

CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2020

ALGORITMO DE TRATAMENTO DA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Coordenação Geral:

Sérgio Palma | PE

Editores:

Ricardo Romiti | SP, André Vicente E. de Carvalho | RS, Gleison V. Duarte | BA

Revisão Geral:

Hélio Amante Miot | SP



GESTÃO 2019/2020

**CONSENSO
BRASILEIRO DE
PSORÍASE 2020**

**ALGORITMO DE TRATAMENTO DA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA**



GESTÃO 2019/2020

CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2020 – ALGORITMO DE TRATAMENTO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA - 3ª edição

Copyright © by Sociedade Brasileira de Dermatologia

Av. Rio Branco, 39 / 18º andar - 20090-003 - Rio de Janeiro - RJ Brasil

ESTÁ É UMA PUBLICAÇÃO



Supervisão editorial: Paulo Henrique de Souza

Capa e editoração eletrônica: Nazareno Nogueira de Souza

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste exemplar, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.

CIP – CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

C755 Consenso brasileiro de psoríase 2020 : algoritmo de tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia / coordenação geral Sérgio Palma; editores Ricardo Romiti, André Vicente E. de Carvalho, Gleison V. Duarte, revisão geral Hélio Amante Miot. - 3. ed. - Rio de Janeiro : Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020.

138p.

Formato: PDF

ISBN 978-65-992880-1-2 (recurso eletrônico)

1. Dermatologia – Manuais, guias, etc. 2. Pele – Doenças – Tratamento. 3. Psoríase. I. Palma, Sérgio. II. Romiti, Ricardo. III. Carvalho, André Vicente E. de. IV. Duarte, Gleison V. V. Miot, Hélio Amante.

CDD 616.526

CDU 616.517

Vanessa Mafra Xavier Salgado – Bibliotecária – CRB-7/6644



DIRETORIA EXECUTIVA 2019/2020

Sérgio Palma | PE

Presidente

Mauro Yoshiaki Enokihara | SP

Vice-Presidente

Cláudia Carvalho Alcantara Gomes | RJ

Secretário Geral

Egon Luiz Rodrigues Daxbacher | RJ

Tesoureiro

Flávia Vasques Bittencourt | MG

1ª Secretária

Leonardo Mello Ferreira | ES

2ª Secretário

EQUIPE TÉCNICA

Coordenação Geral:

Sérgio Palma (PE)

Editores:

Ricardo Romiti (SP), André Vicente E. de Carvalho (RS), Gleison V. Duarte (BA)

Revisão Geral:

Hélio Amante Miot (SP)

COLABORADORES

• Adriana M. Porro	SP	• Leticia Oba Galvão	DF
• Adriane Reichert Faria	PR	• Lincoln Fabricio	PR
• Aldejane Gurgel de A. Rodrigues	PE	• Livia do Nascimento Barbosa	RJ
• Alexandre Gripp	RJ	• Livia Souto	RJ
• Aline Bressan	RJ	• Luciane D. B. Miot	SP
• Ana Carolina Belini Bazán Arruda	SP	• Luciena C. Martins Ortigosa	SP
• Anber A. Tanaka	PR	• Luiza Keiko M. Oyafuso	SP
• André Luís da Silva Hirayama	SP	• Luiza O. Keiko	SP
• André Vicente E. de Carvalho	RS	• Luna Azulay-Abulafia	RJ
• Andréa Machado C. Ramos	MG	• Marcelo Arnone	SP
• Andreia Castanheiro da Costa	SP	• Marcelo Pinheiro	SP
• Aripuanã Terena	MG	• Maria Cecilia de C. Bortoletto	SP
• Arnóbio da Penha Pachêco	RN	• Maria de Fátima S. Paim de Oliveira	BA
• Bruna Elena Graciano Falcone	SP	• Maria Denise Fonseca Takahashi	SP
• Cacilda da Silva Souza	SP	• Maria Vitória Restropo	SP
• Caio Cesar S. de Castro	PR	• Mauricio Amboni Conti	SC
• Clarice Kobata	SP	• Mayra Ianhez	GO
• Claudia Maia	RJ	• Michelle dos Santos Diniz	MG
• Claudio Lerer	DF	• Monica Nunes de Souza Santos	AM
• Cynthia C. F. Mota	SP	• Paulo A. Oldani Felix	RJ
• Daniel Holthausen Nunes	SC	• Paulo Eduardo de Sá Gonçalves	CE
• Dimitri Luz	SP	• Renata F. Magalhães	SP
• Domingos Jordão Neto	SP	• Ricardo Romiti	SP
• Eduardo L. Martins	SP	• Roberta Buense Bedrikow	SP
• Esther Bastos Palitot	PB	• Roberto Souto Silva	RJ
• Francisca Regina O. Carneiro	PA	• Rosana Lazzarini	SP
• Gladys A. Martins	DF	• Sidney Augusto da C. Costa	RN
• Gleison V. Duarte	BA	• Silvio Alencar Marques	SP
• Heitor de Sá Gonçalves	CE	• Sineida B. Ferreira	PR
• Ivonise Follador	BA	• Sueli Carneiro	RJ
• Jane Bonfá	RJ	• Tania Ferreira Cestari	RS
• Jane Marcy Neffá Pinto	RJ	• Verônica Rodrigues Bogado Leite	RJ
• Jaqueline Silva	RS	• Vivianne Lira da C. Costa	RN
• João Carlos R. Avelleira	RJ	• Wagner Galvão	SP
• Juliana Catucci Boza	RS	• Xinaida Lima	CE
• Juliana Nakano	SP		

SUMÁRIO

Prefácio	10
Sérgio Palma (PE)	
Introdução	11
Ricardo Romiti (SP), André Vicente E. de Carvalho (RS), Gleison V. Duarte (BA)	
CAPÍTULO 1	
Instrumentos de Avaliação de Gravidade	13
Silvio Alencar Marques (SP), Luciane D. B. Miot (SP)	
CAPÍTULO 2	
Qualidade de Vida	16
Maria Cecilia de C. Bortoletto (SP), Armóbio da Penha Pachêco (RN)	
CAPÍTULO 3	
Prevalência de Comorbidades	19
Adriane Reichert Faria (PR), Caio Cesar S. de Castro (PR)	
CAPÍTULO 4	
Psoríase em placas: quadro clínico e diagnóstico	22
Luciena C. Martins Ortigosa (SP), Xinaida Lima (CE)	
CAPÍTULO 5	
Artrite Psoriásica	25
Sueli Carneiro (RJ), Marcelo Pinheiro (SP)	
CAPÍTULO 6	
Tratamento Tópico	28
Mayra Ianhez (GO), Monica Nunes de Souza Santos (AM)	
CAPÍTULO 7	
Fototerapia	31
Roberta Buense Bedrikow (SP), Rosana Lazzarini (SP)	
CAPÍTULO 8	
Metotrexato	33
João Carlos R. Avelleira (RJ), Aline Bressan (RJ)	
CAPÍTULO 9	
Acitretina	35
André Luís da Silva Hirayama (SP), Sineida B. Ferreira (PR)	
CAPÍTULO 10	
Ciclosporina	38
Adriana M. Porro (SP), Alexandre Gripp (RJ)	
CAPÍTULO 11	
Imunobiológicos	41
<ul style="list-style-type: none">• Infliximabe – Ivonise Follador (BA), Juliana Nakano (SP)• Etanercepte – Andréa Machado C. Ramos (MG), Aripuanã Terena (MG)• Adalimumabe – Francisca Regina O. Carneiro (PA), Vivianne Lira da C. Costa (RN)• Certolizumabe Pegol – Anber A. Tanaka (PR), Lincoln Fabricio (PR)• Ustequinumabe – Leticia Oba Galvão (DF), Gladys A. Martins (DF)	

- Secuquinumabe – Ricardo Romiti (SP), Clarice Kobata (SP)
- Ixequizumabe – Michelle dos Santos Diniz (MG), Cacilda da Silva Souza (SP)
- Guselcumabe – Renata F. Magalhães (SP), Dimitri Luz (SP)
- Risanquizumabe – André Vicente E. de Carvalho (RS), Jaqueline Silva (RS)

CAPÍTULO 12

Biosimilares	44
Claudia Maia (RJ), Paulo A. Oldani Felix (RJ)	

CAPÍTULO 13

Avaliação Pré-tratamento Imunobiológico	47
Wagner Galvão (SP), Maria Vitória Restropo (SP)	

CAPÍTULO 14

Meia-Vida dos Tratamentos Convencionais e dos Imunobiológicos	49
Cynthia C. F. Mota (SP), Eduardo L. Martins (SP)	

CAPÍTULO 15

Metas de Tratamento	51
Daniel H. Nunes (SC), Andreia Costa (SP)	

CAPÍTULO 16

Tratamentos Combinados	53
Mauricio Conti (SC), Esther B. Palitot (PB)	

CAPÍTULO 17

Manejo de Áreas Especiais	55
<ul style="list-style-type: none"> • Psoríase Ungueal – Ana Carolina B Arruda (SP), Claudio Lerer (DF) • Psoríase Palmoplantar – Livia Souto (RJ), Roberto Souto (RJ) • Psoríase do Couro Cabeludo – Jane Bonfá (RJ), Verônica Rodrigues Bogado Leite (RJ) • Psoríase Genital e Invertida – Sidney Augusto da C. Costa (RN), Domingos Jordão Neto (SP) 	

CAPÍTULO 18

Hepatites e HIV	58
Luiza O. Keiko (SP), Bruna Falcone (SP)	

CAPÍTULO 19

Gravidez e Lactação	61
Luna Azulay-Abulafia (RJ), Aldejane Gurgel de A. Rodrigues (PE)	

CAPÍTULO 20

Psoríase na Infância e Adolescência	64
Tania F. Cestari (RS), Juliana Bozza (RS)	

CAPÍTULO 21

Conduta na Psoríase Pustulosa Generalizada	66
Marcelo Arnone (SP), Maria Denise F. Takahashi (SP)	

CAPÍTULO 22

Conduta na Psoríase Eritrodérmica	68
Heitor de Sá Gonçalves (CE), Paulo Eduardo de Sá Gonçalves (CE)	

CAPÍTULO 23	
Meia-vida dos tratamentos convencionais e imunobiológicos	71
Gleison V. Duarte (BA), Maria de Fátima S. Paim de Oliveira (BA)	
CAPÍTULO 24	
Metas de tratamento na psoríase	73
Andreia Castanheiro da Costa (SP), Daniel Holthausen Nunes (SC)	
CAPÍTULO 25	
Tratamento combinado	75
Esther Bastos Palitot (PB) e Mauricio Amboni Conti (SC)	
CAPÍTULO 26	
Manejo de áreas especiais - psoríase ungueal	77
Ana Carolina Belini Bazán Arruda (SP), Claudio Lerer (DF)	
CAPÍTULO 27	
Manejo de áreas especiais: psoríase palmoplantar	79
Livia do Nascimento Barbosa (RJ), Roberto Souto Silva (RJ)	
CAPÍTULO 28	
Psoríase de couro cabeludo	81
Verônica Rodrigues Bogado Leite (RJ), Jane Marcy Neffá Pinto (RJ)	
CAPÍTULO 29	
Psoríase Genital e Invertida	83
Domingos Jordão Neto (SP), Sidney Augusto da C. Costa (RN)	
CAPÍTULO 30	
HIV e Hepatites	85
Luiza Keiko M. Oyafuso (SP), Bruna Elena Graciano Falcone (SP)	
CAPÍTULO 31	
Tratamento da psoríase na gestação e lactação	90
Luna Azulay-Abulafia (RJ), Aldejane Gurgel Rodrigues (PE)	
CAPÍTULO 32	
Psoríase na Infância e Adolescência	92
Tania Ferreira Cestari (RS), Juliana Catucci Boza (RS)	
CAPÍTULO 33	
Conduta na Psoríase Pustulosa Generalizada	94
Marcelo Arnone (SP), Maria Denise Fonseca Takahashi (SP)	
CAPÍTULO 34	
CONDUTA NA PSORÍASE ERITRODÉRMICA	96
Heitor Gonçalves (CE), Paulo Gonçalves (CE)	
CAPÍTULO 35	
Perspectivas no tratamento da psoríase	98
Gleison Duarte (BA), Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira (BA)	

PREFÁCIO

O *Consenso Brasileiro de Psoríase 2020 e Algoritmo de Tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD)* resulta de uma ação institucional que traz benefícios para os médicos especialistas e a população. Elaborado com base em critérios rigorosos, comuns aos produtos lançados pela entidade, esse documento oferece acesso a uma importante atualização científica, com foco no manejo do paciente em diferentes fases do tratamento.

A contribuição da SBD tem relevância para a formulação de protocolos de atendimento e de políticas públicas para o atendimento de pacientes com psoríase – de moderada à grave. Também oferece subsídios ao processo de decisão para incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias, em especial de medicamentos, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Neste sentido, a atuação da SBD, por meio de representantes, junto à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), tem sido marcada pelo compromisso de garantir aos pacientes opções de tratamento que tragam bem-estar.

Além de servir como parâmetro técnico para avanços assistenciais, nos segmentos público e privado, este *Consenso* tem outro papel importante: municia o Poder Judiciário, o Ministério Público e demais agentes representativos da sociedade com dados e informações úteis aos debates e deliberações em diferentes etapas de tramitação, a grande maioria pleiteando o fornecimento de medicamentos não contemplados no rol de produtos oferecidos pelo SUS.

Nos oito anos que separam este *Consenso* de sua edição anterior, lançada em 2012, muitos avanços foram alcançados pela ciência, o que transparece, em sua versão atual, na apresentação de um novo fluxograma de tratamento da psoríase e no delineamento de estratégias para migração de terapias. Dentre os diferenciais, abordados no documento, estão: inclusão de novos medicamentos imunobiológicos, definição de novos desfechos, metas de tratamento e critérios de gravidade.

Sem dúvida, classes de drogas cada vez mais eficazes no manejo da psoríase possibilitaram a incorporação de novas metas de tratamento ao *Consenso Brasileiro de Psoríase 2020*, contemplando o PASI 90 e PASI absoluto < 3 (ao invés do tradicional PASI 75) como meta a ser alcançada.

Não há dúvidas de que o exercício promovido pela SBD influenciará na melhoria dos fluxos assistenciais no País. O melhor de tudo é que os ganhos descritos serão sentidos na pele por milhões de pessoas, recuperando qualidade de vida. Contudo, como tais mudanças podem levar tempo para serem colocadas em prática, é importante que cada vez mais pessoas tenham informações sobre a psoríase e suas implicações.

Assim, o lançamento desse produto, em outubro, se reveste de grande valor simbólico, pois acontece no mês tradicionalmente marcado por ações de conscientização sobre essa doença que muitos já viram, mas não sabem o nome. São pessoas que desconhecem que se trata de um transtorno de saúde – imunomediado e não contagioso – que afeta cerca de 125 milhões de indivíduos em todo o mundo (5 milhões deles apenas no Brasil).

Neste sentido, os cuidados com portadores de psoríase devem ser entendidos como tema prioritário para a agenda pública. Por conta de seu caráter sistêmico, essa doença, antes vista como agravo de pele, passou a ser relacionada a doenças e condições que afetam o sistema cardiovascular. Uma delas é a chamada síndrome metabólica, composta principalmente pelo trio hipertensão arterial, glicemia alterada e obesidade central (circunferência da cintura superior a 88 cm na mulher e 102 cm no homem).

Diante do exposto, recomenda-se tornar essa publicação – *Consenso Brasileiro de Psoríase 2020 e Algoritmo de Tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD)* – um instrumento de consulta voltado a quem convive com essa doença, seja como paciente e como médico assistente responsável, bem como diferentes segmentos populacionais, formadores de opinião, gestores e políticos.

Sérgio Palma

Presidente da SBD – Gestão 2019/2020

INTRODUÇÃO

Ricardo Romiti¹,
André Vicente E. de Carvalho²,
Gleison V. Duarte³

A elucidação dos mecanismos fisiopatológicos e o desenvolvimento de novos tratamentos para a psoríase demandam periódicas atualizações na publicação de consensos, algoritmos e guias de tratamento.

