/23p40 (ustekinumab). Os moduladores das células T (efalizumab e alefacept) não têm aprovação actual pela EMEA para utilização nos países europeus.

2. NECESSIDADE DE GUIDELINES PARA O USO DE BIOLÓGICOS⁷⁻¹³

O conhecimento mais aprofundado sobre a fisiopatogenia da psoríase possibilitou o desenvolvimento de novos fármacos, produzidos através do uso de biotecnologia recombinante, especificamente direccionados para as alterações imunopatogénicas da doença. Estes fármacos, denominados biológicos, foram sujeitos a inúmeros estudos com vista a investigar a sua eficácia, tolerabilidade e segurança no tratamento da psoríase, que demonstraram a sua eficácia no tratamento da psoríase em placas moderada/grave e na psoríase artropática, com excelente perfil de segurança e boa tolerabilidade.

De qualquer modo, e em relação às terapêuticas sistémicas clássicas da psoríase, a experiência clínica com estes novos medicamentos é relativamente limitada, desconhece-se o seu perfil de segurança a longo-prazo e os seus custos financeiros são muito elevados. Deste modo, torna-se fundamental definir quais os doentes a que se destinam, quem os deve prescrever e como deve ser feita a selecção e monitorização dos doentes com psoríase em placas submetidos a terapêutica com biológicos.

3. OBJECTIVOS DAS PRESENTES NORMAS DE BOA PRÁTICA

As presentes Normas de Boa Prática destinam-se a substituir e actualizar as recomendações anteriormente publicadas (*Trabalhos da SPDV 2010, 68(1): 47-68*), dada a rápida evolução de conhecimentos científicos e de orientações terapêuticas nesta área. Foram elaboradas tendo em conta a revisão sistemática da

Artigo de Revisão

literatura disponível sobre o tratamento da psoríase em placas com biológicos e destinam-se a constituir um instrumento útil na prática clínica, promover a selecção criteriosa, a monitorização cuidadosa e o registo sistemático dos doentes com psoríase sob terapêutica biológica, com vista à recolha de dados sob a sua eficácia e segurança.

Estas Normas devem ser utilizadas criteriosamente, tendo em conta a especificidade de cada doente e de cada situação clínica. Adicionalmente, estas Normas reflectem os conhecimentos actuais sobre a psoríase e sobre os medicamentos disponíveis para o seu controlo, pelo que poderá ser necessária, em qualquer altura, a sua revisão de acordo com os resultados de futuros estudos.

4. METODOLOGIA SEGUIDA NAS PRESENTES NORMAS DE BOA PRÁTICA

Dada a necessidade em definir os doentes com psoríase em placas com indicação específica para terapêutica biológica, bem como os critérios clínicos a utilizar na sua selecção, considerámos importante começar por caracterizar as diferentes formas clínicas de psoríase, descrever os instrumentos utilizados na avaliação da sua gravidade e abordar, sucintamente, as terapêuticas sistémicas clássicas disponíveis para o seu tratamento.

Em relação aos medicamentos biológicos, serão incluídos apenas os aprovados pela EMEA para prescrição nos países europeus, à data da elaboração do presente documento. Serão referidas as características farmacológicas e principais mecanismos de acção de cada um destes medicamentos, os critérios de elegibilidade para a sua prescrição, a monitorização clínica e laboratorial (antes, durante e pós-terapêutica), a eficácia clínica, segurança e tolerabilidade.

5. FORMAS CLÍNICAS DE PSORÍASE²

Psoríase vulgar em placas

Caracteriza-se por máculas eritematosas de forma circular-oval, limites bem definidos, coberta por escamas espessas, pouco aderentes, de coloração branca-acizentada, cuja remoção revela um ponteador hemorrágico (sinal de Auspitz), patognomónico da doença. Tipicamente as lesões distribuem-se simetricamente e localizam-se preferencialmente nas superfícies extensoras dos cotovelos e joelhos, couro cabeludo e região lombossagrada. Distinguem-se as seguintes

variantes morfológicas: Psoríase girata: lesões lineares curvilíneas; Psoríase anular: lesões anulares com área central normal; Psoríase folicular: pápulas localizadas nas aberturas dos folículos pilossebáceos; Psoríase rupiíode: lesões pequenas, com hiperqueratose concêntrica; Psoríase ostrácea: lesões hiperqueratósicas com centro concavo.

Psoríase gutata

Representa cerca de 2% de todos os casos de psoríase e caracteriza-se pelo aparecimento súbito de lesões pequenas (1 a 10mm) com distribuição predominantemente centrípeta (tronco). É mais frequente em crianças e adolescentes, com forte associação ao HLA-Cw6 e surgindo tipicamente após infecção respiratória superior estreptocócica. Nas crianças é habitualmente auto-limitada, mas nos adultos pode representar um surto de exacerbação de psoríase crónica em placas.

Psoríase inversa

Caracteriza-se por lesões nas grandes pregas cutâneas, em particular nas regiões infra-mamária, interglútea, perineal e axilar, que são eritematosas, brilhantes e com pouca ou nenhuma descamação. É mais frequente nos doentes seropositivos para o VIH, podendo representar o primeiro sinal de alerta para esta infecção.

Psoríase eritrodérmica

Corresponde ao envolvimento total ou sub-total (>90%) da pele por psoríase, com eritema e descamação generalizados. Pode surgir gradual e progressivamente, num doente com psoríase vulgar em placas, ou instalar-se subitamente (eritrodermia psoriásica) precipitada por infecção, medicamentos ou descontinuação de corticosteróides sistémicos. Obriga a hospitalização dos doentes, dado o compromisso do estado geral com desregulação térmica e do equilíbrio hidroelectrolítico, hipoalbuminemia, anemia, e potenciais portas de entrada para infecções graves.

Psoríase pustulosa

Caracteriza-se por múltiplas pústulas assépticas em base eritematosa. Existem três formas de apresentação clínica: 1 - Psoríase pustulosa generalizada (Von Zumbusch): situação rara, traduz psoríase activa e instável, surge subitamente, nalguns doentes após interrupção súbita de corticoterapia oral ou tópica potente, cursa com febre e toxicidade sistémica, necessita de hospitalização e tem prognóstico reservado; 2 - Pustulose palmoplantar: caracteriza-se por pústulas dolorosas,

Artigo de Revisão

de coloração amarelada, localizadas nas palmas e/ou plantas, com envolvimento ungueal frequente, sendo discutível se se trata de uma variante clínica de psoríase ou uma entidade distinta; 3 – Acrodermite contínua de Hallopeau: forma rara de psoríase pustulosa, com pústulas assépticas ao nível dos dedos das mãos e/ou dos pés, com extensão proximal, envolvimento e destruição ungueal.

Psoríase ungueal

Pode ocorrer isoladamente, mas associa-se frequentemente à psoríase vulgar e, em particular, à psoríase artropática. As unhas das mãos são mais afectadas que as dos pés. Os achados mais frequentes são micro-depressões (0,5 a 2,0mm) na tábua externa da unha (picotado); outras alterações que resultam de alterações da matriz da unha são deformações grosseiras da mesma (onicodistrofia), leuconiquia, fragmentação da unha (onicoréxis) e máculas eritematosas da lúnula. Gotas de óleo, placas cor de salmão e descolorações amarelo-avermelhadas podem ser observadas sob a unha e devem-se a hiperplasia, paraqueratose, alterações microvasculares e acumulação de neutrófilos no leito da unha. A hiperqueratose sub-ungueal acompanha-se frequentemente de onicólise da porção distal da unha e pode mesmo ocorrer anoniquia (perda total da unha). A psoríase das unhas constitui um verdadeiro desafio terapêutico.

Psoríase artropática¹¹

Ocorre em cerca de 30% dos doentes com psoríase e trata-se de uma artrite inflamatória do grupo das espondilartropatias seronegativas. Tem forte predisposição genética, estando associada ao HLA-Cw6, HLA-B27 e HLA-B39. As características clínicas mais distintivas incluem artrite das articulações interfalângicas distais, dactilite (“dedos em salsicha”), entesite, tenosinovite, osteíte, peri-osteíte, oligo-artrite assimétrica e espondilite. Pode classificar-se em: artrite periférica simétrica ou assimétrica com envolvimento das articulações interfalângicas distais, pequenas articulações das mãos e dos pés, grandes articulações e/ou doença axial (espondilartrite, envolvendo uma ou mais vértebras ou sacroileíte).

As lesões articulares precedem ou, mais frequentemente, surgem simultaneamente ou após as manifestações cutâneas e geralmente associam-se a formas graves da doença. A evolução da artrite é variável e imprevisível, de ligeira até formas graves, debilitantes e erosivas, pelo que deve ser precocemente diagnosticada e controlada.

6. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA PSORÍASE¹⁴

Os instrumentos mais usados para medir a gravidade e o impacto da psoríase em placas na qualidade de vida são:

- PASI (Índice de gravidade e extensão da psoríase – Anexo 1);
- BSA (*Body Surface Area* – percentagem de superfície cutânea envolvida pelas lesões de psoríase);
- DLQI (Índice Dermatológico de Qualidade de Vida – Anexo 2).

É também necessário ter em conta a história natural da psoríase no seu tratamento. Esta passa por fases de agravamento (surto), alternadas com melhorias temporárias (remissão). Assim a estratégia será induzir a remissão (resolução das lesões) e evitar agravamentos ou recaídas (manutenção).

7. TRATAMENTO DA PSORÍASE

O sucesso no tratamento da psoríase compreende 3 princípios. Em primeiro lugar é essencial que este seja adequado às expectativas dos doentes, em segundo lugar deve-se maximizar os recursos existentes, ou seja, as terapêuticas convencionais. Por último, ponderar a utilização das novas terapêuticas respeitando as indicações formais existentes.

O primeiro passo para a escolha da melhor estratégia terapêutica consiste em avaliar a gravidade da doença. Este objectivo pode ser alcançado através da medicina baseada no doente¹⁵, que consiste num conjunto de técnicas clínicas que permitem ajustar os conhecimentos obtidos pela medicina baseada na evidência (estudos estatísticos das populações) às características particulares de cada doente. Esta passa por 4 fases sucessivas:

1. Questões: Deve ser questionado o impacto nas relações pessoais, familiares e sociais bem como a sua influência no estado emocional e comportamento do doente. Este também deve informar o médico qual foi, na sua opinião, a eficácia de tratamentos anteriores e qual o seu impacto na qualidade de vida. Devem ser especificados quais os aspectos mais importantes para qualidade de vida de cada doente. Destas perguntas pode resultar que uma psoríase ligeira/limitada pode ser muito grave para um doente (face, mãos e genitais) enquanto uma psoríase extensa pode ser bem tolerada por outro;

2. Explicações: O médico deve esclarecer o doente relativamente a alguns aspectos fundamentais. Deve

ser explicado que a psoríase é uma doença crónica, mas que é possível melhorar a qualidade de vida. Através da explicação de que a psoríase tem relação com factores externos e internos, deve ser pedida a opinião do doente sobre possíveis causas de agravamento;

3. Negociação: O objectivo da negociação é envolver o doente na escolha terapêutica;

4. Prescrição: É o último passo e só deve ser dado quando os três anteriores estão assegurados.

Características ideais de um fármaco a ser utilizado na Psoríase:

- Eficácia na redução do PASI, impacto positivo no DLQI e indução de remissão;
- Manutenção de remissão por longos períodos de tempo;
- Regime de doses e tolerabilidade que permitam aumentar a *compliance*;
- Mínimos efeitos adversos agudos e/ou de longo prazo (segurança);
- Melhorar a qualidade de vida dos doentes;
- Boa relação custo/benefício.

7.1. Tratamento convencional da psoríase

O tratamento convencional da psoríase foi sujeito a inúmeros estudos, tendo-se concluído que nenhum dos fármacos é totalmente eficaz em todos os doentes. Apesar disso, estes possuem vários graus de eficácia e alguns doentes apresentam alívio sintomático satisfatório. As principais limitações das terapêuticas clássicas são os efeitos secundários graves, nomeadamente toxicidade específica de órgão e as interações medicamentosas.

Em termos gerais, os medicamentos usados no tratamento da Psoríase dividem-se em tópicos e sistémicos. Tanto os primeiros como os últimos podem ser usados isoladamente, contudo, por vezes é necessário fazer uma associação entre ambos.

Os tratamentos tópicos – corticosteróides, derivados da vitamina D3, ditranol (antralina), retinóides tópicos (tazaroteno), tacrolimus..... - ultrapassam o âmbito destas Normas Terapêuticas, visto que são habitualmente insuficientes para o controlo da psoríase moderada a grave, embora possam ser utilizados como adjuvantes, nomeadamente em lesões localizadas, refractárias, de psoríase em placas em doentes sob terapêutica sistémica.

7.2. Tratamento sistémico clássico da psoríase

Os tratamentos sistémicos clássicos habitualmente usados no tratamento da psoríase, bem como as características que guiam a sua prescrição, encontram-se descritas na Tabela 1.

7.3. Tratamento da psoríase com agentes biológicos¹⁶⁻²¹

Os avanços no conhecimento da fisiopatologia da psoríase permitiram o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, direccionadas especificamente para neutralizar os mediadores/células que estão na sua génese – as chamadas terapêuticas biológicas: agentes terapêuticos produzidos por organismos, através do uso de biotecnologia recombinante. Esta abordagem revolucionou a terapêutica da psoríase, pois estes novos fármacos mostraram ser eficazes na redução do PASI, com excelente perfil de segurança e com toxicidade de órgão muito menor que os tratamentos sistémicos clássicos. Existem dois tipos de agentes biológicos:

- **Anticorpos Monoclonais (mabs)**
 - Anticorpos quiméricos (...ximab)
 - Anticorpos humanizados (...zumab)
 - Anticorpos humanos (... umab)
- **Proteínas de fusão (...cept)**

Podem ainda ser classificados de acordo com o seu mecanismo de acção:

- **Bloqueadores de citocinas:**
 - **Anti-TNF α :**
 - Adalimumab, Humira^{®16}
 - Etanercept, Enbrel^{®17}
 - Infliximab, Remicade^{®18}
 - Golimumab, Simponi[®] (aprovado apenas para a artrite psoriásica)¹⁹
 - **Anti-IL12/23p40:**
 - Ustekinumab, Stelara[®] (aprovado apenas para a psoríase vulgar em placas)²⁰
 - ABT 874 (Briakinumab, ensaios clínicos de fase III)²¹
- **Modulador das células T e/ou células apresentadoras de antígenos/Anti-CD11a:**
 - Efalizumab, Raptiva[®] (retirado do mercado na Europa em Fevereiro de 2009)
 - Alefacept, Amevive[®] (não comercializado na Europa)

Esta classificação é importante pois, por vezes, é necessário fazer a mudança de terapêutica entre biológicos com mecanismos de acção diferentes, na ausência de resposta a um deles ou quando há efeitos adversos importantes. Mesmo dentro do grupo dos anti-TNF α , existem diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas (Tabela 2) que, associadas à heterogeneidade da doença, podem explicar a disparidade entre as suas eficácias clínicas e segurança, bem como a diferente resposta quando se passa de um Anti-TNF α para outro.

Artigo de Revisão

Tabela 1 - Tratamento sistémico clássico da psoríase

Agente Sistémico	Características
PUVA (Psoraleno + UVA)	Muito eficaz. Alto risco de carcinoma espinocelular a longo prazo (>2000 j/cm ² - risco 30x superior). Deve-se suspender quando: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mais de 2000 j/cm² (7 - 8 ciclos - toxicidade cumulativa) ▪ Efélides e lântigos do PUVA ▪ Carcinoma Está contra-indicada: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Psoríase agravada pelo sol ▪ Carcinomas cutâneos prévios
UVB-NB	Muito eficaz (embora menos que PUVA). Pode ser usado como terapêutica de manutenção. Alto risco de fototoxicidade aguda embora se pense que tenha pouco ou nenhum risco de efeitos secundários de longo prazo.
Retinóides sistémicos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Etretinato ▪ Acitretina 	São usados no tratamento de manutenção da Psoríase. Efeitos colaterais: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teratogénicos (no sexo feminino a administração de acitretina implica contracepção durante o tratamento e nos 3 anos após suspensão, sendo um medicamento a evitar em mulheres férteis) ▪ Fragilidade cutânea, capilar (alopécia), ungueal e das mucosas ▪ Dislipidemia (a hipercolesterolemia não é contra-indicação desde que se faça <i>follow-up</i> mensal; hipertrigliceridemia é contra-indicação) ▪ Toxicidade hepática ▪ Osteoporose
Metotrexato	É o tratamento sistémico mais conveniente, dado o baixo custo e a administração semanal. Efeitos secundários (principalmente nos idosos e doentes com alteração da função renal): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatotoxicidade aguda e crónica ▪ Pancitopenia Interações: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido acetilsalicílico e AINE ▪ Co-trimoxazol ▪ Álcool Contracepção durante o tratamento e nos 3 meses após suspensão em ambos os sexos.
Ciclosporina	Útil em tratamentos de curta duração e em circunstâncias particulares (gravidez, surtos de agravamento de psoríase estável); dada a toxicidade a longo prazo, desaconselha-se o seu uso em terapêutica de manutenção e implica monitorização clínica e laboratorial rigorosa. Efeitos secundários: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Toxicidade renal cumulativa ▪ HTA ▪ Alteração da função hepática (dose-dependente e reversível) ▪ Dislipidemia ▪ Hiperplasia gengival ▪ Hipertricose Tendo em conta os efeitos secundários, deve evitar-se ultrapassar os 4 ciclos de 12 semanas. Interações medicamentosas com fármacos metabolizados pelo sistema do citocromo P450.

Nestas Normas, serão apenas abordados os 3 anti-TNF α (Adalimumab, Etanercept e Infliximab) e o anti-IL12/23p40 (Ustekinumab), aprovados pela EMEA para utilização nos países europeus, no tratamento da psoríase em placas.