No Brasil, a composição étnica, aumento da longevidade, além de características climáticas e de insolação podem implicar em dados epidemiológicos únicos e diferentes prevalências regionais de psoríase, além de influenciar a gravidade da doença e a resposta terapêutica.

Dados recentes da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) estimam a prevalência da psoríase no Brasil em 1,31%, sendo 1.15% (IC 95% 0.90 a 1.43%) em mulheres e 1.47% (IC 95% 1.11 a 1.82%) em homens ($p=0.22$). Identificou-se aumento da prevalência de psoríase ($p<0.01$) quanto à faixa etária, que, abaixo dos 30 anos foi de 0.58% (IC 95% 0.31 a 0.84%), entre 30 e 60 anos foi de 1.39% (IC 95% 1.10 a 1.74%), e, entre maiores de 60 anos, 2.29% (IC 95% 1.71 a 2.84%).

As regiões do país diferiram quanto à prevalência da doença ($p=0.02$), com maiores indicadores nas regiões Sul e Sudeste, em contraste com Centro-Oeste, Norte e Nordeste (Ref: Romiti Retal. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *Int J Dermatol.* 2017 Aug;56(8):e167-e168).

Em paralelo, 73,4% dos pacientes brasileiros com psoríase moderada a grave referem comprometimento da qualidade de vida relacionada à saúde - *Health related quality of Life*. (Ref: Lopes N *et al.* Humanistic and economic impact of moderate to severe plaque psoriasis in Brazil. *Adv Ther.* 2019 Oct;36(10):2849-2865).

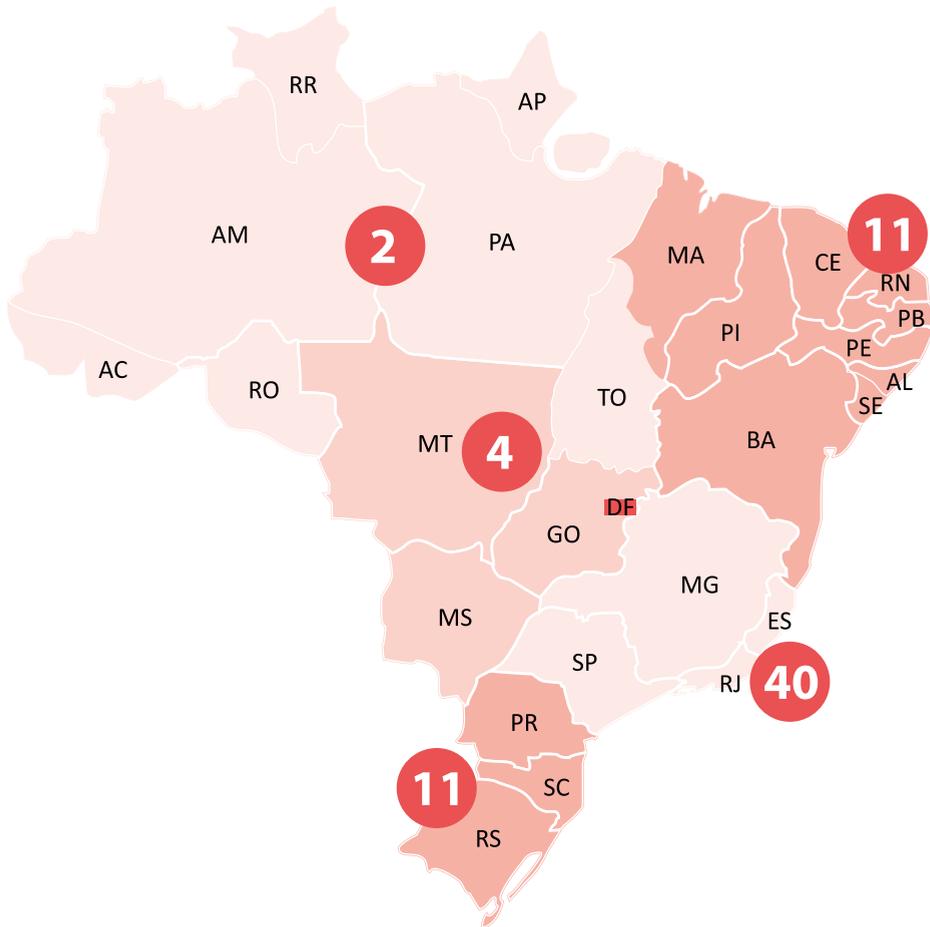
Apresentamos, a seguir, o Consenso Brasileiro de Psoríase 2020 e Algoritmo de Tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia elaborado com a colaboração de especialistas de todas as regiões do Brasil (figura A).

¹. Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, (SP).

². Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, (RS).

³. Instituto Bahiano de Imunoterapia (IBIS), Salvador, Bahia, (BA).

Figura A. Distribuição de especialistas participantes no Consenso Brasileiro de Psoríase 2020 de acordo com as diferentes regiões do Brasil.



Na elaboração deste consenso utilizamos a estratificação dos níveis de evidência e seu grau de recomendação, conforme projeto diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB), descrito abaixo:

Grau de recomendação e força de evidência (Ref: http://www.portalmédico.org.br/diretrizes/100_diretrizes/Texto_Introductorio.pdf. Acessado em 01/09/2020):

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

CONSENSO DE PSORÍASE 2020 E ALGORITMO DE TRATAMENTO

Ricardo Romiti¹
André Vicente E. de Carvalho²
Gleison V. Duarte³

Neste documento, utilizamos a ferramenta Delphi para obter respostas em questões não consensuais na literatura, através da coleta anônima de dados entre especialistas no tema. O método Delphi é definido como “uma técnica de obtenção de dados usada para obter o consenso de um grupo de especialistas em determinado assunto”.¹ Desta forma, foi validado novo fluxograma de tratamento da psoríase grave e foram definidas estratégias para migração de terapias, delineadas para sua adoção no contexto de saúde pública ou privada brasileiro, a partir da escuta de múltiplas vozes entre especialistas imersos nestes sistemas de saúde.

Foram realizados dois rounds com participação de 66 dermatologistas autores desse consenso, de todas as regiões do país, com experiência no tratamento da psoríase. Foi utilizado Sistema de votação *online* (Survey Monkey[®]), sendo considerado consenso a presença de acordo em pelo menos 70% dos especialistas. Os dados obtidos foram analisados estatisticamente. A amostra foi obtida por nomeação e submetida a teste de aleatoriedade, que resultou na não-rejeição da aleatoriedade, com significância de 5%. Os resultados são mostrados na Tabela 1.1 e na figura 1.1.

¹ Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, (SP).

² Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, (RS).

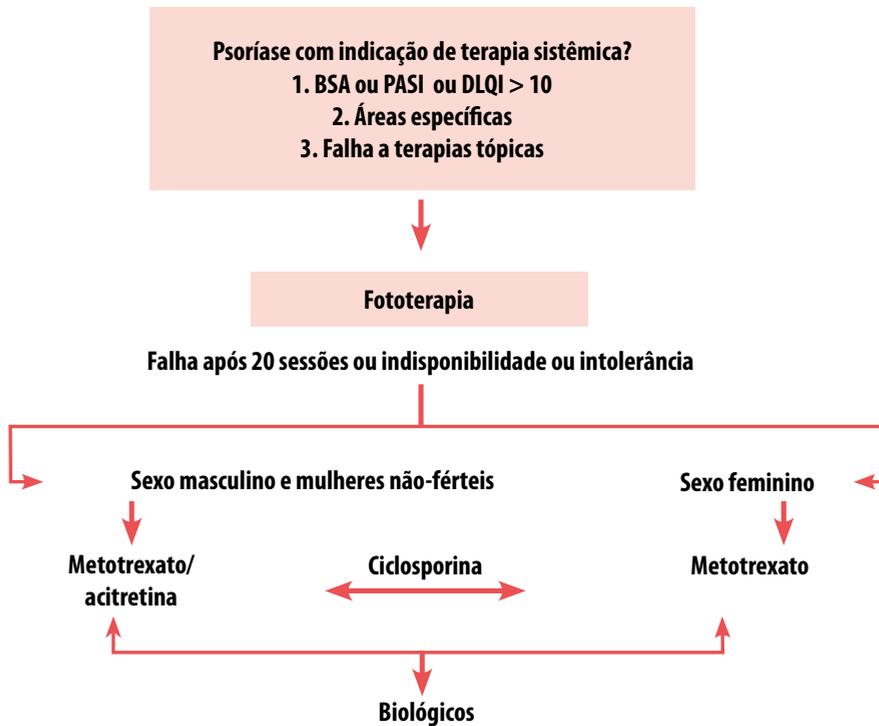
³ Instituto Bahiano de Imunoterapia (IBIS), Salvador, Bahia, (BA).

Tabela 1. Classificação das opiniões dos respondentes, por pergunta, Brasil -2020.

Perguntas	Respostas com o maior percentual de concordância	Classificação
P1: Qual critério de mudança de uma terapia para outra?	Indisponibilidade, intolerância, falha ou contraindicação absoluta ou relativa	Consenso
P2: Caso o paciente não alcance PASI 50 e DLQI < 5 (falha primária) com metotrexato oral na dose de 15 mg/semana em até 8 semanas, havendo pleno acesso/disponibilidade?	1. Troca de medicação: 54% 2. Otimização da dose de MTX até 25 mg/semana, independente da via de administração: 46%	Dissenso
P3: Caso o paciente não alcance PASI 75 e DLQI < 5 (falha secundária) com metotrexato oral na dose de 15 mg/semana em até 8 semanas, qual conduta sugerida, havendo pleno acesso/disponibilidade?	Otimização de dose de MTX até 25 mg/semana, independente da via de administração (oral/parenteral).	Consenso
P4: Caso paciente não alcance PASI 50 e DLQI < 5, deve-se considerar falha a acitretina em:	12-16 semanas	Consenso
P5: Caso paciente não alcance PASI 50 e DLQI < 5, deve-se considerar falha primária a ciclosporina (até 5 mg/kg) em:	Até 4 semanas	Consenso
P6: Qual meta terapêutica a ser atingida nos pacientes em uso de biológicos?	PASI 90 ou PASI absoluto < 3	Consenso
P7: Qual seu grau de concordância com a frase: "Em pacientes que apresentem falha primária a um imunobiológico, deve-se trocar a medicação por outra com diferente mecanismo de ação"?	70% de concordância	Consenso
P8: Qual seu grau de concordância com a frase: "Pacientes com falha secundária a um mecanismo de ação biológico podem se beneficiar de mudança para droga da mesma classe"?	51% de concordância	Dissenso
P9: De 1-10 qual seu concordância com o fluxograma proposto? (1 = discordo totalmente; 10 = concordo totalmente).	86,4% de concordância	Consenso

Tabela 1.1. Classificação das opiniões dos respondentes, por pergunta, Brasil -2020. Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 1.1. Algoritmo de tratamento da psoríase grave da Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020.



Observações importantes:

1. A mudança entre tratamentos poderá ocorrer se intolerância, falha ou contraindicação absoluta ou relativa.
2. Pacientes em uso de MTX com DLQI < 5 e PASI50 em oito semanas - não houve consenso, predominando, porém, a sugestão de troca de medicação. Havendo PASI 75 e DLQI <5 em oito semanas foi consensual a otimização de dose (via oral/SC).
3. Considerar falha primária caso paciente não alcance PASI 50 e DLQI < 5 entre 12-16 semanas de acitretina e até quatro semanas para ciclosporina.
4. Meta terapêutica: para os imunobiológicos a meta neste consenso é de alcance de PASI90 ou PASI absoluto < 3. Havendo falha primária deve-se optar por diferente mecanismo de ação.

Mediado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, esse instrumento representa um avanço na uniformização de condutas, na assistência pública ou privada, baseadas no que dispomos ou almejamos no tratamento da psoríase grave. A existência de dissensos estimula posterior debate sobre temas controversos e sem resposta na literatura médica.

O elevado percentual de concordância nos demais temas fornece subsídios aos profissionais atuantes na área para as melhores escolhas terapêuticas, ao invés de decisões baseadas unicamente na experiência do prescritor. Tal transparência é fundamental para todos os envolvidos, sejam gestores do sistema de saúde suplementar ou do sistema único de saúde (SUS), médicos, pacientes, seus familiares e associações de pacientes.²

INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DE GRAVIDADE DA PSORÍASE*

Silvio Alencar Marques¹
Luciane Donida Bartoli Miot¹

Há mais de 50 métodos de avaliação da gravidade da psoríase, porém, a grande maioria não foi validada adequadamente, tampouco apresentam uniformidade entre si, não existindo um consenso sobre qual seria o melhor instrumento.³⁻⁶ Os principais métodos são descritos a seguir.

1. PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)

Trata-se do instrumento mais utilizado para a avaliação da psoríase.^{7,8} No PASI, as placas são analisadas segundo três critérios: eritema, infiltração e descamação. A gravidade é dada para cada item através de uma escala de intensidade de 0 a 4.

O corpo é dividido em regiões (cabeça, membros superiores, tronco e membros inferiores) e em cada uma das áreas a fração da superfície total acometida é graduada de 0 a 6. Sendo assim, a área afetada e as características das lesões são analisadas através de uma fórmula que resulta em um *score* que varia de 0 a 72 pontos (Quadro 2.1).

Quadro 2.1. Exemplo de planilha para cálculo do PASI.

Unidade	Eritema ^a	Infiltração ^a	Descamação ^a	Soma	× Área % ^b	Produto	Fator	Total
Cabeça	2	3	1	=6	×3	=18	0,1	1,8
MMSS	4	2	1	=7	×4	=28	0,2	5,6
Tronco	3	2	4	=9	×3	=27	0,3	8,1
MMII	3	3	1	=7	×2	=14	0,4	5,6
TOTAL								21,1

* Agradecimento ao Dr Hélio Amante Miot (professor associado - Departamento de Dermatologia e Radioterapia - Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp) - São Paulo, (SP).

¹ Departamento de Dermatologia e Radioterapia - Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp - São Paulo, (SP).

O cálculo do PASI tem baixa sensibilidade, com uma escala de gravidade não linear e de baixa acurácia.⁹ Além disso, a correlação clínica e a responsividade do PASI são baixas quando pacientes apresentam BSA <10% ou a doença afeta áreas de maior morbidade (p.ex. plantas, couro cabeludo).^{4-6,10}

Há certa variação no cálculo de PASI entre diferentes observadores, e mesmo um único observador pode apresentar variabilidade no cálculo em diferentes momentos.⁶ É um instrumento que não se aplica aos casos de eritrodermia, além de não considerar os sintomas subjetivos.^{4,6}

2. BSA (Body Surface Area)

A “regra dos nove” é a mais comumente indicada (Tabela 2.1) para estimar o BSA. Pode também ser avaliada de acordo com o número de áreas de “palma das mãos” acometidas nos pacientes, assumindo que uma “palma de mão” reflete 1% do BSA. Vários estudos demonstraram que pacientes e clínicos superestimam a área afetada, principalmente em casos leves. Outra crítica ao método refere-se ao índice não considerar a intensidade clínica das lesões.^{5,6}

Tabela 2.1. Estimativa da Área de Superfície Corporal envolvida (Regra dos Nove).

REGRA DOS NOVE	REGRA DOS NOVE “MODIFICADA”
Cabeça - 9%	Cabeça - 3%
Parte anterior do Tronco	Couro cabeludo - 6%
<i>Superior</i> - 9%	Parte anterior do Tronco - 14%
<i>Inferior</i> - 9%	Parte posterior do Tronco - 16%
Parte posterior do Tronco	Genitália - 1%
<i>Superior</i> 9%	Pernas - 16% (cada)
<i>Inferior</i> 9%	Dorso dos pés - 2% (cada)
Pernas - 18% (cada)	Plantas - 2% (cada)
Braços - 18% (cada)	Braços - 7% (cada)
Genitália - 1%	Dorso das mãos - 1,5% (cada)
	Palmas - 1,5% (cada)
Total : 100%	Total : 100%

3. PGA (Physician’s Global Assessment)

É escala de números ordinais, que identificam globalmente uma psoríase “sem lesão” até um quadro muito grave, avaliada pelo médico. Considera eritema, infiltração e descamação com pontuações que vão de zero = sem lesão; 1 = quase sem lesão; 2 = leve; 3 = leve a moderado; 4 = moderado; 5 = moderado a grave; 6 = grave.