É importante referir que, em 2009, foram publicadas no *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology* (JEADV), as *European S3-Guidelines*²², para o tratamento sistémico da Psoríase; estas *guidelines* abordam, apenas, o tratamento de indução

(período de 12 a 16 semanas), não incluindo o tratamento de manutenção. Salvo excepções, estas *guidelines* serão actualizadas a cada 5 anos. De acordo com este objectivo, foram recentemente publicadas as *guidelines* da Associação Alemã de Dermatologia (*Berufsverband Der Deutschen Dermatologen – BVDD*) e da Sociedade Alemã de Dermatologia (*Deutsche Dermatologische Gesellschaft – DDG*) de 2011 (*S3 – Guidelines on the Treatment of Psoriasis Vulgaris - Update 2011*)²³.

Artigo de Revisão

Tabela 2 - Farmacologia e mecanismo de acção dos biológicos¹⁶⁻¹⁹

	Farmacologia	Mecanismo de Acção
Adalimumab	Anticorpo monoclonal humano recombinante expresso em células de ovário do hamster chinês.	Adalimumab liga-se especificamente ao TNF e neutraliza a função biológica do TNF bloqueando a sua interacção com os receptores TNF p55 e p75 da superfície celular. Adalimumab modula também as respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF, incluindo as alterações dos níveis das moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 com uma CI50 de 0,1-0,2 nM).
Etanercept	Proteína de fusão do receptor p75 Fc do factor de necrose tumoral humano, produzida por tecnologia de DNA recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário de hamster chinês (OHC). O etanercept é um dímero de uma proteína quimérica, obtida por engenharia genética, da fusão do domínio de ligação do ligando extracelular do receptor-2 do factor de necrose tumoral humano (TNFR2/p75) ao domínio Fc da IgG1 humana. Este componente Fc contém as regiões de charneira CH2 e CH3 mas não a região CH1 da IgG1. O etanercept é constituído por 934 aminoácidos e tem um peso molecular aparente de aproximadamente 150 kilodaltons. A potência é determinada pela medição da capacidade do etanercept para neutralizar a inibição do crescimento das células A375 mediada pelo TNF α . A actividade específica do etanercept é de 1,7 x 10 ⁶ unidades/mg.	Pensa-se que o mecanismo de acção do etanercept se dê por inibição competitiva da ligação do TNF ao TNFR da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inactivo. O etanercept pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação (p.ex. citoquinas, moléculas de adesão ou proteases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF.
Infliximab	Infliximab é um anticorpo monoclonal IgG1 homem-murino quimérico produzido por tecnologia de ADN recombinante.	Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico homem-murino que se liga com uma elevada afinidade tanto à forma solúvel como transmembranar do TNF α , mas não à linfotóxina α (TNF β). O infliximab inibe a actividade funcional do TNF α numa vasta gama de bioensaios <i>in vitro</i> . O infliximab preveniu a doença em ratos transgénicos que desenvolveram poliartrite como resultado da expressão constitutiva de TNF α humano e, quando administrado após o início da doença, permitiu curar as articulações que apresentavam erosão. <i>In vivo</i> , o infliximab forma rapidamente complexos estáveis com o TNF α humano, um processo que evolui paralelamente com a perda de bioactividade do TNF α .
Ustekinumab	Anticorpo monoclonal IgG1 κ anti-interleucina (IL)-12/23, totalmente humano produzido numa linhagem de células de mieloma murino utilizando a tecnologia de ADN recombinante.	O ustekinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 κ totalmente humano que se liga com grande afinidade e especificidade à subunidade p40 das citocinas humanas IL-12 e IL-23. O ustekinumab inibe a actividade das IL-12 e IL-23 humanas, ao impedir que estas citocinas se liguem ao seu receptor proteico IL-12R β 1 expresso na superfície das células imunitárias. O ustekinumab não se consegue ligar à IL-12 ou à IL-23 quando se encontra pré-ligado aos receptores IL-12R β 1 da superfície celular. Assim, não é provável que o ustekinumab contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou por anticorpo das células que expressam o receptor. A IL-12 e a IL-23 são citocinas heterodiméricas segregadas por células activadas por antígenos, tais como macrófagos e células dendríticas. As IL-12 e IL-23 participam na função imunitária contribuindo para a activação das células <i>natural killer</i> (NK) e para a diferenciação e activação das células T CD4+. No entanto, a regulação anómala das interleucinas, IL-12 e IL-23, tem sido associada a doenças mediadas pelo sistema imunitário, tais como a psoríase. O ustekinumab previne as contribuições da IL-12 e IL-23 para a activação de células imunitárias, tais como a sinalização intracelular e a secreção de citocinas. Assim, acredita-se que o ustekinumab interrompe a sinalização e as cascatas de citocinas que desempenham um papel relevante na patologia da psoríase.

Artigo de Revisão

Tabela 3 - Características de administração dos biológicos na psoríase em placas¹⁶⁻¹⁹

	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Ustekinumab
Via de administração	Subcutânea	Subcutânea	Endovenosa	Subcutânea
Posologia	<u>Indução:</u> 80mg seguida de 40mg, uma semana após a dose inicial. <u>Manutenção:</u> 40mg em semanas alternadas.	<u>Indução:</u> 25mg 2x/semana ou 50mg 1x/semana ou 50mg 2x/semana nas primeiras 12 semanas. <u>Manutenção:</u> 25mg 2x/semana ou 50mg 1x/semana.	<u>Indução:</u> 5mg/kg nas semanas 0, 2, 6. <u>Manutenção:</u> 5mg/kg de 8/8 semanas.	<u>Indução:</u> 45 ou 90mg* às semanas 0 e 4. <u>Manutenção:</u> 45 ou 90mg* de 12/12 semanas.
Duração do tratamento	Deve ser administrado sem interrupção. A duração do tratamento depende da resposta e dos efeitos secundários. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem resposta até às 16 semanas.	Deve manter-se até ser alcançada remissão clínica, até 24 semanas. Nalguns doentes adultos, pode ser apropriada a manutenção terapêutica para além das 24 semanas. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem resposta até às 12 semanas.	Deve ser administrado sem interrupção. A duração do tratamento depende da resposta e dos efeitos secundários. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem resposta até às 14 semanas.	Deve ser administrado sem interrupção. A duração do tratamento depende da resposta obtida e dos efeitos secundários. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem resposta até às 28 semanas.

*Se peso corporal > 100 kg

Adicionalmente, foram publicadas as *Guidelines da British Association of Dermatologists (BAD)*²⁴, cujo objectivo é estabelecer recomendações clínicas actuais, baseadas na evidência, relativas à utilização da terapêutica com biológicos, na psoríase e, quando relevante, na artrite psoriática, em adultos e crianças. Estas *guidelines* serão actualizadas sempre que necessário, através do *website* da BAD, e serão globalmente revistas em 2012 (de acordo com o plano estabelecido).

Também a *Academia Americana de Dermatologia* publicou, em 2011, uma actualização, dividida em 6 secções e abrangendo as várias modalidades terapêuticas (incluindo os agentes tópicos, a fototerapia, as terapêuticas sistémicas clássicas e os novos biológicos) da psoríase e da artrite psoriática²⁵.

7.3.1. Critérios de elegibilidade para iniciar terapêutica com biológicos (de acordo com as recomendações da Associação Britânica de Dermatologia⁸)

São candidatos a terapêutica biológica os adultos com psoríase moderada ou grave definida por PASI de 10 ou superior ou envolvimento igual ou superior a 10% da superfície cutânea (BSA) e DLQI superior a 10.

A doença deve ter sido grave pelo menos nos últimos 6 meses e refractária a tratamento sistémico convencional, e deve observar-se pelo menos uma das seguintes categorias clínicas:

- Doentes que desenvolveram ou têm um risco elevado de vir a desenvolver toxicidade relacionada

com terapêutica sistémica convencional e em que outras alternativas sistémicas convencionais não podem ser usadas;

- Doentes que são ou foram intolerantes a terapêuticas sistémicas convencionais;
- Doentes que são ou tornaram-se não respondedores a terapêuticas sistémicas convencionais (não respondedor significa: diminuição menor que 50% no PASI e/ou menor que 5 pontos no DLQI, após pelo menos 3 meses de terapêutica sistémica convencional com os seguintes regimes: ciclosporina (2,5-5mg/kg/dia); metotrexato (15 a 30mg/semana); PUVA ou fototerapia UVB de banda estreita (sem resposta, agravamento rápido ou número total de sessões superior a 150-200 no PUVA e >350 na fototerapia UVB de banda estreita);
- Doentes que apenas se conseguem controlar em regime de internamento com terapêuticas sistémicas convencionais;
- Doentes com patologias ou co-morbilidades significativas que limitem ou contra-indiquem o uso de agentes sistémicos, como a ciclosporina, o metotrexato e a acitretina;
- Doentes com formas instáveis muito graves de psoríase (acrodermatite contínua de Hallopeau, eritrodermia e psoríase pustulosa generalizada) – indicações “off-label”;
- Doentes com psoríase artropática.

Artigo de Revisão

7.3.2. Eficácia clínica e qualidade de vida

Relativamente à eficácia, e com base nos resultados PASI, na fase de indução, o consenso das *European S3-Guidelines* recomenda^{22,23}:

- PASI 75 > 60%, a intervenção é recomendada.
- PASI 75 entre 30-60%, a intervenção é sugerida.
- PASI 75 < 30%, a intervenção não é sugerida.

Os dados de eficácia e impacto na qualidade de vida apresentados, resultam da compilação dos resultados dos estudos que levaram à aprovação dos biológicos para o tratamento da psoríase, pela FDA e pela EMEA, e estão resumidos na Tabela 4.

7.3.2.1. Eficácia na psoríase em placas moderada/grave

Em todos os estudos relativos à eficácia dos biológicos na psoríase em placas moderada/grave, a medida de eficácia utilizada foi o PASI 75, ou seja, a redução do PASI em 75% em relação ao valor prévio ao início da terapêutica. Os biológicos provaram ser eficazes na

redução do PASI, em ensaios clínicos controlados e aleatorizados com dupla ocultação, em comparação com placebo. Embora seja possível estabelecer comparações entre os biológicos, é essencial ter em consideração que esta análise é limitada pelas diferenças de estruturação desses mesmos estudos. À data de redacção das presentes Normas, os autores têm conhecimento apenas de um estudo (estudo ACCEPT) de comparação entre o etanercept, na dose de 50mg 2x/semana por via subcutânea, e o ustecinumab, nas doses de 45 e 90mg por via subcutânea e segundo os intervalos habituais²⁶.

Adalimumab

Os resultados de eficácia apresentados pelo adalimumab nos estudos REVEAL²⁷ e CHAMPION²⁸ foram elucidativos, com 71,0% e 79,6% dos doentes a alcançar o PASI 75 às 16 semanas, respectivamente.

No estudo REVEAL, à semana 24 as respostas PASI 90 e 100 foram, respectivamente, 49% e 22%, com

Tabela 4 - Resultados de eficácia e melhoria na qualidade de vida com os biológicos

	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Ustecinumab
Eficácia	<p>PASI 75:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 à semana 16: 71-79,6% • PASI 75 à semana 60: 56%²⁹ • PASI 75 à semana 160: 74,7%¹⁶ <p>NAPSI*: redução média de 47% à semana 12 e de 85% à semana 24³⁹.</p> <p>Entesite: Melhoria da entesite, à semana 24; alteração média de -0,4 unidades, da semana 48 à semana 104⁴⁰</p> <p>Dactilite: Melhoria da dactilite, à semana 24; alteração média de -1,3 unidades à semana 48 e -1,4 à semana 104⁴⁰</p>	<p>PASI 75:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 à semana 12: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 25mg 1x/semana: 14% ▪ 25mg 2x/semana: 30-34% ▪ 50mg 1x/semana: 38% ▪ 50mg 2x/semana: 49% • PASI 75 à semana 24: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 25mg 1x/semana: 25% ▪ 25mg 2x/semana: 44-56% ▪ 50mg 1x/semana: 71% ▪ 50mg 2x/semana: 59% <p>NAPSI*: redução média de 63,7% à semana 22</p>	<p>PASI 75:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 à semana 10: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 mg/kg: 72% ▪ 5 mg/kg: 80-88% • PASI 75 à semana 24: 5 mg/kg: 82% • PASI 75 à semana 50: 5 mg/kg: 77% <p>NAPSI*: redução média de 89,2% à semana 22 e <i>clearance</i> em 48,2% à semana 50</p> <p>Entesite: Melhoria da entesite, de 42 para 20% dos doentes à semana 24</p> <p>Dactilite: Melhoria da dactilite, de 41 para 12% dos doentes à semana 24</p>	<p>PASI 75:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 à semana 12: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 45mg: 66,7-67,5% (≥100kg: 73-74%) ▪ 90mg: 66,4-75,7% (>100kg: 68-71%) • PASI 75 à semana 24: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 45mg: 76,1% ▪ 90mg: 85,0% <p>NAPSI*: redução mediana de 50% à semana 24; redução mediana de 100% (45mg) – 83,3% (90mg) à semana 52⁶⁵</p>
Impacto na QoL	<p>DLQI: Redução significativa do DLQI à semana 16: -9,1 com adalimumab vs -3,4 com placebo vs -5,7 com metotrexato (valores médios)⁴¹</p> <p>DLQI 0 ou 1 à semana 48 - 68,5% doentes e à semana 104 - 68,8%⁴⁰</p>	<p>DLQI: DLQI à semana 12: 47-69,1% (valor médio de melhoria)</p>	<p>DLQI: DLQI à semana 10 (redução média a partir da linha de base):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg: -8 • 5 mg/kg: -10 	<p>DLQI: DLQI às semanas 12/28 (redução média a partir da linha de base):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45mg: -8,0/-9,3 • 90mg: -8,7/-10,0

*Nail Psoriasis Severity Index

Artigo de Revisão

um PGA limpo ou mínimo de 60%²⁷. O estudo CHAMPION, comparou o adalimumab com o metotrexato e com placebo, demonstrando uma diferença estatisticamente significativa, comparativamente a ambos, visto que apenas 35,5% dos doentes a tomar metotrexato alcançaram o PASI 75 no mesmo período de tempo. A resposta ao adalimumab foi rápida, com uma melhoria de 56,5% no PASI médio observada à semana 4. Ainda neste estudo, a percentagem de doentes que atingiu o PASI 90, à semana 16, foi 51,9%, comparativamente a 13,6% com o metotrexato e 11,3% com placebo; quanto ao PASI 100, os valores foram 16,7%, 7,3% e 1,9%, respectivamente²⁸.

Num outro estudo randomizado e controlado com placebo²⁹, os doentes tratados com adalimumab (em semanas alternadas vs semanal), apresentaram eficácia sustentada às 60 semanas, em termos de resposta PASI 75 (56% e 64%), resposta PASI 100 (16% e 26%) e PGA limpo ou mínimo (44% e 52%).

Os doentes que participaram em todos os estudos de Fase 2 e Fase 3 na psoríase foram elegíveis para inclusão num ensaio de extensão de fase aberta. A taxa de resposta PASI 75 e PGA "limpo" ou "mínimo" nestes doentes foi de 74,7 % e 59,0 % respectivamente, após um tratamento adicional de 108 semanas em fase aberta (total de 160 semanas)¹⁶. Os doentes considerados respondedores estáveis participaram numa avaliação da suspensão do tratamento e novo tratamento; durante o período de suspensão, os sintomas da psoríase reaparecem, com um tempo médio de recidiva de aproximadamente 5 meses, mas nenhum doente apresentou efeito *rebound*; 76,5% dos doentes que entraram no período de novo tratamento apresentaram uma resposta de PGA "limpo" ou "mínimo" às 16 semanas, independentemente de recidiva durante a suspensão; durante o novo tratamento foi observado um perfil de segurança semelhante ao observado antes da suspensão¹⁶.

Etanercept

Relativamente ao etanercept, ficou demonstrado por vários estudos³⁰⁻³³ que a sua eficácia na psoríase em placas é fortemente determinada pela dose utilizada. Quando administrado na dose de 25mg 1x/semana, apenas 14% dos doentes atingiram PASI 75 às 12 semanas, enquanto 49% dos doentes o alcançaram após doses de 50mg 2x/semana. A eficácia do etanercept também depende do tempo de administração, sendo superior às 24 semanas, independentemente da dose e em comparação com os resultados obtidos às 12 semanas (Tabela 4).

Infliximab

Os dois estudos de referência para o Infliximab demonstraram os melhores níveis de eficácia na redução do PASI na psoríase em placas moderada/grave, até ao momento. No estudo SPIRIT³⁴ 72% dos doentes alcançaram o PASI 75 à 10^a semana quando se utilizou a dose de 3 mg/kg e 88% com a dose de 5mg/kg, no mesmo período de tempo. Neste estudo também foi determinada a duração da resposta após se ter alcançado a maior redução do PASI à semana 10. Quando se utilizou a dose de 3mg/kg, observou-se uma redução da resposta logo após a 10^a semana, enquanto que com 5mg/kg a resposta máxima de redução do PASI manteve-se até à semana 14. Com o estudo EXPRESS³⁵ pretendeu-se não só determinar a resposta à terapêutica de indução mas também à de manutenção; aproximadamente 80% dos doentes alcançaram o PASI 75 à 10^a semana; a resposta foi ainda superior à 24^a semana, com 82% a alcançar o mesmo resultado; no final das 50 semanas do estudo, 77% dos doentes mantinham a redução do PASI em 75%.