Neste método, avalia-se a intensidade/gravidade intrínseca das lesões individualmente, mas a área corporal acometida não é mensurada.⁶ A vantagem da PGA reside na simplicidade, agilidade e aplicabilidade. Entretanto, a extrema subjetividade da avaliação médica pode comprometer sua repetitividade e reprodutibilidade. Outro problema reside na baixa sensibilidade à variação em pequenas melhoras.

4. DLQI (*Dermatology Life Quality Index*)

Avalia o impacto na qualidade de vida infligido pela doença. Contém dez questões relacionadas às experiências vivenciadas pelo paciente, na semana precedente à aplicação do questionário. Os *scores* podem se situar entre os valores de zero a 30, e quanto maior o valor, maior é a repercussão de ordem psicológica, social, escolar ou profissional da enfermidade no paciente.^{11,12}

Finlay advoga a possibilidade da gravidade da psoríase avaliada por um dos três métodos: PASI, BSA e DLQI. Onde psoríase grave seria representada como PASI > 10, ou BSA > 10, ou DLQI > 10. Ou seja, atendendo a um dos valores acima, seria o suficiente para o paciente ser candidato à terapêutica sistêmica.¹³

Pode-se analisar, ainda, a composição dos índices (PASI versus PGA, PASI versus DLQI, e PGA x BSA), a fim de maximizar a compreensão da extensão da doença.¹⁴⁻¹⁸ Há ainda índices que avaliam acometimento articular, ungueal, palmoplantar e do couro cabeludo, que ultrapassam o escopo do texto.¹⁹⁻²⁴

Apesar dos diversos índices de gravidade disponíveis, nenhum é isento de crítica, possui validação inquestionável ou se aplica fielmente a todas as situações, extensões e formas clínicas da psoríase. O conhecimento das particularidades de cada um permite escolher o mais adequado a cada situação proposta.

QUALIDADE DE VIDA E PSORÍASE

Maria Cecília de C Bortoletto¹
Arnóbio da Penha Pachêco²

A inclusão da percepção do paciente quanto ao comprometimento da qualidade de vida e efeitos dos tratamentos, através da aplicação de questionários, levou a uma mudança do paradigma de avaliação de eficácia centrada na visão médica.^{25,26}

Qualidade de vida é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “percepção individual de um completo bem-estar físico, mental e social”.²⁷ Qualidade de vida na literatura médica tem como significado: qualidade de vida relacionada à saúde (health related quality of life) e estado subjetivo e saúde (subjective health status), que consideram a avaliação subjetiva do paciente e o impacto do estado de saúde na capacidade de se viver plenamente.²⁸

No caso da psoríase, a inclusão da avaliação da qualidade de vida pode impactar na escolha ou troca do medicamento. Desta forma, deve-se considerar a avaliação da qualidade de vida, além da avaliação objetiva realizada pelo médico (ex: PASI, BSA) o que proporciona um parecer adicional sobre a eficácia terapêutica.²⁹

Na prática clínica, a medida da qualidade de vida pode ser utilizada para (Tabela 3.1):

1-Facilitar a comunicação entre médico e paciente para identificar e monitorizar as alterações e a resposta a diferentes tratamentos; e

2- Auditar ensaios clínicos, relacionados aos padrões de eficácia (modificação da doença pelo efeito da droga) e de segurança (reação adversa a drogas).³⁰

Tabela 3.1. Aplicações e dimensões de qualidade de vida.³¹

APLICAÇÃO DAS MEDIDAS DE QUALIDADE DE VIDA	DIMENSÕES DA QUALIDADE DE VIDA
Screening e monitorização das alterações psicossociais no cuidado do indivíduo	Função física - ex: mobilidade, cuidados próprios
Alterações da saúde, em pesquisas populacionais	Função emocional - ex: depressão, ansiedade
Resultados nos serviços de saúde ou avaliação clínica	Função social - ex: suporte social, contato social
Análises <i>cost-utility</i>	Desempenho de papéis - ex: trabalho, trabalho em casa
	Dor
	Outros sintomas - ex: fadiga, náusea

1. Ambulatório de Psoríase da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, (SP).

2. Serviço de Dermatologia da UFRN, Natal, (RN).

Os instrumentos utilizados para medir a qualidade de vida são baseados em questionários desenvolvidos por centro especializado, que podem não ser válidos em outro contexto ou outra língua sendo necessária sua revalidação.

Embora o conceito de qualidade de vida seja subjetivo e as suas definições variem, o conteúdo dos vários instrumentos mostram alguma similaridade e avaliam várias dimensões.^{31,32}

A qualidade de vida pode ser avaliada na dermatologia através de:

1. Instrumentos genéricos (aplicáveis à diferentes patologias e permitem comparações entre as doenças)
2. Instrumentos específicos (aplicáveis a todas as doenças de pele e que permite comparações entre elas)
3. Instrumentos condição-específicos (de uso restrito a uma doença de pele específica e somente são possíveis comparações entre grupos de pacientes com a mesma patologia).

As ferramentas mais específicas são mais sensíveis, mais restritas aos domínios relevantes, geralmente têm uma boa validade conceitual e podem ser mais responsivas do que instrumentos genéricos.^{33,34}

1. Questionários Genéricos:

- a. SF36 (*Short Form Health Survey*) - Questionário genérico multidimensional, composto por 36 itens, com oito escalas (capacidade funcional, os aspectos físicos, a dor, o estado geral da saúde, a vitalidade, os aspectos sociais, os aspectos emocionais e a saúde mental). Validado para o português.^{35,36}
- b. WHOQOL – Publicado, OMS. Composto de 100 questões com seis domínios (físico, psicológico, nível de independência, relações sociais, meio ambiente, aspectos espirituais\religião\crenças pessoais). Apresenta uma versão mais curta (WHOQOL - BREF) com 26 questões. Validado para o português.^{27,37}

2. Questionários Específicos:

- a. DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) – Questionário mais utilizado na dermatologia. Valido para uso em pacientes acima de 16 anos de idade. Valor acima de dez já é considerado relevante. Validado para o português.^{27,38} Uso frequente em trabalhos epidemiológicos e ensaios clínicos.³⁹
- b. Skindex - Foi desenvolvido para medir a qualidade de vida em diferentes populações e detectar mudanças ocorridas com o tempo. Composto por 61 itens, oito escalas (efeitos cognitivos, efeitos sociais, depressão, medo, constrangimento, raiva, desconforto físico e limitações físicas).⁴⁰

3. Questionários Condição-Específica:

- a. PDI (*Psoriasis Disability Index*) - Questionário específico para psoríase, com 15 questões relacionadas à doença. Validado para o português.⁴¹

A decisão sobre qual questionário depende se as razões são de natureza clínica, com finalidade de pesquisa, auditoria ou econômica.^{39,42,43} Embora a psoríase não seja uma doença que comprometa substancialmente a sobrevivência dos pacientes, o comprometimento da QV é comparável a de outras doenças de maior gravidade.⁴⁴ Pacientes com psoríase apresentam maior prevalência de tabagismo e consumo de álcool que a população geral.⁴⁵

A doença pode ser percebida como estigmatizante pelo indivíduo que se sente envergonhado e rejeitado pelo outro e pode ter impacto negativo nas relações sociais, autoimagem e autoestima, de forma bem diversa das doenças não dermatológicas.⁴⁶

O cuidado com a doença e o seu tratamento também representam dificuldades que podem prejudicar o lazer e as atividades de trabalho.⁴⁷ Esse conjunto pode levar a situações de estresse recorrente, comprometendo relações sociais e as funções diárias.^{44,46-49}

Relatório Global sobre Psoríase, publicado pela OMS, em 2016, recomenda que seja avaliado o comprometimento da qualidade de vida, além das medidas objetivas.⁵⁰ Essa avaliação pode ajudar, uma vez que a avaliação do próprio paciente pode desempenhar um papel importante no sistema de saúde e nas decisões médicas a serem tomadas.^{51,52}

No caso da indicação de medicação sistêmica, a avaliação da qualidade de vida deve ser incluída junto às medidas objetivas, as quais muitas vezes não levam em conta a pouca extensão da doença em áreas específicas (rosto, mãos, genitais), podendo ter um grande impacto no bem-estar funcional ou psicossocial do paciente.^{53,54}

Por fim, uma melhora significativa das lesões de pele está relacionada a uma melhora da qualidade de vida do paciente e um DLQI com valor de 0 ou 1 tem sido proposto como meta de tratamento.^{55,56}

PREVALÊNCIA DE COMORBIDADES

Adriane Reichert-Faria ^{1,2}

Caio C. Silva de Castro ^{1,2}

As principais comorbidades associadas à psoríase são (Tabela 4.1):

1. Síndrome Metabólica (SM)

Psoríase e SM compartilham fatores de risco e vias patogênicas. Com prevalência entre 20-50%, o risco é, no mínimo, o dobro, especialmente na forma grave de psoríase (B).⁵⁷ No Brasil, observou-se prevalência de 50%.⁵⁸

1.1 Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

Hipertensos têm maior risco de psoríase, mesmo após ajuste de comorbidades, uso de medicamentos e fatores socio-demográficos.⁵⁹ A HAS é ainda mais prevalente em pacientes com artrite psoriásica.⁶⁰ Os mais susceptíveis são os que têm maior índice de massa corporal e início de psoríase em idade avançada (B).⁶⁰

1.2 Obesidade

Existe comprovada associação entre obesidade e maior gravidade da psoríase. Do mesmo modo, obesidade é altamente prevalente e incidente em psoríase⁶¹. O mecanismo exato que explica essa associação ainda não está esclarecido, mas tem sido aventado que os adipócitos produzem citocinas pró-inflamatórias que podem piorar a psoríase.⁶²

1.3 Dislipidemia

Foram associados à psoríase: aumento de triglicerídeos e de lipoproteína A e redução de HDL.⁶³

1.4 Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM)

Psoríase é associada à DM^{58,64,65} e suas complicações (resistência à insulina, complicações vasculares e retinopatia diabética) quando comparada a controles com ou sem diabetes.⁶⁶⁻⁶⁸ Foi encontrada maior prevalência de diabetes em pacientes com psoríase moderada a grave.⁶⁹

^{1.} Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná PUC, Curitiba, (PR).

^{2.} Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Curitiba, Curitiba, (PR).

2. Doença cardiovascular

Eventos cardiovasculares graves são a principal causa de morte nos pacientes com psoríase. Essa maior prevalência já foi relatada independentemente da gravidade das lesões de pele.⁷⁰ Alguns estudos mostram maior associação de doença vascular em mulheres que em homens (B).^{71,72}

3. Comorbidades psiquiátricas

Os grupos de risco para distúrbios psicológicos incluem mulheres, jovens, idade menor ao diagnóstico, doença cutânea grave e em áreas visíveis/sensíveis (B).⁷³ Sintomas psicológicos podem melhorar com o sucesso terapêutico da psoríase (A).^{74,75}

3.1 Depressão

Tradicionalmente explicada como resposta a fatores psico-sociais e redução na qualidade de vida, atualmente considera-se a hipótese de ser resultado de inflamação crônica (B).⁷⁶ Há evidência de que psoríase seja um fator de risco independente para o desenvolvimento de depressão e vice-versa (A).⁷⁷

3.2 Risco de suicídio

A ideação, tentativa e o suicídio são prevalentes nos pacientes com psoríase (A). Psoríase pode ser fator de risco independente para suicídio.^{78,79}

3.3 Ansiedade

Neuromoduladores podem ser potentes reguladores de inflamação neurogênica, que poderia induzir exacerbações da psoríase por mecanismo estresse-mediado (A).^{80,81} Maior gravidade da psoríase foi associada a menor qualidade de vida e mais sintomas ansiosos e depressivos (B).^{73,81-83}

4. Doenças Neurológicas

4.1 Enxaqueca

Há associação significativa com psoríase, especialmente de enxaqueca com aura. As doenças compartilham mecanismos de inflamação sistêmica.^{84,85}

4.2 Esclerose múltipla

Esta é uma condição inflamatória mediada por células T e envolve citocinas semelhantes à psoríase. O eixo IL-23 / IL-17 é central na patogênese das duas doenças, que têm sido consideradas comorbidades bidirecionalmente.⁸⁶⁻⁸⁹

5. Doenças hepáticas

Em um estudo sobre diretrizes de psoríase, metanálises determinaram que a prevalência de hepatopatias crônicas em pacientes com psoríase foi de 0,8% (IC95%:0,1-4,9) e a prevalência de doença hepática não gordurosa não-alcoólica de 15,3% (IC 95%; 5,8-34,5).⁹⁰ Em meta-análise sobre mortalidade em pacientes com psoríase, entre todas as causas, a mortalidade por doenças do fígado, teve o risco mais elevado.⁹¹

6. Doenças pulmonares

6.1 Asma

Metanálise, com 66.772 pacientes com psoríase, mostrou associação desta com asma.⁹² Há descrição de subgrupo de asmáticos com aumento de IL-17. Tais pacientes compartilham expressão de genes relatados como alterados em lesões de psoríase.⁹³

6.2 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Há evidência de associação independente entre DPOC e psoríase, sendo esta maior nos casos de doença cutânea grave (B).^{94,95}

7. Apnéia do sono

Psoríase pode ser um fator de risco independente para apnéia do sono (B).⁹⁶ Descreve-se associação bilateral entre estas doenças.⁹⁷⁻⁹⁹

8. Doença renal

Psoríase pode conferir maior risco de doença renal crônica e doença renal terminal (B).¹⁰⁰ O dano renal pode dar-se por inflamação crônica imunomediada, associação de drogas (ciclosporina, metotrexate e AINES) e pelas comorbidades (HAS, DM).¹⁰¹ A doença renal tem forte associação como causa de morte em pacientes com psoríase.¹⁰²

Tabela 4.1. Prevalência de comorbidades em pacientes com psoríase.⁹⁰

COMORBIDADE EM PACIENTES COM PSORÍASE	PREVALÊNCIA DA DOENÇA NO EFEITO RANDÔMICO
Hipertensão arterial sistêmica	26,9%
Obesidade	25,6%
Dislipidemia	20,47%
Depressão	16%
Enxaqueca	15,5%
Ansiedade	15,4%
Doença hepática gordurosa não alcoólica	15,3%
Diabetes mellitus	11,7%
Insuficiência coronariana	3,4%
Tentativa de suicídio	2,9%
Asma ou DPOC	2,7%
Doença inflamatória intestinal	0,9%
Hepatopatia crônica	0,8%

PSORÍASE EM PLACAS: QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

Luciena C. Martins Ortigosa¹
Xinaida Taligare V. Lima²

A psoríase é relativamente comum e sua prevalência varia entre 0.5 a 11.4%.¹⁰³⁻¹⁰⁶ No Brasil, é de 1.3%, variando entre 0.9 a 1.1%, nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, e 1.9%, no Sul e Sudeste.¹⁰⁷ Acomete qualquer faixa etária, com maior incidência entre 30 a 40 anos e 50 a 70 anos, sem distinções quanto ao gênero.¹⁰⁸

Além de importante predisposição genética, seu início e agravamento resultam da exposição a fatores ambientais ou comportamentais (tabela 5.1).¹⁰⁹⁻¹¹⁵ Após gatilho inicial, a psoríase tem evolução crônica, com ciclos de remissão e exacerbação, tendência a melhorar no verão e piorar no inverno. Geralmente, as lesões permanecem localizadas, com generalização na minoria dos casos.¹¹⁶

O quadro cutâneo possibilita o diagnóstico clínico. Em 90% dos pacientes, a forma de apresentação é vulgar (em placas), caracterizada por pápulas e placas eritematosas e descamativas, simétricas, predominantemente em superfícies extensoras, como joelhos e cotovelos.