Ustecinumab

Quanto ao Ustecinumab, a sua eficácia no controlo da psoríase em placas está documentada em 3 ensaios clínicos de fase III^{26,36,37}. No estudo PHOENIX 1³⁶, 171 (67,1%) dos doentes que foram tratados com 45mg subcutâneos de ustecinumab e 170 (66,4%) dos que receberam 90mg atingiram PASI 75 à semana 12; após 40 semanas de terapêutica de manutenção, de 12 em 12 semanas, a resposta mantinha-se em 150 (45mg) e 172 (90mg) doentes, respectivamente. O estudo PHOENIX 2³⁷ confirmou a eficácia do ustecinumab na maioria dos doentes com psoríase moderada a grave (66,7% e 75,7% com 45mg e 90mg de ustecinumab, respectivamente) e demonstrou que a intensificação da dose terapêutica (90mg de 8/8 semanas) pode ser necessária, nos casos de resposta apenas parcial ao regime posológico recomendado para este biológico.

O estudo ACCEPT²⁶ comparou ustecinumab, nas doses de 45 e 90mg por via subcutânea, e etanercept, na dose de 50mg 2x/semana por via subcutânea, segundo os intervalos habituais. Após 12 semanas de tratamento, 67,5% (p=0,01) dos doentes tratados com ustecinumab 45mg e 73,8% (p <0,001) dos doentes tratados com ustecinumab 90mg alcançaram PASI 75, em comparação com 56,8% dos doentes tratados com etanercept.

7.3.2.2. Impacto na Qualidade de vida

Os dados disponíveis relativamente ao impacto dos biológicos na qualidade de vida (QoL) dos doentes com

Artigo de Revisão

psoríase, podem ser consultados na Tabela 4. De notar que nem todos os estudos apresentam os resultados da mesma forma: de facto, ou não são apresentados quaisquer resultados ou, por outro lado, são apresentados como “a percentagem de melhoria” ou, ainda, como a “redução média a partir da linha de base” - *baseline*. Ainda assim, e ainda que incompletos, os dados existentes apontam para uma melhoria significativa da qualidade de vida, medida pelo DLQI (Anexo 2), não havendo diferença significativa entre os vários biológicos.

Nas *European* e nas *German S3-Guidelines*^{22,23}, a recomendação quanto à eficácia dos diferentes biológicos, na fase de indução, é:

- **Adalimumab** é recomendado para terapêutica de indução; se for eficaz pode ser considerada a terapêutica de manutenção;
- **Etanercept** é recomendado para terapêutica de indução; se for eficaz pode ser considerada a terapêutica de manutenção;
- **Infliximab** é recomendado para terapêutica de indução; se for eficaz pode ser considerada a terapêutica de manutenção;
- **Ustekinumab** é recomendado para terapêutica de indução; se for eficaz pode ser considerada a terapêutica de manutenção.

7.3.3. Segurança e tolerabilidade

Os biológicos são, de uma forma geral, bem tolerados, não havendo diferença significativa em relação às terapêuticas sistémicas convencionais. Em contraste com os agentes tradicionais, no entanto, não se documentam nos agentes biológicos nem toxicidade cumulativa de órgão nem fenómenos de interacção medicamentosa "strito senso", apenas os decorrentes de uma potencial acção imunomodulatória aditiva quando associados a outros agentes imunossupressores.

As principais reacções adversas e contra-indicações são sobreponíveis no grupo dos anti TNF-alfa.

Relativamente ao ustecinumab, o biológico mais recentemente introduzido, apresenta algumas diferenças em relação aos anti-TNF-alfa no que diz respeito a reacções adversas e contra-indicações (Tabela 5)^{20,38}.

Reacções alérgicas (reacções no local da injeção/perfusionais) e desenvolvimento de anticorpos

As reacções no local da injeção constituem as reacções adversas mais frequentes dos agentes biológicos⁴⁴. Caracterizam-se por eritema local, placas de urticária e prurido sendo, geralmente, transitórias. As reacções perfusionais ao infliximab ocorrem em cerca de 10% dos doentes, mas raramente são graves; os casos de choque anafilático são excepcionais e, em geral, resolvem-se com redução da velocidade de perfusão e terapêutica

Tabela 5 - Características de segurança dos biológicos

	Anti TNF-Alfa	Anti-Interleucina 12/23
Contra-indicações e Precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade ao fármaco ou a algum dos seus excipientes • Infecção activa (incluindo infecção crónica por vírus da hepatite B e C, bem como infecção por VIH e tuberculose) e vacinas vivas atenuadas • História recente de neoplasia (<10 anos), com excepção de basalioma • Gravidez conhecida ou previsível e aleitamento • Insuficiência cardíaca congestiva (classe III-IV, NYHA) • Doença desmielinizante 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade ao fármaco ou a algum dos seus excipientes • Infecção activa (incluindo infecção crónica por vírus da hepatite B e C, bem como infecção por VIH e tuberculose) e vacinas vivas atenuadas • História recente de neoplasia (<5 anos), com excepção de basalioma ou CEC tratados • Gravidez conhecida ou previsível e aleitamento
Reacções Adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Reacções no local de injeção • Infecções • Tuberculose • Reacções cutâneas • Neoplasias • Doenças desmielinizantes • Insuficiência cardíaca congestiva • Anticorpos e Síndrome Lupus-like • Hepatotoxicidade • Efeito de classe 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacções no local de injeção • Cefaleias, tonturas • Infecções respiratórias superiores, nasofaringite • Outras infecções • Neoplasias cutâneas • Depressão • Diarreia • Prurido • Dorsalgia e mialgia • Fadiga
Interacções	Não há estudos formais sobre as interacções medicamentosas dos biológicos. Estes não devem ser administrados com outros medicamentos imunossupressores, devido ao elevado risco de infecção associado.	

Artigo de Revisão

sintomática⁸⁻¹⁰. Podem desenvolver-se anticorpos contra qualquer dos anti-TNF α (adalimumab: 8,4%; etanercept: 7%; infliximab: 28%), bem como contra o ustecinumab (5%)²⁰, nalguns casos associados a má resposta terapêutica; em doentes tratados em monoterapia com adalimumab, que participaram no estudo de suspensão do tratamento e novo tratamento, a taxa de anticorpos ao adalimumab após o novo tratamento (11 de 482 doentes, 2,3 %) foi semelhante à taxa observada antes da suspensão (11 de 590 doentes, 1,9 %) ¹⁶. Também podem surgir anticorpos antinucleares, mas é muito raro observar-se um quadro clínico *lupus-like*¹⁰⁻¹¹.

Infecções

Menos frequentes, mas mais preocupantes, são as infecções. Não se conhece, ao certo, o risco real destas complicações, visto que a terapêutica imunossupressora prévia ou concomitante também aumenta o seu risco, mas é fundamental a selecção criteriosa de todos os doentes e a sua monitorização continuada. As infecções mais frequentes são as das vias respiratórias superiores, rinite, bronquite e infecções das vias urinárias⁸⁻¹⁰. As infecções graves notificadas incluem sépsis secundária a *Listeria monocytogenes* e *Histoplasma capsulatum*, e raros casos de coccidiodomicose, criptococose, aspergilose, candidíase e pneumocistose⁴⁵⁻⁴⁷. Recentemente foram igualmente reportados casos de infecções graves a *Mycobacterium chelonae*⁴⁸ e 80 casos de Legionelose ou Doença do Legionário (*Legionella pneumophila*), dos quais resultaram 14 óbitos em doentes medicados com agentes anti-TNF alfa entre 1999 e 2010⁴⁹.

Tuberculose

Os doentes tratados com agentes anti TNF- α têm um risco aumentado de reactivação de tuberculose latente, em grau diversificado. Isto deve-se ao facto de o TNF- α ser determinante na defesa do hospedeiro contra a infecção pelo *Micobacterium tuberculosis*, em particular na formação de granulomas e na inibição da disseminação do bacilo^{50,51}. Adicionalmente, são particularmente frequentes as infecções extrapulmonares e disseminadas, de instalação rápida e precoce⁵².

O rastreio de tuberculose^{8,11,51,53}, antes de iniciar terapêutica biológica, é imperativo, em particular em países de elevada prevalência de tuberculose, como o nosso.

O teste intradérmico à tuberculina era o único teste disponível para diagnosticar a infecção latente causada pelo *M. tuberculosis*. No entanto, apresenta inúmeros problemas técnicos e logísticos, sendo o mais importante a ocorrência de resultados falsos positivos devidos à reacção cruzada causada pelo bacilo de Calmette e

Guérin (vacinação BCG) ou por outras micobactérias não tuberculosas.

Recentemente surgiram no mercado novas técnicas, os "Interferon Gamma Release Assays" (IGRA)^{54,55}, que permitem analisar a resposta imunológica à infecção por *M. tuberculosis*. São testes sanguíneos para o diagnóstico de infecção latente pelo *Micobacterium tuberculosis* que obtiveram aprovação da FDA em 2001. Estes testes consistem na quantificação do IFN- γ libertado por linfócitos sensibilizados no sangue incubado (durante 16-24h) com PPD de *Micobacterium tuberculosis*. Estão actualmente comercializadas por dois laboratórios, o QUANTIFERON[®]-TB Gold (Cellestis, Austrália) e o TB.Spot[®] (Oxford Immunotec, Grã-Bretanha).