Outras áreas tipicamente afetadas são couro cabeludo, região lombosacra, umbilical, palmas e plantas. O acometimento preferencial de superfícies extensoras, bem como outras áreas de maior atrito, pode ser explicado pelo fenômeno de Koebner (isomórfico), com surgimento de lesões em sítios de trauma.^{109,117,118}

As placas podem ser finas ou espessas, geralmente bem delimitadas, escamosas e infiltradas. Possuem eritema que varia de róseo a vermelho ou violáceo, sendo mais escuro em fototipos elevados e nos membros inferiores. Pode haver área hipocrômica ao redor das placas (halo de Woronoff). Seus formatos são variáveis (numular, anular) podendo atingir vários centímetros de diâmetro. No couro cabeludo, estas placas coalescem e comumente ultrapassam a linha de implantação dos cabelos.¹¹⁹

As escamas são tipicamente secas, branco-prateadas e, apesar de espessas, facilmente desprendidas (sinal da vela) por meio de raspagem (curetagem de Brocq). O aparecimento de sangramentos puntiformes, após destacamento das escamas (conhecido como sinal de Auspitz ou orvalho sangrante, apesar de não específico) é clássico na psoríase vulgar.¹²⁰ As escamas podem assumir aspecto rupiíode (psoríase ostrácea).¹²¹

1. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, (SP).

2. Divisão de Dermatologia, Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, (CE).

O prurido é frequente e presente em mais de 80% dos casos. Pode envolver qualquer área do corpo e piora à noite. Calor, estresse, sudorese e pele seca são fatores de piora.^{122,123}

Na maioria dos casos, o quadro é típico e o diagnóstico clínico. Porém, existem situações que mimetizam outras doenças eritematodescamativas (tabela 5.2).

A dermatoscopia revela sinais que podem corroborar o diagnóstico, além de auxiliar na avaliação da resposta ao tratamento (tabela 5.3).¹²⁴⁻¹²⁸

Os achados histológicos na lesão ativa, apesar de inespecíficos, incluem acantose regular (hiperplasia psoriasiforme), paraqueratose, agranulose, papilas dérmicas alongadas, contendo capilares dilatados e tortuosos, além de infiltrado predominante de linfócitos, na derme papilar.

Os neutrófilos, quando presentes, podem se estender para a camada espinhosa, formando as pústulas espongiformes de Kogoj, e na camada córnea, os microabscessos de Munro.¹²⁹ Porém, estes achados mudam de acordo com o tipo, o tempo de doença, o local da realização do exame e com o tratamento.^{130,131}

Tabela 5.1. Principais fatores predisponentes.109-115

Obesidade

Tabagismo

Consumo excessivo de álcool

Variações climáticas

Estresse psicológico

Trauma (fenômeno de Koebner)

Principais medicamentos:

- Lítio
 - Interferon
 - Beta-bloqueadores
 - Antimaláricos
 - Anti-inflamatórios não-esteroidais
 - Tetraciclina
 - Terbinafina
 - Anti-TNF (efeito paradoxal)
 - Corticoesteroides (retirada abrupta)
-

Infecções:

- HIV
 - Estreptococos
-

Tabela 5.2. Diagnósticos diferenciais

Eczema atópico
Eczema numular
Eczema seborreico
Pitiríase rubra pilar
Pitiríase rósea de Gilbert
Lupus cutâneo subagudo
Dermatomiosite
Líquen plano
Linfoma cutâneo de células T
Sífilis secundária
Tinea corporis*
Doença de Bowen*
Doença de Paget*

*Para lesões localizadas ou única.¹²¹

Tabela 5.3. Dermatoscopia da psoríase¹²⁶⁻¹³⁰

VASOS
Puntiformes (red dots) ou glóbulos homogêneos
Distribuição regular ou em anéis
Linhas vermelhas – podem surgir após uso excessivo de corticoides
ESCAMAS
Branças
Dispostas difusamente ou no centro da placa
FUNDO
Vermelho claro ou opaco
Pontos purpúricos ou hemorrágicos – após uso de imunobiológicos

ARTRITE PSORIÁSICA

Sueli Carneiro,¹
Marcelo M Pinheiro²

A artrite psoriásica (AP) é caracterizada como uma doença inflamatória crônica sistêmica, associada à psoríase cutânea¹³², que acomete até 3% da população e até 44% dos pacientes com psoríase¹³³, sem distinção de gênero.

O quadro musculoesquelético é caracterizado por artrite, entesite e/ ou dactilite, bem como envolvimento axial com curso clínico heterogêneo e limitação funcional variável.¹³⁴

Em 60 a 85% dos pacientes, as manifestações cutâneas precedem às queixas musculoesqueléticas, com intervalo médio de dez anos entre os dois desfechos. No entanto, podem surgir de modo concomitante e, em 10 a 15% dos pacientes, elas podem aparecer depois do quadro articular.¹³⁵

Pacientes com psoríase moderada a grave apresentam maior risco de desenvolvimento de AP, sobretudo quando há muitas áreas cutâneas comprometidas [HR=2,24; IC95% 1,23-4,08], bem como envolvimento do couro cabeludo [HR=3,89; IC95% 2,18-6,94], região interglútea e/ou perianal [HR=2,35; IC95% 1,32-4,19] e distrofia ungueal [HR=2,93; IC95% 1,68-5,12].^{136,137}

Com relação ao acometimento axial da AP, há grande heterogeneidade da definição e muitas dúvidas em como caracterizá-lo clinicamente, embora seja um marcador de gravidade do envolvimento periférico, menor relação com o HLA-B27 e possa ter curso assintomático.

Com o objetivo de obter melhor acurácia para o diagnóstico correto em pacientes com psoríase e queixas musculoesqueléticas, o critério de classificação CASPAR (Figura 6.1) é usado e tem elevada sensibilidade e especificidade.¹³⁸ Alguns instrumentos têm sido desenvolvidos, para identificação de pacientes de risco.¹³⁹⁻¹⁴⁵

1. Instrumentos de Referenciamento ou Rastreamento:

- a) **Toronto Psoriatic Arthritis Screen-2 (TOPAS-2):** sensibilidade de 82,5% [IC95% 79-86%] e especificidade de 83,5% [IC95% 80-87%].
- b) **Psoriatic Arthritis Screening Evaluation (PASE):** sensibilidade de 59% e especificidade de 64%, de acordo com o valor de corte escolhido.
- c) **Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST):** sensibilidade de 70% [IC95% 68-72%] e especificidade de 65,5% [IC95% 60-71%].
- d) **Early Psoriatic Arthritis Screening Questionnaire (EARP):** sensibilidade de 87% e melhor análise de desempenho quando comparados aos acima citados.

¹. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ), Rio de Janeiro, (RJ).

². Disciplina de Reumatologia da Unifesp/EPM, São Paulo, (SP).

Com relação ao tratamento da AP, existem diversas propostas atuais de tratamento, incluindo os manuais de conduta do GRAPPA(26) (Figura 6.2), EULAR (European League Against Rheumatism)^{146,147} e do ACR (American College of Rheumatology)¹⁴⁸, os quais têm norteado a atualização e elaboração das recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), em 2020.¹⁴⁹

Mais recentemente, uma revisão sistemática com meta-análise de 18 ensaios clínicos randomizados, incluindo os pivotais, mostrou elevada taxa de resolução da entesite e dactilite após 24 semanas.¹⁵⁰

O tratamento da AP compreende a abordagem não farmacológica, incluindo perda de peso, controle da síndrome metabólica e resistência periférica à insulina, bem como de outras comorbidades (dislipidemia, hipertensão arterial, depressão, ansiedade, esteatohepatite não alcoólica [NASH], entre outras), reabilitação (educação sobre a doença, fisioterapia, terapia ocupacional, uso de órteses, exercícios físicos regulares, proteção articular), mudança dos hábitos de vida (interrupção do tabagismo e ingestão de bebidas alcoólicas, estímulo para a prática regular de exercícios físicos), e medicamentosa.

Em casos mutilantes ou com grave comprometimento articular e funcional, a reconstrução cirúrgica pode ser indicada. A interdisciplinaridade com a dermatologia é estimulada e aumenta a chance de boa resposta.

Na estratégia medicamentosa, a meta é alcançar a mínima atividade de doença em todos os desfechos, incluindo pele e unha, êntese, articulação e manifestações axiais de atividade.

Diversas métricas podem ser usadas para a graduação da atividade da doença e para a avaliação da resposta ao tratamento instituído, mas que são dependentes do tipo de desfecho musculoesquelético acometido pela AP.

A contagem articular (dor e edema) inclui as 68/ 66 juntas, avaliação global do paciente quanto à dor e atividade da doença e a inclusão da PCR (proteína C reativa) em um índice composto, o DAPSA (*Disease Activity in Psoriatic Arthritis Score*).

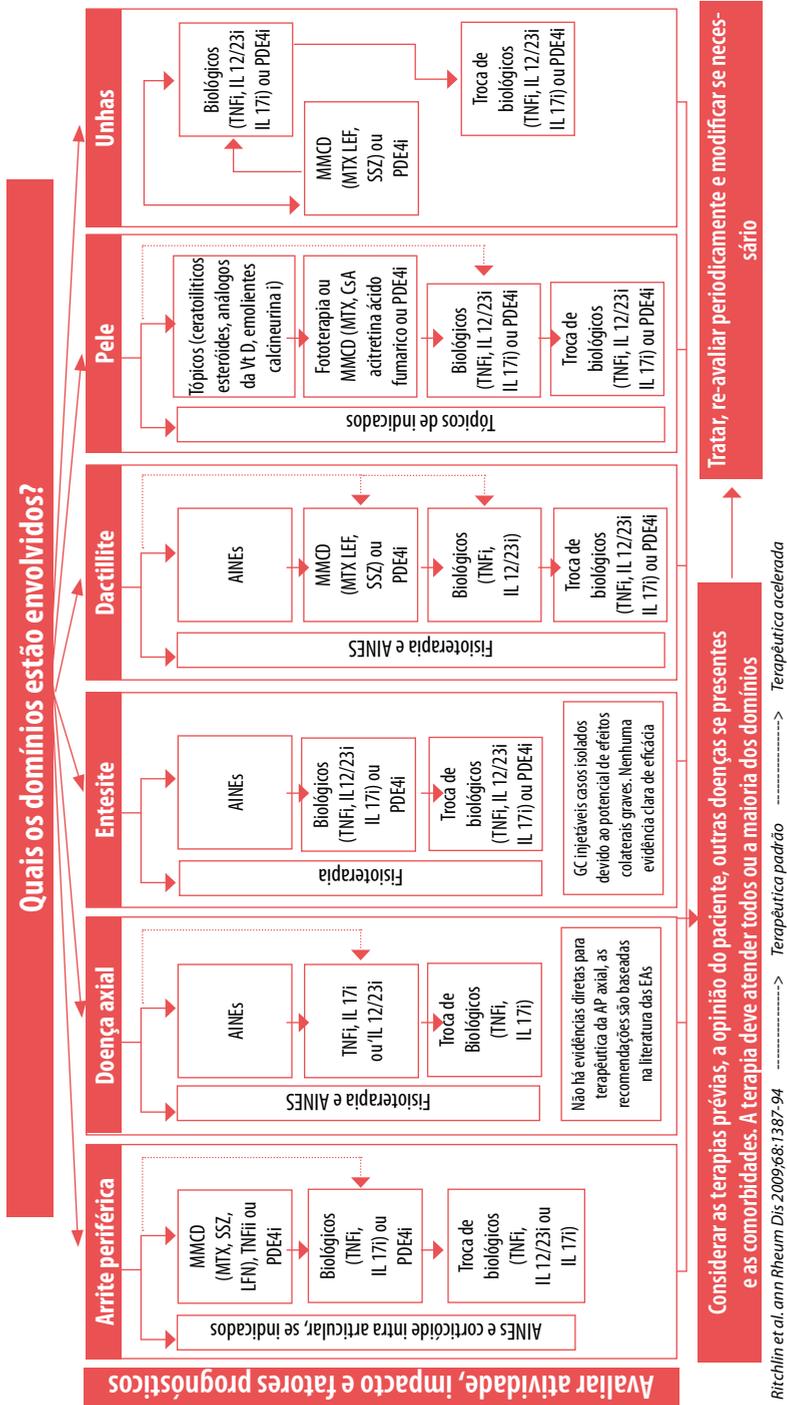
Para a entesite, o instrumento mais usado é o LEI (Leeds Enthesitis Index) (Figura 16). Na prática clínica, a medida de maior impacto é a resolução total da entesite, dactilite e artrite. Mais recentemente, a Mínima Atividade de Doença (MDA – Minimal Disease Activity) tem sido usada para contemplar o envolvimento clínico da pele e musculoesquelético. Quando o paciente preenche cinco dos sete itens do *score*, ele atingiu a MDA.

Figura 6.1. Critério de Classificação CASPAR. Modificado e traduzido de Taylor et al.¹³⁸

DOENÇA ARTICULAR INFLAMATÓRIA ESTABELECIDADA E PELO MENOS TRÊS PONTOS NOS SEGUINTE CRITÉRIOS

Psoríase cutânea atual	2 pontos
História de psoríase	1 pontos
História familiar de psoríase	1 pontos
Dactilite	1 pontos
Neoformação óssea justa-rticular	1 pontos
Fator reumatóide negativo	1 pontos
Distrofia ungueal	1 pontos

Figura 6.2. Recomendações do GRAPPA para o tratamento da AP. Modificado e traduzido de Ritchlin et al.¹⁵¹



TRATAMENTO TÓPICO

Mônica Nunes de Souza Santos¹
Mayra Ianzhez²

O tratamento tópico está indicado para todas as formas de psoríase, podendo ser usado, isoladamente, nos casos leves ou combinado com agentes sistêmicos, nos casos mais graves.¹⁵²

1. Emolientes

Melhoram a função de barreira cutânea, fissuras e prurido^{153,154} e devem ser incluídos para todos os pacientes.¹⁵³ Podem ser utilizados com ou sem corticoides tópicos e na forma de compressas úmidas (B).^{155,156}

2. Ceratolíticos

Os mais utilizados na prática são a ureia e o ácido salicílico. A ureia pode potencializar a penetração de corticoides¹⁵⁷, diminuir a perda de água transepidérmica e melhorar a hidratação da pele.¹⁵⁸ O ácido salicílico é o componente ceratolítico mais utilizado.¹⁵³ Pode ser aplicado em áreas de pele mais espessa, como palmas, plantas e couro cabeludo, evitando genitais, membranas mucosas e olhos.¹⁵⁹

Sua associação com corticoide tópico parece ser melhor do que o uso do corticoide isolado.¹⁶⁰ Seu uso é limitado devido ao risco de intoxicação (salicilismo)^{161,162}, que ocorre após tratamentos prolongados em áreas extensas do corpo (BSA 20% ou mais)^{162,163}, em concentrações > 10%¹⁶⁴, em crianças abaixo de 12 anos de idade¹⁶⁵, e em pacientes com insuficiência renal ou hepática.^{161,164-166} O ácido salicílico pode, também, diminuir a eficácia do calcipotriol (B).¹⁶²

3. Corticoides tópicos

Os corticoides tópicos exercem na pele ação antiproliferativa, imunossupressora, antipruriginosa, anti-inflamatória e vasoconstritora e são as medicações tópicas mais usadas no tratamento da psoríase.¹⁶³ O propionato de clobetasol a 0,05% e o dipropionato de betametasona 0,05 mg/g são os mais usados, por período de duas a quatro semanas ou de forma intermitente, para diminuir os possíveis efeitos colaterais.¹⁶⁷

Dentre os efeitos adversos locais, destacam-se a atrofia da epiderme, surgimento de estrias, dermatite de contato, sensação de ardência e queimação no local de aplicação. Taquifilaxia e rebote também podem ocorrer, inclusive com surgimento da forma pustulosa da psoríase pela retirada do corticosteroide tópico.^{168,169} A aplicação em grandes superfícies pode levar a absorção sistêmica e hipercortisolismo.¹⁶⁹ É importante avaliar alternância com outras medicações tópicas (B).¹⁵⁵

1. Fundação Alfredo da Matta, Manaus, (AM).

2. Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, (GO).

4. Análogos da Vitamina D

Têm como propriedade o estímulo à diferenciação dos queratinócitos, inibição da proliferação epidérmica e a modificação da resposta imune.¹⁷⁰ O calcipotriol pomada 50mcg/g, análogo sintético da vitamina D, tem atividade antipsoriásica com início de ação entre seis a oito semanas, sendo tão eficaz quanto os corticoides de média e alta potência, sem os efeitos adversos desses.

O calcipotriol em geral é bem tolerado, podendo ocorrer irritação no local da aplicação (prurido, eritema e ardor). O uso do calcipotriol tópico associado à betametasona apresenta melhora estatisticamente significativa em relação ao uso do corticoide tópico isolado nas lesões de psoríase em placa durante o período de quatro a oito semanas de avaliação quanto à análise feita pelo escore PASI (B).⁹⁰

5. Imunomoduladores tópicos

Inibem a ação da calcineurina e bloqueiam a produção de substâncias inflamatórias.¹⁷¹ Seu uso é off label na psoríase. Há duas preparações tópicas: tacrolimo (em pomada a 0,03% e 0,1% - aprovado para maiores de dois e dezesseis anos de idade, respectivamente)¹⁷² e pimecrolimo (em creme a 1% - aprovado para maiores de três meses de idade).¹⁵⁹

Nove estudos duplo-cegos e 13 estudos abertos mostraram a eficácia do tacrolimo na psoríase, especialmente para áreas faciais, genitais e intertriginosas, com menor evidência para a psoríase em placas.^{172,173} O efeito adverso mais comum é a sensação de queimação, geralmente transitória e mais comum com o tacrolimo (B).¹⁷⁴

6. Coaltar e antralina

O coaltar é um derivado do alcatrão, cuja destilação e emulsificação em polissorbato 80, produz o LCD (liquor carbonis detergens), que tem cosmética melhor. O mecanismo de ação é desconhecido, mas acredita-se que diminua a proliferação dos queratinócitos, efeito esse potencializado com a associação a radiação ultravioleta B (método de Goeckerman).¹⁷⁵

São formulados em concentrações de 1 a 5% e aplicados nas lesões, deixando o maior tempo possível. A aplicação da UVB é feita em doses crescentes, diariamente ou em dias alternados, sem remoção do produto. Os efeitos adversos mais comuns são manchas na pele ou nas roupas, odor desagradável do produto, reações fotoalérgicas e fototóxicas. Absorção sistêmica e toxicidade são insignificantes.¹⁷⁶

A antralina é um derivado sintético da crisarobina, obtida de uma árvore chamada araroba. Atualmente seu uso na psoríase é restrito, podendo ser utilizada em baixas (0,1 a 0,5%) ou altas concentrações (1 a 3%) em aplicações de 15 a 30 minutos. Sua aplicação associada a radiação UVB constitui o método de Ingram (B).^{175,177,178}

FOTOTERAPIA

Roberta Buense¹
Rosana Lazzarini¹

A fototerapia é definida como terapia com radiações ultravioleta A e B (R-UVA e UVB) indicada no controle das dermatoses, seguindo normas e critérios e com variações metodológicas (frequência, uso de emoliente, controle da dose, aferição do equipamento) e aderência do paciente.¹⁷⁹

1. PUVA (Psoralenico + UVA- 320 a 400 nm), sistêmico ou tópico.

- a) **PUVA sistêmico:** 8-metoxipsoraleno 0,5mg/kg cápsulas gelatinosas: há fortes evidências da resposta como monoterapia e em terapias combinadas com ou sem manutenção. (A)^{180,181}
- b) **PUVA tópico:** trisoralen 0,5 a 1 % em veículo emoliente tem menor risco de reação fototóxica. Indicado nas formas palmoplantares. (B)¹⁸⁰
- c) **Efeitos adversos:** Agudos: fototoxicidade, náusea, prurido, foto-onicólise e melanoníquia.
- d) **Tardios:** lentigos e fotocarcinogênese. CEC mais comum nos indivíduos caucasianos, com mais de 350 sessões. (A)¹⁸² Risco de melanoma tem relação com dose alta e mais de 200 sessões. (B)¹⁸³

2. UVBnb (UVB narrow band ou banda estreita) emissão 311-313 nm.

Recomendado nas formas em placa e extensas. (A)^{180,181} Duas ou três sessões semanais têm eficácia semelhante, maior frequência e reduz o tempo de tratamento.¹⁸⁴ O clareamento atinge PASI 75 em monoterapia.¹⁸⁵

Pacientes tratados para psoríase e dermatite atópica mostram melhora na qualidade de vida, mais significativo na psoríase. (B)¹⁸⁶ Seguro na gestação e amamentação, pode ser primeira escolha. (B)¹⁸¹(3) O mesmo em relação às crianças, com boas respostas. (D)¹⁸⁷

Efeitos adversos: risco semelhante à população geral para malignidades na região genital, câncer da pele não melanoma e catarata. (B)¹⁸⁸

3. Recomendações para PUVA e UVBnb

PUVA é mais eficaz que UVBnb na psoríase em placas, mas apresenta mais efeitos adversos em longo prazo. UVBnb é recomendado para fototipos 1-3, crianças e gestantes. PUVA para fototipo elevado, ou placas espessas e pés e mãos. Fototerapia atrasa em até um ano o início de drogas sistêmicas, diminuindo custos para o sistema público de saúde.¹⁸⁹

¹. Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo - São Paulo, (SP).

4. Tratamentos combinados

Envolvem duas ou mais terapêuticas com diferentes mecanismos de ação e perfil de segurança, visando controle da doença e redução dos efeitos adversos.¹⁹⁰

- a) **Tópicos:** Medicações tópicas e fototerapia podem ser associadas. Indicado nos casos sem controle apenas com tópicos ou nas formas extensas refratárias. (B para UVB, A para PUVA)¹⁹⁰
- b) **Calcipotriol:** tem maior eficácia em comparação à monoterapia em ambos os tratamentos, com eventos adversos semelhantes aos tratamentos isolados. Uso após a fototerapia ou à noite ao deitar evitando irritação.^{190,191}
- c) **Coaltar:** O “Liquor Carbonis Detergens” (LCD) associado à UVB nb é mais eficaz que fototerapia isolada. Antralina 2% de dez a 30 minutos diários associado à UVB nb, durante oito semanas mostra bons resultados.^{90,190,191}
- d) **Corticoesteróide tópico:** Não há evidências, mas a combinação de UVB nb pode ser benéfica em alguns casos.^{190,191}

5. Medicamentos sistêmicos clássicos

Maior eficácia na associação, segundo avaliação do PGA e PASI, nas formas graves. Útil na manutenção em longo prazo, após período de uso das medicações sistêmicas. (B)^{90,190}

- a) **Acitretina:** Eficaz com UVB (re-UVB) ou PUVA (re-PUVA), com menor número final de exposições e dose acumulada de R-UV. Dose máxima 25 mg/dia e R-UV reduzida em 50%, pois há diminuição da dose eritematosa mínima. Se introduzida antes, a fototerapia inicia após duas semanas, com protocolo de dosagem usual. (B)^{90,190}
- b) **Ciclosporina:** Em longo prazo é contraindicada por risco de carcinogênese. Em curto prazo, pode ser utilizada até controle e manutenção com fototerapia, abreviando o período de sobreposição das terapias, com risco de malignidade teoricamente insignificante. (B)^{90,190}
- c) **Metotrexato:** Estudos de eficácia e segurança mostram sinergismo na combinação com UVBnb ou PUVA. Início três semanas antes da fototerapia, após melhora suspende-se a droga mantendo a fototerapia. Nenhum estudo investigou as consequências em longo prazo dessa combinação, como carcinogênese. (B)^{90,190}
- d) **Imunobiológicos:** Principal preocupação relacionada ao risco de infecção ou carcinogênese, porém a fototerapia não causa efeito imunossupressor sistêmico, permitindo a combinação com imunobiológicos em casos recalcitrantes. (B)¹⁹⁰
- e) **Etarnecepte:** Combinação superior à monoterapia, com rápida regressão do quadro inicial. Na falha com UVBnb, o excimer laser se mostrou eficaz. (B)¹⁹⁰
- f) **Adalimumabe:** Associação parece acelerar a resposta terapêutica.¹⁹² Estudo de comparação de meio corpo, mostra redução do PASI na metade irradiada. (B)¹⁹³
- g) **Ustequinumabe:** Estudo de comparação de meio corpo nas formas moderadas a graves mostrou PASI 75 mais frequente na metade irradiada. (B)¹⁹⁴

6. Recomendações para tratamentos combinados

PUVA ou UVBnb associados a outros tratamentos aceleram a melhora nas avaliações de seis e 16 semanas, reduzindo o PASI em relação aos tratamentos isolados.⁹⁰

METOTREXATO

Aline Lopes Bressan¹
João Carlos Avelleira²

O metotrexato, aprovado em 1972 pelo FDA (*Food and Drug Administration*) - agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos -, para tratar a psoríase é similar ao ácido fólico.¹⁹⁵ Age se ligando à dihidrofolato redutase, impedindo a síntese de purina e timidina.¹⁹⁶ Sua ação anti-inflamatória e imunorreguladora está ligada ao acúmulo de adenosina, à ação direta sobre as células Th17 e Th1 e indução de apoptose, atuando como agente imunossupressor e anti-proliferativo. (B)^{195,197,198,199}

Ele é absorvido por via oral e, na dose de até 15 mg, equivale à administração pelas vias subcutânea e intramuscular. Acima disso, a perda é de 30%. Já pela via subcutânea, há incremento proporcional ao aumento da dose. (B)²⁰⁰ O acúmulo intracelular resulta em eficácia sustentada, com posologia semanal.²⁰¹ Tem meia-vida de 3-10h e na circulação, 50% está ligado à proteínas.²⁰² É eliminado pelos rins (70-90%), bile e leite materno (contraindicado durante o aleitamento). (B)⁹⁰ Não é mutagênico, embora seja abortivo e teratogênico. (B)^{197,200} Há relatos de oligospermia e ginecomastia. (C)²⁰²

1. Em relação à eficácia:

- a) **MTX (7.5-15mg) x ciclosporina:** resposta PASI75, respectivamente 24% e 60%. (A)^{203,204}
- b) **MTX x placebo:** PASI75 (semana 16) em torno de 41%. (A)^{205,206}
- c) **MTX x adalimumabe x placebo (na semana 16):** PASI75 em 35.5%, 79.6%, e 18.9%. (A)^{207,208}
- d) **MTX (15-20mg) x infliximabe:** PASI75 (semana 16): 42% x 78%. (A)²⁰⁹
- e) **Etanercepte - com e sem MTX:** PASI75 foi maior na 24ª semana no grupo com duas drogas (77,3% x 60,3%) (A)²¹⁰, confirmando estudos, onde o uso conjunto foi superior a monoterapia. (A)^{210,211}

Os principais efeitos adversos são hematológicos (pancitopenia), intolerância gastrointestinal e alteração das enzimas hepáticas. (C)^{90,196,212} As manifestações clínicas de toxicidade são mucosite, diarreia, ulceração das placas psoriásicas, leucopenia e plaquetopenia. (C)²¹³

O ácido fólico na dose de 10mg/m² nas 24 horas iniciais é antídoto à superdosagem do MTX.^{196,212} As manifestações gástricas e as hematológicas, são combatidas com o ácido fólico (1-5 mg/dia; uma a seis vezes por semana, exceto no dia do MTX). Seu uso parece diminuir as alterações hepáticas e a descontinuação do MTX. (B)^{214,215} Também é relatado acometimento pulmonar (pneumonite aguda e fibrose pulmonar). (C)^{216,217} Está indicado na psoríase moderada a grave: cutânea (placas, eritrodérmica,

¹ Serviço de Dermatologia do HUPE/UERJ - Rio de Janeiro, (RJ).

¹ Serviço de Dermatologia do Hospital Federal da Lagoa - Rio de Janeiro, (RJ).

Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, (RJ).

pustulosa), ungueal e articular periférica. (B)^{218,219,220} Pode ser usado em conjunto com tópicos, fototerapia, acitretina, ciclosporina e associado aos imunobiológicos.

As interações medicamentosas se encontram listadas na tabela 9.1.(B)²²¹ Com relação a contraindicações relativas, avaliar o risco-benefício (Tabela 9.2). (D)²²² Durante o seguimento, solicitar: hemograma, bioquímica, hepatograma, proteínas e beta-HCG. Avaliar sorologia para hepatite, HIV, PPD e RX de tórax. (D)²¹² Os exames devem ser repetidos após 30 dias e se houver alterações laboratoriais ou na história médica (Tabela 2).

Orientar coleta de quatro a seis dias, após a última dose, para evitar falso aumento das enzimas hepáticas.²²³ Não há evidência que indique necessidade de *screening* para tuberculose. (C)²²⁴ No caso de alteração persistente da função hepática, encaminhar ao hepatologista. Novos exames (dosagem do aminopeptídeo terminal do procolágeno III e a elastografia hepática transitória) vem sendo usados para avaliar comprometimento hepático. (B)^{212,225-227}

O MTX é comercializado em comprimido (2.5mg) ou solução injetável (2ml /50 mg). Usado por via SC, IM ou VO e administrado em dose única semanal ou subdividida em 2-3 tomadas com intervalos de 12h.(A)³⁵ Inicia-se com 5.0 a 10mg e aumenta-se de 2.5 a 5.0 mg, a cada semana, ou já com dose de 15 mg/semana, chegando até 25mg. As doses > 15mg devem ser feitas preferencialmente por via SC ou IM. (B)²¹²

Tabela 9.1. Interações medicamentosas(B)¹⁹⁷

DROGA	EFEITO
↑ o nível plasmático da droga	
Salicilatos, AINE, sulfonamidas, ciclosporina, aminoglicosídeos, colchicina, cisplatina, probenecida	↓ a excreção renal
Cloranfenicol, ciprofloxacina, tetraciclina, penicilina, salicilatos, barbitúricos, sulfonilureia, fenotiazinas e fenitoína, sulfonamidas, probenecida, retinoides	↑ a fração livre, por diminuição da ligação às proteínas.
Dipiridamol	Acúmulo intracelular
Inibem a síntese de folato, ↑ a toxicidade hematológica	
Trimetoprim, sulfonamidas, dapsona, barbitúricos, nitrofurantoína	
Têm o mesmo órgão alvo, podendo ampliar a hepatotoxicidade	
Retinoides sistêmicos, álcool, estatinas, tetraciclina, azatioprina	

Tabela 9.2. Ficha técnica do Metotrexato

Forma de comercialização	Comprimidos de 2,5mg / solução injetável 50mg/2ml
Mecanismo de ação	Inibição da dihidrofolato redutase
Meia-vida	3-10 horas
Aprovação artrite	Sim
Monitorização laboratorial	Inicial: RX tórax, sorologias (hepatite B, C e HIV), hemograma, provas de função renal e hepática, β -HCG Acompanhamento: hemograma, provas de função renal e hepática, β -HCG após 30 dias e então entre 60 e 90 dias de acordo com avaliação clínica
Dose inicial	5,0 a 15mg com posterior aumento de dose
Dose de manutenção	De acordo com a resposta do paciente até 25mg
Ajuste de dose (*)	Aconselha-se dose teste em indivíduos com diabetes melito, idosos, nefropatas e com risco para alteração hepática.
Eficácia (estudos pivotais)	Semana 16: PASI75 41% PASI90 18% PASI100 4% ²⁰⁵ Semana 52: PASI75 45% PASI90 27% PASI100 11% ²⁰⁵
Contraindicações absolutas (*)	Gravidez e lactação / cirrose hepática / infecção ativa/ insuficiência hepática ou renal
Contraindicações relativas	Falta de compreensão / alteração hepática, hematológica / consumo abusivo de álcool / previsão de concepção (homem e mulher) / imunodeficiências / idade >65 anos / obesidade
Efeitos adversos comuns (*)	Intolerância gastrointestinal e alteração das enzimas hepáticas
Interação medicamentosa	Vide tabela 9.1
Considerações especiais (*)	Doses >15mg/semana devem ser feitas preferencialmente por via SC ou IM. O uso de ácido fólico (1-5mg, pelo menos uma vez na semana em dia diverso do uso do metotrexato) diminui efeitos gastrointestinais e homocisteinemia.
Vacinas (*)	Não há contraindicação a vacinas vivas, exceto febre amarela se dose de MTX \geq 20 mg/semana: nesse caso aguardar 1 mês após interrompido o tratamento.