Anexam-se a estas Normas 2 algoritmos de rastreio da tuberculose em candidatos a terapêutica biológica: o Anexo 3, adaptado das *guidelines* britânicas, sintetiza todos os passos de avaliação clínica, radiológica e laboratorial que devem ser seguidos nestes doentes; o Anexo 4, adaptado da Circular Normativa Portuguesa de Luta Contra a Tuberculose, diz respeito apenas aos testes de despiste de infecção tuberculosa latente, mas sendo mais adequado à realidade do nosso país, deve ser tido em conta na avaliação de todos os candidatos a esta terapêutica.

Nos candidatos a terapêutica biológica é necessário ter em consideração o estado imunitário do doente no momento do rastreio (sendo certo que a depressão imunitária se instalará ou agravará depois de iniciar a terapêutica biológica). Dada a vulnerabilidade destes doentes ao desenvolvimento de formas graves de TB activa, convencionou-se que o *cut-off* para o valor do teste tuberculínico deverá ser baixo e igual qualquer que seja a situação imunitária estimada (positivo se >5mm).

Os mais vulneráveis são os doentes considerados imunodeprimidos à partida e serão elegíveis para tratamento de infecção tuberculosa latente (ITBL) quaisquer que sejam os resultados dos testes (da tuberculina ou do IGRA).

Relativamente aos doentes que forem considerados não imunodeprimidos, se o teste tuberculínico for positivo, são elegíveis para tratamento de ITBL, podendo ser vantajoso fazer o teste IGRA para confirmar a infecção. Se tiverem tuberculina negativa e IGRA negativo (ou indeterminado) é razoável manter vigilância clínica sistemática durante o tratamento anti-TNF alfa para detecção precoce de reactivação tuberculosa ou ponderação de tratamento de ITBL. Nos casos em que se detectarem sequelas de TB ou nódulos de Gohn e que não tenham recebido tratamento anti-tuberculoso anterior deve considerar-se a indicação de tratamento.

Artigo de Revisão

Resumindo, perante um candidato a tratamento imunossupressor:

- a) Quer seja ou não imunodeprimido, deve adotar-se um *cut-off* de 5mm para a positividade do teste tuberculínico;
- b) O doente é sempre elegível para tratamento de ITBL, excepto se for não imunodeprimido, anérgico à tuberculina e IGRA negativo (ou indeterminado).

Deste modo, o rastreio de tuberculose em candidatos a terapêutica biológica deve compreender os seguintes passos:

1. Radiografia do tórax relatada por radiologista: se lesão suspeita, avaliação do doente por infecionologista ou pneumologista com experiência em tuberculose;
2. Se houver antecedentes de tuberculose: avaliação do doente por infecionologista/pneumologista com experiência em tuberculose;
3. Intradermo-reacção (IDR, Teste de Tuberculina) realizada em centro experiente e padronizado;
4. IGRA (QUANTIFERON®-TB Gold) realizado em centro experiente e padronizado.

Neoplasias

Os dados existentes até ao momento não são conclusivos, relativamente ao aumento do risco de neoplasias, dada a utilização habitual nos doentes com psoríase de outros fármacos imunossupressores e terapia PUVA. Contudo, parece haver um aumento do risco para neoplasias, em particular linfoma (Hodgkin e LCCT), melanoma e cancro cutâneo não-melanoma^{10,56,58}.

Insuficiência cardíaca congestiva

Foram notificados à FDA casos de início ou agravamento de insuficiência cardíaca pré-existente, secundários à administração de anti-TNF- α ⁵⁹. A possibilidade de patologia induzida pelo fármaco foi apoiada por forte associação temporal entre a introdução do mesmo e o início dos sintomas. Os factores de risco pré-existentes para patologia cardíaca estavam ausentes em metade dos casos e observou-se resolução, ou melhoria significativa dos sintomas, com a descontinuação do fármaco, nos doentes com menos de 50 anos.

Em relação ao ustecinumab, não parece haver aumento de eventos cardiovasculares *major* (enfarte agudo de miocárdio, morte súbita e acidente vascular cerebral) nos ensaios clínicos, embora seja necessário um maior número de doentes expostos para se poder excluir de modo definitivo este risco.

Doenças neurológicas

Foram reportados casos de doença neurológica desmielinizante, periférica ou central, incluindo esclerose múltipla, de início ou agravamento após terapêutica com anti TNF- α ⁶⁰, pelo que estes fármacos são contra-indicados em doentes com antecedentes ou com familiares de 1º grau com história de doenças desmielinizantes⁸⁻¹¹. O ustecinumab foi bem tolerado num estudo de fase II, em doentes com esclerose múltipla, sem que tenha sido observada evidência de progressão da desmielinização⁶¹.

Em termos gerais, os efeitos secundários ligeiros a moderados não implicam descontinuação definitiva (ou temporária) da terapêutica biológica; contudo, existem situações em que a gravidade dos potenciais riscos implícitos exigem interrupção da terapêutica:

1. Infecção "de novo", durante a terapêutica biológica.
2. Cirurgia *major* programada.
3. Diagnóstico de neoplasia maligna.

7.3.4. Como determinar qual a melhor opção terapêutica com agentes biológicos e sua sequência?

De acordo com as *guidelines* da *British Association of Dermatologists* (Reino Unido) de 2009²⁴, os anti TNFs são recomendados como intervenção de primeira linha nos doentes que cumpram os critérios para tratamento com biológicos.

Entre os 4 biológicos, a escolha de qual o primeiro a utilizar deverá ser baseada na necessidade clínica do doente, bem como na análise rigorosa dos riscos e benefícios de cada agente, no contexto individual de cada doente. Ainda assim, são feitas algumas recomendações:

1. Em doentes que necessitem de um controlo rápido da doença, adalimumab ou infliximab podem ser considerados como primeira escolha, com base no rápido início de acção, e elevada possibilidade de atingir um PASI 75 em 3 meses;
2. Em doentes com psoríase em placas crónica, estável, etanercept, adalimumab e ustecinumab podem ser considerados como primeira escolha, com base no perfil favorável risco/benefício, e facilidade de administração;
3. Em doentes com psoríase instável ou com psoríase pustulosa generalizada, ainda que com base em evidência limitada, infliximab é efectivo nestas situações clínicas e, como tal, poderá ser considerado como primeira escolha;
4. Em doentes com psoríase eritrodérmica, psoríase ou pustulose palmo-plantar, acrodermatite contínua de Hallopeau ou psoríase ungueal

Artigo de Revisão

consideradas graves, refractárias e/ou intolerantes a terapêuticas sistémicas clássicas poderá ser considerada a terapêutica biológica “off-label”;

5. Em doentes com psoríase artropática com envolvimento cutâneo extenso e grave, de acordo com os critérios de elegibilidade para início de terapêutica biológica, poderá se considerada a terapêutica anti-TNF alfa;
6. Em doentes que não respondem a um anti TNF (falência primária ou secundária), pode ser considerado um segundo anti TNF ou um agente anti-IL12/23p40; em doentes que não respondem ao ustecinumab poderá ser tentado um agente anti-TNF alfa.

Adicionalmente, é importante referir que, na sequência da informação anterior, as *guidelines* prevêm e “regulamentam” a transição entre tratamentos: de uma terapêutica sistémica *standard* para um biológico, de um biológico para outro e, ainda, de um biológico para terapêutica sistémica *standard*. Idealmente, deverá haver um período de washout entre um fármaco e o outro, para que as avaliações pré-tratamento (ex: gravidade da doença em *baseline*, teste da tuberculina), sejam efectuadas com rigor, e não ainda sob

efeito terapêutico, e para que a “carga” imunossupressora seja minimizada.

Nas situações em que não seja exequível fazer um período de *washout*, deverá ser tido em conta que os dados de segurança dos anti TNFs referem um risco aumentado para infecções, com a utilização concomitante de terapêuticas imunossupressoras. Mesmo nas situações de aparente falência terapêutica, a perda de eficácia, na psoríase, pode não significar perda total da actividade farmacológica; este facto pode ser particularmente relevante quando se muda de um agente biológico para outro: ainda que estes tratamentos sejam “tratamentos alvo”, muito específicos, a cadeia subsequente de eventos imunológicos é complexa. Como tal, nestes casos, e desde que as circunstâncias clínicas particulares do doente o permitam, deve ser evitada a sobreposição (tradicionalmente, o tempo que um fármaco demora a ser “limpo” do organismo, é igual a 4x a sua semi-vida terminal, sendo esse o intervalo recomendado entre tratamentos).

7.3.5. Avaliação prévia e monitorização dos doentes sob tratamento com agentes biológicos^{8,11,62-64}

Os potenciais efeitos adversos das terapêuticas biológicas, justificam as contra-indicações já referidas

Tabela 6 - Avaliação prévia e monitorização dos doentes com psoríase sob terapêutica biológica

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

* Teste de Mantoux (IDR) em todos os doentes e Quantiferão Gold, sempre que indicado (vide texto sobre rastreio de tuberculose)

Artigo de Revisão

à sua utilização (Tabela 5), bem como a cuidadosa monitorização dos doentes antes, durante e após a utilização destes fármacos. A avaliação clínica, laboratorial e radiológica recomendada em todos os doentes, encontra-se referida na Tabela 6.