* Bula metotrexato

ACITRETINA

André Luis da Silva Hirayama,¹
Sineida M. B. Ferreira²

A acitretina é um retinoide sintético de segunda geração. Sendo metabólito ativo do etretinato, é menos lipofílico.^{229,230} Atua com forte afinidade nos receptores de retinoide (RAR e RXR). Modifica a ação de ≥ 500 genes e reduz a proliferação, aumenta a diferenciação do queratinócito, e estimula a normalização da diferenciação epidérmica. Reduz a liberação de leucotrienos e inibe a quimiotaxia de neutrófilos para a epiderme. Inibe a produção de fator de crescimento endotelial vascular pelos queratinócitos e reduz a atividade de proteínases dependentes de AMP cíclico nos fibroblastos.²³⁰⁻²³⁶

Em modelos animais, parece inibir a expressão da IL-36 induzida pela IL-17A nos queratinócitos, por meio de *down regulation* do ativador transcricional I κ B ζ , e inibir queratinócitos que expressam IL-36 β e IL-36 γ . Esse mecanismo talvez explique a maior eficácia na forma pustulosa generalizada.²³⁷ Indicada na psoríase em placas moderada a grave ou refratária a tratamentos tópicos, formas pustulosas, eritrodérmica, ungueal, palmoplantar e pediátrica. Não usar em monoterapia se artrite psoriásica associada.²³⁸⁻²⁴⁵

Estudo com três grupos, usando 25, 35 ou 50 mg/dia, mostrou melhora significativa em todos os grupos após 12 semanas (PASI75 47, 69 e 53%, respectivamente), com eventos adversos (EA) semelhantes.(A)^{90,246} Outro estudo comparando acitretina 10-25 mg/dia (n=8) a 50-75 mg/dia (n=16) por oito semanas mostrou maior resposta no grupo de maior dose e EA leves.(A)^{90,246,247}

A combinação com fototerapia tem eficácia superior a ambos os tratamentos isolados.(A)⁹⁰ Estudos comparando UVB versus (vs) acitretina vs ambos demonstraram que a associação foi superior.^{248,249} A associação com PUVA também foi superior à acitretina ou PUVA isoladamente.(A)^{250,251} A falta de estudos de segurança a longo prazo limita o uso com metotrexato e ciclosporina.⁹⁰

Dois estudos duplo cegos randomizados mostraram superioridade da combinação etanercepte+acitretina vs ambas as drogas isoladas na obtenção do PASI 75. (A)^{252,253} Os estudos da combinação com outros imunobiológicos tem baixo nível de evidência.²⁵⁴⁻²⁵⁸ Estudos retrospectivos demonstraram eficácia na obtenção do PASI75 em pacientes pediátricos. (B)^{259,260}

A dose nos estudos varia de 0.25-1 mg/kg/dia, geralmente não ultrapassando 75 mg/dia (vide ficha técnica).^{90,230,231,237,264} Doses de 35-75 mg/dia na psoríase em placas moderada a grave mostram melhora significativa no PASI.(A)^{90,247} Recomenda-se ingestão com alimentação gordurosa para melhor absorção.²⁶⁵

Teratogênica em estudos animais, tem contraindicação absoluta em gestantes. Contracepção eficaz deve ser garantida durante o uso e, pelo menos, dois anos após a suspensão. (D)²⁶⁶⁻²⁶⁸ Os principais efeitos são dismorfismos craniofaciais, mal-

^{1.} Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - São Paulo, (SP).

^{2.} Instituição Encontro Fraternal de Vasconcelos, Maringá (PR), e Centro Paranaense de Estudos e Pesquisa em Dermatologia, Maringá, (PR).

formações do quadril, meningomielocele, meningoencefalocele, sinostose múltipla e anormalidades nos membros, incluindo casos fatais. (D)^{267,268}

Apesar da mínima excreção no leite materno, não se recomenda usar durante a lactação, pois os lactentes são incapazes de excretar a droga por via renal ou hepática.^{90,268} Não há recomendação sobre o período de tempo após o término do tratamento em que a amamentação deva ser contraindicada. (B)⁹⁰ Não há evidência atual de efeitos negativos sobre a espermatogênese, morfologia ou mobilidade do espermatozóide, ou de efeito sobre o eixo hipotálamo-hipófise-testículo. (B)^{90,262,267,269}

A maioria dos EA é de natureza cutâneo-mucosa e não leva à interrupção do tratamento. (A)^{90,230,263} Exames de imagem não são indicados, a não ser em queixa de dor músculo-esquelética atípica ou mudança na curva de crescimento. (B)^{263,264} O uso em crianças com distúrbios da queratinização demonstrou-se seguro se feito sob monitorização adequada. (B)²⁶⁴

Os principais EA descritos (Quadro 10.1), interações medicamentosas (Quadro 10.2) e ficha técnica da acitretina (Quadro 10.3) são:

Quadro 10.1. Principais efeitos adversos da acitretina.

COMUNS	secura de pele e mucosas, conjuntivite, queilite, eflúvio, fotossensibilidade, elevação de transaminases, elevação nos níveis de colesterol e triglicérides, dor muscular, irritabilidade, granuloma piogênico, depressão. ^{2,20,42}
RAROS	sintomas gastrointestinais, hepatite, icterícia, alterações ósseas (após longo tempo de uso). ^{90,230,264}
MUITO RAROS	pseudotumor cerebral, cegueira noturna, edema generalizado (deve-se descontinuar o tratamento e realizar investigação da função renal). ^{90,230,264}

Quadro 10.2. Interações medicamentosas da acitretina^{90,230,264}

Álcool	aumenta conversão para etretinato e toxicidade hepática
Metotrexato	aumenta toxicidade hepática
Derivados de vitamina A	risco de hipervitaminose A
Tetraciclina, minociclina, doxiciclina	hipertensão intracraniana, síndrome pseudotumor cerebral
Anovulatórios a base de progesterona	redução da eficácia do anovulatório
Inibidores da CYP3A4 – azóis e macrolídeos	aumento dos níveis plasmáticos e toxicidade da acitretina
Indutores da CYP3A4	rifampicina, fenitoína, carbamazepina – diminuição dos níveis plasmáticos, da eficácia terapêutica e da toxicidade da acitretina
Competidores da CYP3A4 - ciclosporina	aumento dos níveis plasmáticos e da toxicidade da ciclosporina e da acitretina, aumento do risco de hipertriglicidemia ²

Quadro 10. 3. Ficha técnica Acitretina	
Forma de comercialização	Comprimidos de 10 e 25mg
Mecanismo de ação	Ligação à receptores retinóides
Meia-vida	50 horas (60hs para o metabólito ativo)
Aprovação artrite	Não
Monitorização laboratorial ^{2,42}	Inicial: perfil lipídico, hemograma, provas de função renal e hepática, glicemia de jejum e β -hcg Acompanhamento: repetir exames mensalmente por 90 dias e depois a cada 3 meses.
Dose inicial	25mg/dia com posterior aumento de dose
Dose de manutenção	De acordo com a resposta do paciente até o limite máximo de 75mg
Ajuste de dose (*)	Não há
Eficácia (estudos pivotais)	Semana 12: 25mg/dia PASI75 47% 35mg/dia PASI75 69% 50mg/dia PASI75 53%
Contraindicações absolutas (*) ^{2,42}	Gravidez e lactação / mulheres em idade fértil com desejo e potencial de gestar / insuficiência hepática ou renal / hiperlipidemia/hipertrigliceridemia não controlada
Contraindicações relativas	Alcoolismo, história de pancreatite prévia, uso de tetraciclina ou metotrexato, ideação suicida.
Efeitos adversos comuns (*)	Secura da pele ou mucosas, queilite, eflúvio, fotossensibilidade, elevação de provas hepáticas e de colesterol e triglicérides, dor muscular, irritabilidade, depressão
Interação medicamentosa	Vide tabela 10.2
Considerações especiais (*)	Proibida doação de sangue até 3 anos depois do término da terapia. Em crianças, avaliar curva de crescimento. Recomenda-se ingestão com alimentos gordurosos.
Vacinas (*)	Não há contraindicação a qualquer tipo de vacinas

* *Bula acitretina*

CICLOSPORINA

Adriana Maria Porro¹
Alexandre Gripp²

A ciclosporina (CsA) reduz a função dos linfócitos T, inibindo a produção de IL-2 por células T CD4+ ativadas. Afeta células apresentadoras de antígeno, mastócitos e queratinócitos e inibe a produção de interferon- γ (IFN- γ), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) nos queratinócitos e células endoteliais, com redução da infiltração de linfócitos e da inflamação. Suprime genes Th17, IL-17, IL-22 e a subunidade p19 da IL-23.²⁷⁰⁻²⁷³

A CsA é eficaz em todas as formas de psoríase, mas seu uso deve ser reservado para psoríase em placas moderada a grave com falha terapêutica em, pelo menos, uma terapia sistêmica (fototerapia, metotrexate, acitretina).^{274,275} Está também indicada na psoríase eritrodérmica e pustulosa generalizada, sendo *off-label* no manejo da artrite psoriásica (AP).^{275,276} Deve ser utilizada por curto período, oito a 16 semanas, com posterior redução da dose e suspensão, já com programação de instituição de outra terapia sistêmica. Seu início de ação ocorre entre duas e quatro semanas.²⁷⁷ Seu efeito na psoríase é respaldado por diversos estudos.⁹⁰

Trabalho de 1992 avaliou eficácia e segurança na psoríase em placas moderada a grave.

- a) Grupo 1:** 1,25 mg/kg/dia, com aumento para 2,5 ou 5 mg/kg/dia se não houvesse redução do PASI de 10% em duas semanas ou de 30% em seis semanas.
- b) Grupo 2:** 2,5 mg/kg/dia, com aumento para 5 mg/kg/dia nas mesmas condições do grupo 1. Após 12 semanas: resposta PASI 75 em 18% dos pacientes do Grupo 1 em 56% dos pacientes do Grupo 2 (B).²⁷⁸

Outro estudo (1994) comparou 2,5 mg/kg/dia e 5 mg/kg/dia em pacientes com PASI \geq 18. Redução média do PASI: 69% no Grupo 1 e 89% no Grupo 2 (p=0,0001, NNT=5). Efeitos adversos: 86% dos pacientes, maioria leve a moderado, neoplasias em oito pacientes (quatro de pele) e infarto do miocárdio em dois (A).²⁷⁹

A administração de CsA 5 mg/kg/dia por dois dias consecutivos no fim de semana x placebo, como manutenção em pacientes já em remissão com a CsA não mostrou significante (66,9% no grupo ciclosporina x 53,2% no grupo placebo, p=0,072) após 24 semanas, mas o tempo até a primeira recaída foi significativamente maior no grupo em uso de CsA (p=0,023). Sem diferença quanto à função renal e à pressão arterial entre os grupos (A).²⁸⁰

Raros estudos comparam a CsA a outros tratamentos sistêmicos clássicos para psoríase. É observada resposta PASI 75 em 71% dos pacientes com CsA e em 47% daqueles com etretinato (B)²⁸¹, não sendo observada diferença de eficácia entre metotrexato e CsA após 16 semanas (PASI 75: 60% x 71%) (B).²⁰³

1. Professora associada do Departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – Unifesp - São Paulo, (SP).

2. Professor de Dermatologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ - Rio de Janeiro, (RJ).

Portanto, a CsA na psoríase em placas moderada a grave resulta em melhora significativa, avaliada pela resposta PASI, sendo as melhores respostas com 5mg/kg/dia (B). Efeitos adversos graves (neoplasias e HAS) foram relatados em tratamentos de longo prazo (21 meses) (Quadro 11.1) (B).

Quando há boa resposta terapêutica, em até 16 semanas, o tratamento de manutenção nos finais de semana demonstrou prolongar, de forma segura e eficaz, a resposta terapêutica (B).⁹⁰

Após o controle, a dose deve ser diminuída gradualmente até a suspensão (D). Recomenda-se tempo total de tratamento de oito a 16 semanas podendo, excepcionalmente, ser mantida por até um ano.²⁸² Se não houver melhora em até seis semanas, recomenda-se a suspensão (D).

Antes da introdução da CsA, realizar anamnese e exame clínico, avaliar a PA em dois momentos distintos, descartar insuficiência hepática e renal, verificar histórico de neoplasias e infecções e uso de outros medicamentos.

Deve-se atualizar carteira vacinal, orientar quanto à contracepção em mulheres e à fotoproteção. Exames laboratoriais antes e durante o tratamento estão na ficha técnica. Os efeitos adversos classificados por frequência estão detalhados na tabela 11.1.

Tabela 11.1. Efeitos adversos da CsA^{282,283}

MUITO FREQUENTES	Nenhum
FREQUENTES	Nefrotoxicidade (dose e tempo dependente), hipertensão arterial Hiperplasia gengival, sintomas gastrintestinais (dose dependente) Tremores, cefaleia, parestesias e hiperestesias distais Hipertrigliceridemia Hipertriglicose
OCASIONAIS	Convulsões Úlceras gastrintestinais, anemia Aumento de peso, acne Hiperglicemia, hiperuricemia, hipercalemia, hipomagnesemia
RAROS	Doença coronariana Pancreatite Distúrbios visuais, alterações auditivas, ataxia central, miopatia, polineuropatia motora Eritema e prurido Leucopenia e trombocitopenia
MUITO RAROS	Anemia hemolítica microangiopática, síndrome hemolítico-urêmica Colite, edema de papila, hipertensão intracraniana (relatos isolados)

Quadro 11.1. Ficha técnica ciclosporina.

FORMA DE COMERCIALIZAÇÃO	CÁPSULAS DE 25, 50 E 100MG E SOLUÇÃO ORAL 100MG/ML
Mecanismo de ação	Reduz função imunológicas de linfócitos T, células apresentadoras de antígenos e queratinócitos
Meia-vida	6,3 horas
Aprovação artrite	Uso off label
Monitorização laboratorial	Pré-tratamento: hemograma, função hepática e renal, urina I, ácido úrico, lipídios, eletrólitos, glicemia, parasitológico de fezes, hepatite B e C, sífilis e HIV e teste de gravidez. Após duas semanas e mensalmente: hemograma, função hepática, ácido úrico, eletrólitos e creatina. Cada dois meses: lipídios. ^{277,283}
Dose inicial	3-5mg/kg dia
Dose de manutenção	Gradual diminuição após controle da doença até a suspensão (ideal em 16 semanas e excepcionalmente até um ano) ²⁸²
Ajuste de dose (*)	Não há
Eficácia (estudos pivotais)	Semana 12: 2,5mg/kg/dia, PASI75 48% 5,0mg/kg/dia, PASI75 89% ²⁷⁹
Contraindicações absolutas (*) ²⁸²	Alteração importante da função renal; hipertensão não-controlada; hipersensibilidade à CsA ou a algum componente da formulação; neoplasias pregressas ou atuais (exceto câncer de pele não melanoma); linfoma cutâneo.
Contraindicações relativas ²⁸²	Idade < a 18 anos ou > a 64 anos; hipertensão controlada; infecção ativa; imunodeficiência; insuficiência hepática; fototerapia ou radioterapia concomitantes; uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos, metotrexato ou outros imunossuppressores
Efeitos adversos comuns (*)	Vide tabela 11.1
Interação medicamentosa	Outros medicamentos nefrotóxicos. Uso do metotrexato
Considerações especiais (*)	Gravidez: categoria C. Evitar ingestão com suco de pomelo/toranja (grapefruit)
Vacinas (*)	Deve-se evitar o uso de vacina com vírus vivos atenuados durante e um mês após interrompido o tratamento.