NOTA: Estas “Recomendações Terapêuticas” foram analisadas por um grupo de dermatologistas portugueses, com experiência particular no tratamento da psoríase moderada a grave, a quem os autores agradecem a colaboração prestada e todas as sugestões formuladas, que se revelaram fundamentais na redacção final do presente documento.

BIBLIOGRAFIA

1. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:401-7.
2. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gillerest BA, Paller A, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
3. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Toxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296:1745-31.
4. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:614-21.
5. Nerimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:829-35.
6. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007; 157:68-73.
7. Pinto GM, Goncalo MM, Resende C, Pereira A. Recomendações terapêuticas na psoríase. *Acta Med Port*. 2001; 14(2):219-45.
8. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al: British Association of Dermatologists guidelines for use of biological intervention in psoriasis 2005. *Br J Dermatol*. 2005; 153:486-97.
9. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 2007; 299:111-38.
10. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1: Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:826-50.
11. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2: Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:851-64.
12. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3: Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60:643-59.
13. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4: Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61:451-85.
14. Krueger GG, Feldman SR, Camisa C, Duvic M, Elder JT, Gottlieb AB, et al. Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: What defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43:281-5.
15. Dubertret L. Patient-based medicine. *J Eur Acad Dermatol* 2006; 20(Suppl. 2):73-76.
16. Resumo das Características do Medicamento: Adalimumab (HUMIRA®)
17. Resumo das Características do Medicamento: Etanercept (ENBREL®)
18. Resumo das Características do Medicamento: Infliximab (REMICADE®)
19. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 976-86.
20. Resumo das Características do Medicamento: Ustekinumab (STELARA®)
21. Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, Menter A, Chartash EK, Valdes J. Safety and efficacy of ABT-874 a fully human interleukin 12/23 monoclonal

Artigo de Revisão

- antibody in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol*. 2008; 144: 200-7.
22. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol*. 2009; 23(Suppl.2):5-70.
 23. Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K, et al. S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris, Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011; 9 (Suppl. 2): S1–S95.
 24. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009; 161:987-1019.
 25. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines for the care of the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(1): 137-74.
 26. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010; 362(2): 118-28.
 27. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(1):106-15.
 28. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *B J Dermatol*. 2008; 158:558-66.
 29. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. 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; 55:598-606.
 30. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003; 139:1627-32.
 31. Daudén E, Griffiths CEM, Ortonne JP, Kragballe K, Molta CT, Robertson D, et al: Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol*. 2009; 23(1): 1374-82.
 32. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Eng J Med*. 2003; 349:2014–22.
 33. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005; 152:1304–12.
 34. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Guzzo CA, Baker D, Wu Y, Bala M, et al: Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:534-42.
 35. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al: Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005; 366:1367-74.
 36. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008; 371:1665-74.
 37. Papp KA, Langley RG, Lebwohl, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008; 371:1675-84.
 38. Reich K, Leonardi C, Griffiths CEM, Szapary PO, Wasfi Y, Hsu MC, et al. Update on the cumulative safety experience of Ustekinumab: results from the Ustekinumab Psoriasis Clinical Development Program with up to 4 years of follow-up. Poster apresentado em Congresso Mundial de Dermatologia, 24-29 Maio 2011, Seoul, Korea. Poster FC07-03.
 39. Rigopoulos D, Gregoriou S, Lazaridou E, Belyayeva E, Apalla Z, Makris M, et al. Treatment of nail psoriasis with adalimumab: an open label unblinded study. *J Eur Acad Dermatol* 2010;24(5):530-4.
 40. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:702-709.
 41. Revicki D, Willian MK, Saurat J-H, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, et al. Impact of adalimumab

Artigo de Revisão

- treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008; 158:549-557.
42. Van den Bosch F, Manger B, Goupille P, McHugh N, Rødevand E, Holck P, et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis (PsA) and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. *Ann Rheum Dis*. 2009; 69(2):394-9.
 43. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1863-9.
 44. Zeltser R, Valle L, Tanck C, Holyst MM, Ritchlin C, Gaspari AA, et al. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol*. 2001; 137:893-9.
 45. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM, et al: *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003; 48:319-24.
 46. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:2565-70.
 47. Bresnihan B, Cunnane G. Infections complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003; 29:185-202.
 48. Adenis-Lamarre E, Kostrzewa E. Infection cutanée à *Mycobacterium chelonae* au cours d'un traitement par anti-TNF. *Ann Dermatol Venereol*. 2009; 136:811-4.
 49. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm270977.htm>.
 50. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun*. 2001; 69:1847-55.
 51. Saunders BM, Cooper AM. Restraining mycobacteria: role of granulomas in mycobacterial infections. *Immunol Cell Biol* 2000; 78:334-41.
 52. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO, et al. Granulomatous infection diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1261-5.
 53. Doherty SD, Van Voorhees AV, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59(2):209-17.
 54. Perlmutter A, Mittaql A, Menter A. Tuberculosis and tumour necrosis factor- α inhibitor therapy: a report of three cases in patients with psoriasis. Comprehensive screening and therapeutic guidelines for clinicians. *Br J Dermatol* 2009; 160:8-15.
 55. Desai N, Raste Y, Cooke NT, Harland CC. Quantiferon – TB Gold testing for tuberculosis in psoriasis patients commencing anti-tumour necrosis factor α therapy. *Br J Dermatol* 2008; 158(5):1137-8.
 56. Adams AE, Zwicker J, Curiel C, Kadin ME, Falchuk KR, Drews R, et al. Aggressive cutaneous T-cell lymphomas after TNF α blockade. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:660-2.
 57. Fulchiero GJ Jr, Salvaggio H, Drabick JJ, Staveley-O'Carroll K, Billingsley EM, Marks JG, et al. Eruptive latent metastatic melanomas after initiation of antitumor necrosis factor therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(Suppl):S65-7.
 58. Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor alpha receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:953-6.
 59. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM, et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med*. 2003; 138:807-11.
 60. Sicotte NL, Voskuhl RR: Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. *Neurology* 2001; 57:1885-8.
 61. Segal BM, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol*. 2008;7:796-804.
 62. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, Gladman D, Gordon KB, Hsu S, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Monitoring and vaccination in patients treated with biologics for psoriasis.

Artigo de Revisão

- J Am Acad Dermatol. 2008; 58(1):94-105.
63. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. J Am Acad Dermatol. 2008; 58(6):1031-42.
64. Huang W, Cordoro KM, Taylor SL, Feldman SR. To test or not to test? An evidence-based assessment of the value of screening and monitoring tests when using systemic biologic agents to treat psoriasis. J Am Acad Dermatol 2008; 58(6):970-7.
65. Rich P, Langley R, Guzzo C, et al. Improvement in Nail Psoriasis with Ustekinumab, a New Anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody: Results from a Phase 3 Trial. Poster apresentado em Congresso da EADV, 17-21 Set 2008, Paris. Poster FP1007.

Anexo 1

PASI: Índice de extensão e gravidade da psoríase

O PASI é uma medida da extensão e gravidade da Psoríase e é, frequentemente, usado em ensaios clínicos sobre o seu tratamento. Este deve ser calculado antes, durante e após o início do tratamento, de forma a determinar a resposta ao mesmo. Quanto mais baixo o valor, menor a extensão e gravidade da Psoríase.

O PASI é calculado da seguinte forma: o corpo é dividido em 4 secções, e cada uma é pontuada, individualmente: cabeça (C) – 10% do total da superfície cutânea; membros superiores (MS) – 20%; tronco (T) – 30%; membros inferiores (MI) – 40%.

Determinação da percentagem de área afectada (P) por secção:

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

Determinação da gravidade por secção: são avaliados 3 parâmetros: Eritema (E), Descamação (D), Infiltração das lesões (I). Para cada parâmetro, atribui-se uma pontuação:

Gravidade	Pontuação
Nenhuma	0
Alguma	1
Moderada	2
Severa	3
Máxima	4

A pontuação total determina-se da seguinte forma:

$$\text{PASI: } 0,1 \times \text{PC} \times (\text{EC} + \text{DC} + \text{IC}) + 0,2 \times \text{PMS} \times (\text{EMS} + \text{DMS} + \text{IMS}) + 0,3 \times \text{PT} \times (\text{ET} + \text{DT} + \text{IT}) + 0,4 \times \text{PMI} \times (\text{EMI} + \text{DMI} + \text{IMI})$$

Artigo de Revisão

Anexo 2 Índice de Qualidade de Vida - Dermatologia (IQV-D)

A preencher pelo(a) médico(a) ou enfermeiro(a):

Instituição/Serviço: _____ Zona: Norte <input type="checkbox"/> Centro <input type="checkbox"/> Sul <input type="checkbox"/>	IQV-D RB <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> (Não preencher)
Data: ___ / ___ / ___ <small>d m a</small>	
Diagnóstico: Principal _____ Duração da doença _____ Outros _____ Duração da doença _____	

A preencher pelo(a) utente:

Idade: ____ Sexo: ____ Escolaridade: ____ Profissão: _____ _____
Estado civil: Casado(a)/União de facto <input type="checkbox"/> Separado(a)/ Divorciado(a) <input type="checkbox"/> Viúvo(a) <input type="checkbox"/> Solteiro(a) <input type="checkbox"/>

QUESTIONÁRIO

A finalidade do QUESTIONÁRIO é avaliar quanto o seu problema de pele o(a) afectou DURANTE A ÚLTIMA SEMANA. Por favor marque UMA resposta a cada uma das 10 perguntas.

Assim:

1.	Na última semana sentiu a pele irritada e mais sensível, comichão ou sensação de picadas ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Na última semana sentiu-se embaraçado(a) ou incomodado(a) por causa do estado da sua pele?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Na última semana até que ponto o seu problema de pele prejudicou a sua vida normal (fazer compras, cuidar da casa, tratar das plantas, etc.)?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
4.	Na última semana a escolha da roupa que usou teve que ver com o estado da sua pele?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>

Artigo de Revisão

5.	Na última semana até que ponto o seu problema de pele afectou o convívio com outras pessoas ou mesmo os seus tempos livres ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Na última semana até que ponto o seu problema de pele o(a) impediu de praticar desporto ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Na última semana o seu problema de pele impediu-o(a) de trabalhar ou estudar ?	Sim Não	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<i>Se a sua resposta foi NAO, até que ponto a sua pele foi problema no trabalho ou na escola?</i>	Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Na última semana o estado da sua pele criou-lhe problemas no relacionamento com colegas de trabalho, o/a seu/sua companheiro(a), alguns amigos próximos ou familiares ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Na última semana até que ponto o seu problema de pele afectou a sua vida sexual ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Na última semana até que ponto os tratamentos para a sua pele lhe criaram problemas, por exemplo de sujar a casa ou lhe tomarem demasiado tempo?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

POR FAVOR VERIFIQUE SE RESPONDEU A TODAS AS PERGUNTAS, E COM UMA ÚNICA RESPOSTA A CADA UMA.

OBRIGADO.

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS

Ó A.Y. Finlay, G.K. Khan, 1992.

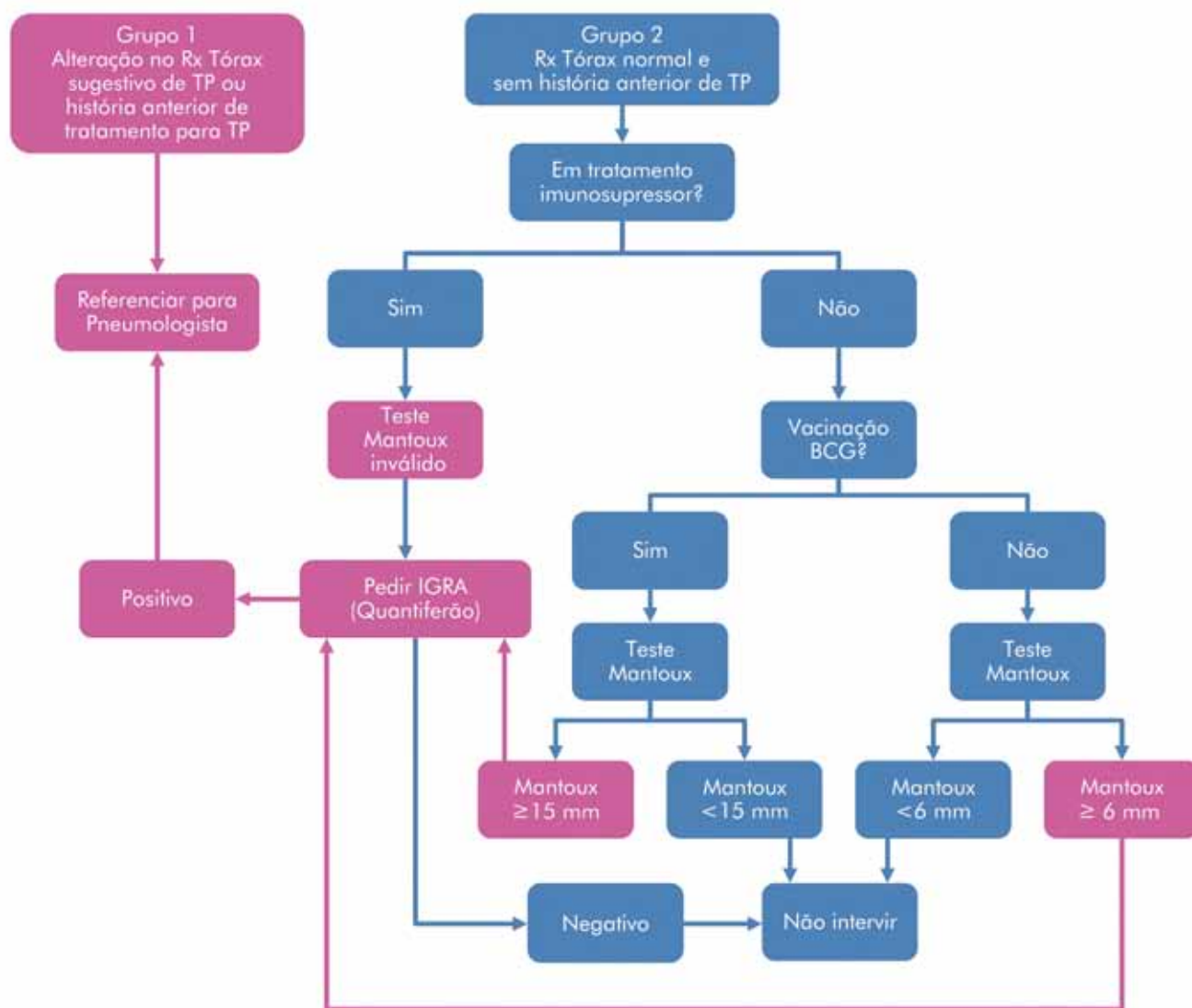
Interdita a reprodução, ainda que parcial, do presente documento.

Versão portuguesa autorizada (cpsicomt@fpce.ul.pt)

Artigo de Revisão

Anexo 3

Algoritmo para screening de tuberculose, em candidatos a terapêutica biológica



"Algorithm for assessment and management of tuberculosis(TP) in patients scheduled for biologic therapy." Adaptado da Fig.1 da "British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009, BJD 2009, 161, pp987-1019.

Anexo 4

Algoritmo para o diagnóstico de infecção latente, e consequente ponderação de tratamento, em doentes candidatos a tratamento com anti-TNF alfa conforme a vulnerabilidade da população alvo e os resultados dos testes

População Alvo	Tuberculina (TST) [#]	IGRA	Tratamento*	Seguimento
Pessoas imunodeprimidas candidatas a tratamento imunossupressor	Positivo ($\geq 5\text{mm}$)	Qualquer resultado	Elegível	(1)
	Negativo ($< 5\text{mm}$)	Qualquer resultado	Elegível	(1)
Pessoas não imunodeprimidas candidatas a tratamento imunossupressor	Positivo ($\geq 5\text{mm}$)	Qualquer resultado	Elegível	(1)
	Negativo ($< 5\text{mm}$)	Positivo	Elegível	(1)
		Indeterminado	Não elegível	Repete IGRA (2)
			Não elegível	(2)

Algoritmo proposto pela Direcção Geral de Saúde, em Circular Normativa do Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose, incluído no Projecto de expansão dos testes IGRA (Nº 04/PNT de 11/02/2010)

[#]Na ponderação dos critérios para tratamento, quando é referido o valor inicial da reacção à tuberculina pressupõe-se que se trata da reacção depois de provocado o efeito de “boosting” para despiste de falsos negativos, usando a designada técnica de “two steps”.

*Quando se refere elegibilidade para o tratamento de ITBL, considera-se haver critérios para a instituição de tratamento para infecção tuberculosa latente e pressupõe-se que já foi excluída a existência de tuberculose activa e que foram ponderados os riscos de hepatotoxicidade e de má adesão do doente. O facto de o doente não ser referido como elegível, significa apenas que não tem critérios para tratamento da infecção tuberculosa latente podendo e devendo, em algumas situações, ser instituída quimioprofilaxia primária; é o caso dos contactos mais vulneráveis com forte exposição ao *M. tuberculosis*.

(1) Vigilância clínica sistemática para detecção precoce de reactivação tuberculosa, durante todo o tempo do tratamento com Anti-TNF alfa;

(2) Reforço da vigilância clínica sistemática para detecção precoce de reactivação tuberculosa e ponderação de tratamento de ITBL se se detectarem sequelas de TB ou nódulos de Gohn em pessoas que nunca tenham recebido tratamento anti-tuberculoso anterior.