* Bula ciclosporina

INFLIXIMABE

Ivonise Follador¹
Juliana Nakano²

O infliximabe é um imunobiológico de primeira geração, aprovado há mais de 20 anos. É um anticorpo monoclonal quimérico inibidor do fator de necrose tumoral (TNF- α), ligando-se especificamente ao mesmo tanto na sua forma solúvel quanto ao de membrana.^{284,285}

O TNF- α é uma citocina que aumenta em situações de inflamação, infecção e injúria tecidual. A meia vida do infliximabe é em média de oito a nove dias (D).^{285,286}

O infliximabe é aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para psoríase em placas, artrite psoriásica, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, artrite reumatoide e espondilite anquilosante. Para psoríase em placas, a dose é de 5 mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada oito semanas (posologia vide ficha técnica).²⁸⁶ Está contraindicado em pacientes com infecções ativas, na hipersensibilidade à droga e na insuficiência cardíaca congestiva classes funcionais III e IV (B).^{286,287}

A eficácia do infliximabe é um dado consolidado através de diversos estudos clínicos, com PASI 75 sendo atingido em média em 75-88% dos pacientes na semana 10, assim como grande melhora nos índices de qualidade de vida (A).^{104,287,288} Recente meta análise da Cochrane analisou 140 estudos e concluiu que para a obtenção de PASI 90, em até 24 semanas, infliximabe, ixekizumabe, risanquizumabe, guselcumabe, secuquinumabe e brodalumabe são as melhores escolhas em pessoas com psoríase em placas moderada a grave (A).²⁸⁹ Estudo em diversas formas da doença psoriásica, avaliando incremento de dose em caso com perda de resposta, demonstrou recuperação da resposta do PASI75 em 44% dos casos, mantendo o perfil de segurança, com aumento da dose para 10mg/Kg a cada oito semanas, sugerindo que o escalonamento de dose pode ser uma opção na perda secundária de resposta, com a ressalva de ser uma dose off-label (B).^{290,291}

Em meta análise de dados de vida real, infliximabe mostrou perda de sobrevida medicamentosa de 61% para 42%, comparando-se o primeiro e o quarto ano de tratamento (A).²⁹² O estudo NOR-DRUM; realizado em pacientes com psoríase da Noruega propõe a dosagem dos níveis séricos de infliximabe e a individualização de doses de imunobiológico de acordo com a necessidade de cada paciente (B).²⁹³

Podem ocorrer reações infusionais agudas, caracterizadas, na maioria dos casos, por calafrios, cefaleias, náuseas, vômitos, urticária, dispneia, broncoespasmo e edema de laringe, entre outros. As reações são mais frequentes nos pacientes em que a droga é reintroduzida, após interrupção do tratamento (mais de 20 semanas), e naqueles que apresentam anticorpos

¹ Luz - Clínica de Dermatologia e Fototerapia - Salvador, (BA).

² Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo - São Paulo, (SP).

anti-infliximabe. A monitorização é mandatória durante e até uma hora após a infusão.²⁸⁵ Outros efeitos colaterais graves incluem risco de reativação de tuberculose latente, infecções oportunistas e aumento do risco de câncer de pele não melanoma, particularmente carcinoma espinocelular (A).²⁹⁴ Eventos neurológicos associados ao infliximabe e outros agentes que inibem o TNF-alfa compreendem sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla e neurite óptica, e doenças desmielinizantes periféricas, como a síndrome de Guillain-Barré (C).²⁹⁵

É documentada a possibilidade de surgimento de psoríase em pacientes em tratamento com infliximabe para outras doenças autoimunes, assim como a exacerbação paradoxal da psoríase no decorrer do uso da medicação para controle da própria psoríase. A forma mais comum de aparecimento nesses casos é a psoríase palmoplantar (C).²⁹⁵

Há relatos de piora da insuficiência cardíaca congestiva grave em pacientes em uso de infliximabe. Infliximabe deve ser usado apenas com extrema cautela em pacientes com insuficiência cardíaca, após considerar outras opções de tratamento para as condições indicadas e avaliação conjunta com especialista (A).²⁹⁶

Segue a ficha técnica do infliximabe. (Quadro 12.1)

Quadro 12.1. Ficha técnica do Infiximabe

NOME COMERCIAL	REMICADE; REMSIMA (INFLIXIMABE BIOSSIMILAR)
Forma de comercialização	100mg/frasco ampola
Mecanismo de ação	Bloqueio do TNF- α solúvel e transmembrana
Meia-vida	8-9, 5 dias
Aprovação artrite	Sim
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite B e C, HIV), hemograma, provas de função renal e hepática; Sugere-se PPD/IGRA anualmente para pacientes que nunca trataram TB latente.
Dose inicial	5mg/kg EV, nas semanas 0,2 e 6
Dose de manutenção	5mg/kg EV, a cada oito semanas
Ajuste de dose (*)	Não é descrito em bula para psoríase
Eficácia (estudos pivotais)	SPIRIT e EXPRESS Semana 10: PASI 75, 87,9%; PASI 90, 57,6%; Semana 10: PASI 75, 80,4%; PASI 90, 57,1%.
Contraindicações absolutas (*)	Reação alérgica ao medicamento Infecções ativas Insuficiência cardíaca classes funcionais III e IV Doenças desmielinizantes
Efeitos adversos específicos da classe	Aumento de risco de tuberculose Síndrome lupus induzido por anti-TNF Descompensação de insuficiência cardíaca grau III e IV
Efeitos adversos comuns (*)	Infecções do trato respiratório superior Cefaléia Fadiga Reação no local da injeção Reações infusórias Reações de hipersensibilidade
Interação medicamentosa	Risco de toxicidade com administração conjunta com anti-IL1 ou anti-IL1r, infecções graves e neutropenia Risco aumentado de infecções se associado a abatacepte
Considerações especiais (*)	Gestação: categoria B. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e, pelo menos, 24 semanas após a última dose do tratamento
Vacinas (*)	Os pacientes tratados com infiximabe não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante e 4-5 meias-vidas após interrompido o tratamento.

* Bula Remicade® e Remsima®

ETANERCEPTE

Andrea Machado Coelho Ramos,¹
Aripuanã Cobério Terena²

O etanercepte (ETN) é um receptor solúvel em água que se liga e neutraliza o TNF. Trata-se de uma proteína de fusão humanizada dimérica consistindo em uma porção extracelular do receptor do fator de necrose tumoral-alfa (TNF α), ligada à porção constante (Fc) da imunoglobulina G1 humana. Inibe a atividade do TNF α , impedindo a sua ligação aos receptores de TNF na superfície celular.^{297,298}

Possui um histórico bem estabelecido de segurança e tolerabilidade, com taxas de eventos adversos e infecções semelhantes ao placebo (A).²⁹⁹ É eficaz e seguro em tratamento prolongado em pacientes pediátricos (A).^{228,300} É considerado opção em situações em que uma meia-vida curta (aproximadamente 80 horas) é uma consideração importante (C).^{301,302}

Está aprovado no Brasil para tratamento da artrite psoriásica, psoríase em placas do adulto e crianças acima de seis anos de idade (A). A dose recomendada na faixa etária pediátrica (6-18 anos) e em adultos são descritas na ficha técnica.^{228,297}

No tratamento com ETN para psoríase em placas, respostas superiores ocorreram nos pacientes que fizeram uso de 50mg duas vezes por semana (A).^{90,303-310} Na comparação de eficácia da monoterapia com ETN versus associação com metotrexato oral semanal, houve diferença de 17% na obtenção da resposta PASI 75 (NNT=6, p<0,0001) e 19,6% para resposta PASI 90 (NNT=6, p=0,01) a favor dos pacientes que fizeram a terapia combinada.

Apresentaram eventos adversos 74,9% dos pacientes no grupo de terapia combinada e 59,8% dos pacientes no grupo da monoterapia. Os eventos mais comuns foram nasofaringite, cefaleia, infecção de trato respiratório superior e náuseas (A).⁹⁰

Quanto à sobrevida de medicamentos biológicos ao longo de 12 anos, ETN obteve a menor sobrevida, com perda de eficácia em 49,5% (B).³¹¹ Meta-análise mostra que ETN está associado a menor taxa de sobrevida entre os medicamentos avaliados (A).²⁹²

A eficácia de ETN para psoríase em crianças com idade entre seis e 17 anos foi superior à do grupo placebo na resposta PASI 75 ou maior (57% x 11%, respectivamente). Somente quatro pacientes tiveram efeitos adversos (um cirúrgico e três infecções), todos resolvidos sem sequelas (A).³¹²

Em crianças tratadas por até um ano, mostrou-se seguro e eficaz (C).³¹³ Em idosos o ETN deve ser usado com cautela, pelo risco de infecções, apesar de não haver evidência documentada de risco maior nesse grupo de pacientes (C).³¹⁴

Segue a ficha técnica do etanercepte (Quadro 13.1).

1. Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte, (MG).

2. Centro de Referência em Fototerapia e Fotobiologia Cutânea - Belo Horizonte, (MG).

CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2020
ALGORITMO DE TRATAMENTO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Quadro 13.1. Ficha técnica etanercepte	
NOME COMERCIAL	ENBREL®; BRENZYS™ (ETANERCEPTE BIOSSIMILAR)
Forma de comercialização	25 ou 50 mg/seringa preenchida (Enbrel®) 50 mg/seringa preenchida (Brenzys™)
Mecanismo de ação	Inibe a ligação do TNF e da linfotóxina-alfa aos receptores de TNF na superfície celular
Meia-vida	80 horas
Aprovação artrite	Sim
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite B e C, HIV), hemograma, provas de função renal e hepática, PCR, teste de gravidez, rotina de urina. Acompanhamento no primeiro ano a cada três meses e a partir do segundo ano de acordo com o perfil clínico do paciente. Sugere-se PPD/IGRA anualmente para pacientes que nunca trataram TB latente.
Dose inicial	Faixa etária pediátrica (6-18 anos): 0,80mg/kg (máximo de 50mg), SC, 1x/semana. Adultos acima de 62,5kg: 50-100 mg, SC, 1x/semana por 12 semanas. Brenzys™ é contraindicado para uso em crianças menores de 18 anos de idade.
Dose de manutenção	50 mg, SC, 1x por semana
Ajuste de dose	Não é necessário
Eficácia	População pediátrica (sem 12): PASI 75, 57% População adulta (sem 12): PASI 75, 34% PASI90, 16,2% PASI100, 6,5%
Contraindicações absolutas	Reação alérgica ao medicamento, infecções ativas graves, menores de dois anos de idade, doenças desmielinizantes, insuficiência cardíaca classes III/IV NYHA.
Efeitos adversos específicos da classe	Doenças desmielinizantes e descompensação de insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV NYHA). Lúpus induzido por anti-TNF
Efeitos adversos comuns	Infecções do trato respiratório superior Prurido
Interação medicamentosa	Não usar com anti-IL1 ou anti-IL1R
Considerações especiais	Gestação: categoria B. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e, pelo menos, três semanas após a última dose do tratamento
Vacinas (*)	Os pacientes tratados com etanercepte não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante e 4-5 meias-vidas após interrompido o tratamento.

* Bula Enbrel® e Brenzys®

ADALIMUMABE

Francisca Regina Oliveira Carneiro¹
 Viviane Lira da Câmara Costa²

Adalimumabe (ADA) é um anticorpo monoclonal totalmente humano da classe IgG1 que se liga ao fator de necrose tumoral- α (TNF- α), inibindo sua interação com os seus receptores.³¹⁵

Vários ensaios clínicos avaliaram a eficácia do ADA no tratamento da psoríase moderada a grave, como o Reveal (n=1212), que investigou a terapia contínua vs interrompida, demonstrando resposta sustentada (A)³¹⁶; o Champion (n=271), que demonstrou eficácia superior do ADA quando comparado com metotrexato e placebo (A)²⁰⁸; o Believe (n=730), que investigou ADA com ou sem terapia tópica com calcipotriol/betametasona, demonstrando eficácia superior dessa associação nas primeiras 4 semanas, além de eficácia no tratamento de couro cabeludo (A)³¹⁷; o Reach (n=72), que demonstrou eficácia no tratamento de psoríase acometendo mãos e/ou pés (A)³¹⁸; o Progress (n=152), que analisou eficácia e segurança em pacientes com resposta subótima ao etanercepte, metotrexato ou fototerapia com UVB narrow-band (A)³¹⁹; e o “ADA for nail psoriasis”, que demonstrou eficácia do ADA em psoríase ungueal grave (A).³²⁰

A segurança do ADA em longo prazo em adultos com psoríase foi avaliada em estudos pivotais e dados de registros. Uma análise de dados de segurança a partir de 77 ensaios clínicos globais, com total de 29,967 pacientes tratados com ADA para suas indicações representa o maior banco de dados de segurança publicado para um anti-TNF(A).³²¹

A incidência de efeitos adversos graves em pacientes com psoríase em uso de anti-TNF é baixa.³²² Reações locais na área de aplicação são o efeito adverso mais frequente³²³, também sendo observados, psoríase paradoxal, lúpus eritematoso, pneumonia intersticial³²², piora de insuficiência cardíaca e doença desmielinizante (A).³²⁴

Infecções são eventos adversos frequentes, sendo leves em sua maioria, afetando principalmente vias aéreas superiores. Infecções graves, como pneumonia, celulite, sepse, osteomielite e infecções fúngicas invasivas são incomuns, e seu risco aumenta com a idade, diabetes, alcoolismo, tabagismo e uso concomitante de outros imunossupressores. Observou-se risco aumentado para infecção e reativação de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (A).^{321,322,325,326}

É observado aumento na incidência de melanoma e câncer de pele não-melanoma com tratamentos com anti-TNF e se recomenda avaliação regular da pele, principalmente se já houve exposição a fototerapia e outras terapias imunossupressoras previamente (D).³²⁷

No Brasil, é aprovado para artrite reumatóide e psoriásica, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, psoríase em placas, hidradenite supurativa e uveíte não infecciosa. Na faixa pediátrica, é aprovado para tratamento de artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite relacionada a entesite, uveíte e doença de Crohn. Não é aprovado para pacientes pediátricos com psoríase no Brasil.

Segue a ficha técnica do adalimumabe (Quadro 14.1).

¹ Serviço de Dermatologia da Universidade do Estado do Pará - Belém, (PA).

² Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Natal, (RN).

CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2020
ALGORITMO DE TRATAMENTO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Quadro 14.1. ficha técnica do Adalimumabe	
Nome comercial	Humira® ac; Amgevita® e Hyrimoz® (Adalimumabe biossimilares)
Forma de comercialização Hyrimoz 40mg/0,8ml	Humira® AC: 20MG/0,2ML, 40 mg/0,4ml e 80 mg/0,8 ml Amgevita®: 20 mg/0,4 ml e 40mg/0,8ml
Mecanismo de ação	Anticorpo monoclonal do isotipo IgG1 anti TNF.
Meia-vida	14 dias (varia entre dez a 20 dias)
Aprovação artrite	Sim
Monitorização laboratorial	Inicial: hemograma, provas de função renal e hepática, PCR, sorologias (hepatite B, C e HIV), sedimento urinário, RX de tórax, PPD/IGRA Acompanhamento: Hemograma, enzimas hepáticas, creatinina: após quatro semanas, 12 semanas de tratamento e, em seguida, a cada três meses. PCR: a cada três meses. Sugere-se PPD/IGRA anualmente para pacientes que nunca trataram TB latente.
Dose inicial	80mg, subcutâneo, na semana 0 e 40 mg, sete dias após
Dose de manutenção	40 mg, subcutâneo, em semanas alternadas iniciadas 14 dias depois da dose de manutenção
Ajuste de dose (*)	Não é necessário
Eficácia (estudos pivotais)	Semana 12: PASI 75: 62,7% PASI90: 36,3% PASI100: 13,5%
Contraindicações absolutas (*)	Reação alérgica ao medicamento Tuberculose ativa (ANVISA) Insuficiência cardíaca classes III e IV - NYHA Doença desmielinizantes
Efeitos adversos específicos da classe	Lúpus induzido por anti-TNF Descompensação de ICC e doenças desmielinizantes
Efeitos adversos comuns (*)	Infecções no trato respiratório inferior e superior
Interação medicamentosa	Não usar com anti-IL1 ou anti-IL1R
Considerações especiais (*)	Gestação: categoria B. As mulheres com potencial para engravidar devem iniciar um método contraceptivo eficaz antes e durante o tratamento Lactação: recém nascidos de mães em uso de biológicos não devem receber vacinas de agentes vivos ou atenuados até a 16a semana de vida
Vacinas (*)	Os pacientes tratados com adalimumabe não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante e 4-5 meias-vidas após interrompido o tratamento.

* Bula Humira®, Amgevita® e Hyrimoz®

CERTOLIZUMABE PEGOL

Anber Ancel Tanaka¹
Lincoln Fabricio^{1,2}

O certolizumabe pegol (CZP) é um anticorpo monoclonal humanizado anti-TNF alfa sem o fragmento Fc e com o Fab envolto por polietilenoglicol (peguilação / PEG).^{328,329} Foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em abril de 2019, para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placa moderada a grave candidatos à terapia sistêmica.³³⁰ A eficácia e a segurança do CZP foram estudadas em dois estudos placebo-controlados (CIMPASI-1 e CIMPASI-2)³³¹ e um estudo placebo ativo controlado (CIMPACT).³³²

Nos estudos CIMPASI-1 e CIMPASI-2, na semana 16, foram observadas taxas de resposta PASI75 mais altas para CZP 400 mg (CIMPASI-1, 75,8%; CIMPASI-2, 82,6%) e CZP 200 mg (CIMPASI-1, 66,5%; CIMPASI-2, 81,4%) do que o placebo (CIMPASI-1, 6,5%; CIMPASI-2, 11,6%; $P < 0,0001$ para todos). As respostas foram mantidas até a semana 48 para as duas doses de CZP. Ocorreram taxas mais altas de resposta ao PASI 75 no grupo CZP 400 mg do que no grupo CZP 200 mg no estudo CIMPASI-1 e nos conjuntos de dados combinados nas semanas 16 e 48 (A).

No estudo CIMPACT5, na semana 12, a taxa de resposta do PASI75 foi significativamente maior nos pacientes tratados com CZP em comparação aos pacientes tratados com placebo. As diferenças foram evidentes entre os grupos de medicamentos e o grupo placebo desde a semana 4 e aumentaram até a semana 16. Na semana 12, CZP 400 mg foi superior e CZP 200 mg não foi inferior ao etanercepte para a taxa de resposta PASI75 (A).

O perfil de segurança, observado para CZP nestes estudos, foi consistente com os relatórios anteriores para CZP e o perfil de segurança conhecido e estabelecido associado à terapia com outros agentes anti-TNF. A incidência e distribuição de eventos adversos até a semana 48 foram comparáveis entre cada dose de CZP. Os eventos adversos relatados com mais frequência (ocorrendo em $\geq 5\%$ de qualquer grupo da CZP) foram nasofaringite e infecção do trato respiratório superior.³³³

Não existem estudos controlados de CZP em mulheres grávidas para informar sobre os riscos relacionados ao medicamento (C). De um total de 256 gestações em mulheres expostas a CZP, a partir de estudos clínicos e relatos espontâneos, prospectivamente acompanhadas: 207 (81%) resultaram em nascidos vivos, incluindo três pares de gêmeos; 26 (10%) em abortos; e 22 (9%) em abortos induzidos. Houve uma gravidez com natimorto.³³⁴

Em um estudo clínico independente com dez pacientes com doença de Crohn tratadas com CZP, as concentrações de CZP foram medidas no sangue materno, bem como no cordão umbilical e no sangue do neonato ($n = 12$) no dia do nascimento.³³⁵

Concentrações de CZP foram abaixo do nível de quantificação do circuito fetal em todas as amostras de sangue do cordão e dos neonatos. Estudos em animais não revelaram evidência de dano na fertilidade ou danos ao feto.

A transferência placentária ativa de IgGs é mediada pela parte Fc de um anticorpo ligado ao receptor Fc neonatal (FcRn). O CZP consiste somente da porção Fab de um anticorpo e não contém a Fc. Dados pré-clínicos e clínicos sugerem uma falta de transferência placentária ativa FcRn-dependente de CZP3.

1. Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie de Curitiba - HUEM - Curitiba, (PR).

2. Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná - Curitiba, (PR).

CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2020
ALGORITMO DE TRATAMENTO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Existe informação insuficiente/limitada sobre a excreção do certolizumabe pegol no leite humano ou animal (C). O risco ao lactente não pode ser excluído. A decisão sobre continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar o tratamento com CZP deve ser discutida.³³⁶

A ficha técnica do certolizumabe pegol segue abaixo (Quadro 15.1).

Quadro 15.1. Ficha técnica do certolizumabe pegol	
Nome comercial	Cimzia® - certolizumabe pegol (czp)
Forma de comercialização	200mg/1ml - seringa
Mecanismo de ação	Anticorpo monoclonal humanizado anti-TNF sem o fragmento Fc e com o Fab envolto por polietilenoglicol (pegol)
Meia-vida	14 dias
Aprovação artrite	Sim
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite B e C, HIV), hemograma, provas de função renal e hepática, PCR, teste de gravidez, rotina de urina Acompanhamento no primeiro ano a cada três meses e, a partir do segundo ano, de acordo com o perfil clínico do paciente. Sugere-se PPD/IGRA anualmente para pacientes que nunca trataram TB latente.
Dose inicial	400mg (duas seringas de 200mg), SC, na semana 0, 2 e 4
Dose de manutenção	200mg subcutâneo a cada duas semanas se ≤ 90kg 400mg subcutâneo a cada duas semanas se > 90kg
Ajuste de dose (*)	Sim (descrito acima)
Eficácia (estudos pivotais)	CIMPASI-1: PASI 90 - 35,8% e 43,6% (200 e 400mg, sem 16). CIMPASI-2: PASI 90: 42,6% e 55,4% (200 e 400mg, sem 16) CIMPACT: PASI 90: 38,8% e 49,1% (200 e 400mg, sem 16)
Contraindicações absolutas (*)	Reação alérgica ao medicamento, tuberculose ou infecções ativas em curso, doenças desmielinizantes, insuficiência cardíaca classe III e IV NYHA.
Efeitos adversos específicos da classe	Lúpus induzido por anti-TNF Doenças desmielinizantes e descompensação de Insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III e IV NYHA).
Efeitos adversos comuns (*)	Infecções trato respiratório superior, micoses superficiais, cefaléia, fadiga e reação no local da injeção.
Interação medicamentosa	Não são descritas em bula
Considerações especiais (*)	Gestação: categoria B. A transferência placentária ativa de IgG é mediada pela parte Fc de um anticorpo ligado ao receptor Fc neonatal (FcRn). O CZP consiste somente da porção Fab de um anticorpo e não contém a porção Fc. Dados pré-clínicos e clínicos sugerem uma falta de transferência placentária ativa FcRn-dependente de CZPI.
Vacinas (*)	Os pacientes tratados com certolizumabe não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante e 4-5 meias-vidas após interrompido o tratamento.

* Bula Cimzia®

USTEQUINUMABE

Gladys A. Martins¹
Leticia Oba Galvão²

Ustequinumabe (UST) é um anticorpo monoclonal IgG1K humano que se liga à subunidade proteica p40 das interleucinas (IL)-12 e 23, citocinas relacionadas à transformação das células T nativas em células Th1 e Th17.³³⁷ Foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento da psoríase moderada a grave a partir de seis anos de idade, artrite psoriásica (AP), doença de Chron (DC) e colite ulcerativa.³³⁸ Em 2019, foi incorporado ao Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT), do Ministério da Saúde, na segunda etapa do tratamento da psoríase em placas moderada a grave após falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe.³³⁹

A publicação dos estudos pivotais para seu licenciamento, PHOENIX 1 e 2 e de vários trabalhos randomizados e controlados³⁴⁰⁻³⁴⁸ comprovou sua eficácia pela resposta PASI 75 (52,9-76,5% para 45mg e 61,2-78,6% para 90mg) e pela melhora da qualidade de vida pelo escore DLQI (46,4-58,1%), com acompanhamento de 12 a 244 semanas.⁹⁰

Dois estudos clínicos de fase 3 na psoríase pediátrica em placas moderada a grave (6 a 11 anos³⁴⁹ e 12 a 17 anos³⁵⁰) comprovaram a segurança e a eficácia pelas respostas PASI 75 (80,6-84,1) e PASI 90 (61,1-63,6) com acompanhamento de até 60 semanas (Tabela 1). Estudos retrospectivos de até dois anos mostraram bom perfil de segurança em idosos^{351,352}, sem evidência de maior risco inicial de infecção em pacientes idosos com psoríase.³¹⁴ Não há recomendação de ajuste da dose nessa população (C) (vide ficha técnica).³⁵³

O FDA atribuiu ao UST a categoria B na gestação.³⁵⁴ Ainda faltam evidências que comprovem sua segurança na gestação e seu uso não é recomendado (D).^{90,354-356} Os dados em lactantes se restringem a relatos de casos.^{268,357,358}

No acompanhamento por até oito anos de mais de 12.000 pacientes em bancos de registros de psoríase³⁵⁹ e em cinco anos de extensão de estudos randomizados e controlados,^{342,360} não se observou risco aumentado de malignidades, eventos adversos (EA) cardiovasculares graves, infecções graves ou aumento na mortalidade.^{361,362}

Recente análise integrada dos dados de 12 estudos clínicos de pacientes com psoríase, AP e DC (5.884 pacientes) comprovou bom perfil de segurança (A).³⁶³ Análise de registros de dados demonstrou que UST tem maior sobrevida em comparação com inibidores de TNF, como terapia de primeira e segunda linhas.³⁶⁴⁻³⁷⁰

A suspensão do UST em paciente que será submetido a cirurgia deve levar em consideração o risco de infecção, a interferência na cicatrização e a possibilidade de exacerbação da psoríase (D).³⁷¹⁻³⁷⁴ Ustequinumabe deve ser suspenso dez semanas antes da cirurgia, em caso de cirurgia com baixo risco de infecção, e 15 semanas antes, se o risco for elevado (D).³⁷⁵ Recomenda-se que vacinas com microrganismos vivos não sejam administradas concomitantemente com UST (vide ficha técnica).³⁷⁶

Em caso de resposta inadequada com doses de 45 mg a cada 12 semanas, pode-se considerar o aumento para 90 mg e, caso insuficiente, o intervalo pode ser reduzido para oito semanas.³⁷⁷ A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta até a 28ª semana. O retratamento, após interrupção da terapia, com esquema posológico nas semanas 0 e 4 foi considerado seguro e eficaz.³⁷⁷ Com a finalidade de acelerar o processo de melhora das lesões, pode-se associar fototerapia UVB ao uso de UST (A).¹⁹⁴

¹. Hospital Universitário de Brasília - HUB - Distrito Federal, (DF).

². Hospital Regional da Asa Norte - HRAN - Distrito Federal, (DF).

CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2020
ALGORITMO DE TRATAMENTO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Estudos clínicos comparativos e meta-análises ajudam na avaliação e na decisão clínica entre as medicações disponíveis.³⁷⁸⁻³⁸³ Apesar de os inibidores da IL-17 e IL-23 apresentarem maior eficácia em estudos comparativos com o UST, existem substanciais evidências demonstrando bom equilíbrio entre eficácia e segurança, alta sobrevida e adesão ao ustequinumabe.^{337,384,385}

A ficha técnica do ustequinumabe segue (Quadro 16.1).

Quadro 16.1. Ficha técnica do ustequinumabe.	
Nome comercial	Stelara®
Forma de comercialização	45mg / 0,5ml e 90 mg/1ml – seringas preenchidas com solução injetável
Mecanismo de ação	Bloqueio das IL-12 e IL-23 pela ligação a sua subunidade p40
Meia-vida	21 dias
Aprovação artrite	Sim
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite B, C e HIV), hemograma, provas de função renal e hepática Acompanhamento: sugere-se PPD/IGRA anualmente para pacientes que nunca trataram TB latente. Os demais exames no 3º e 6º mês e após, a cada seis meses
Dose inicial	45mg /90 mg (> 100 kg), SC, nas semanas 0 e 4 < 18 anos: ≤60 kg - 0,75 mg/kg; entre > 60 e ≤100 kg – 45 mg; > 100 kg – 90 mg
Dose de manutenção	A dose de acordo com o peso, a cada 12 semanas
Ajuste de dose (*)	Em pacientes com resposta inadequada, na dose de 45mg, pode-se considerar aumentar a dose para 90mg a cada 12 semanas e, se necessário, diminuir também o intervalo para oito semanas.
Eficácia (estudos pivoteis)	PHOENIX-1 PHOENIX-2 Semana 12 (45mg): PASI75, 67%; PASI90, 42%; Semana 12 (90 mg): PASI75, 66-76%; PASI90, 37-51%; Semana 28 (45mg): PASI75, 70-71%; PASI90, 45-49%; Semana 28 (90 mg): PASI75, 79%; PASI90, 54-56%.
Contraindicações absolutas (*)	Reação alérgica ao medicamento Tuberculose ativa (Anvisa) Infecções ativas
Efeitos adversos específicos da classe	Não observado até a data de publicação deste consenso
Efeitos adversos comuns (*)	Infecções do trato respiratório superior, nasofaringite, prurido, infecções dentais, mal-estar, cefaleia, fadiga, reação no local da injeção, náuseas, vômitos e diarreia
Interação medicamentosa	Nenhuma específica
Considerações especiais (*)	Gestação: categoria B. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e, pelo menos, 15 semanas, após a última dose do tratamento Cirurgia com baixo risco de infecção o ustequinumabe deve ser suspenso dez semanas, antes da cirurgia, e 15 semanas, antes da cirurgia, se o risco de infecção for elevado.
Vacinas (*)	Os pacientes tratados com ustequinumabe não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante e 4-5 meias-vidas, após interrompido o tratamento.

* Bula Stelara®

SECUQUINUMABE

Ricardo Romiti¹
Clarice Marie Kobata²

Secuquinumabe (SCK) é um anticorpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que inibe especificamente a interleucina-17A (IL-17A) promovendo a regularização da função imune.³⁸⁶⁻³⁸⁹ A família da interleucina-17 (IL-17) consiste em seis subtipos (IL-17A a IL-17F), sendo a IL-17A a citocina efetiva primária da linhagem celular Th17.³⁹⁰⁻³⁹³

O SCK é indicado para o tratamento de pacientes com psoríase (Pso) em placas moderada a grave, maiores de 18 anos, que são candidatos à terapêutica sistêmica ou fototerapia. É indicado também para pacientes adultos com artrite psoriásica (APs) que não tenham respondido à terapêutica convencional.^{386,387,393} No Brasil, SCK foi aprovado em dezembro de 2015 para Pso, e em 2016 para APs.^{394,395}

Dados de eficácia e segurança foram obtidos a partir dos estudos *Erasure*, *Fixture*, *Clear* e *Sculpture*.

Erasure é um estudo multicêntrico, cujo objetivo foi avaliar a superioridade do SCK ao placebo. Ao final de 12 semanas, PASI 75 em 81,6% com SCK VS. 4,5% com placebo ($P < 0,001$). Os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite, infecções de via respiratória superior e cefaléia, sendo semelhantes entre os grupos (A).³⁹⁶

Fixture é um estudo com os mesmos desfechos primários do *Erasure*, adicionalmente com o etanercepte (ETN) como braço comparador. O SCK foi superior ao placebo e ETN em todos os desfechos primários e secundários e ao ETN em todos os principais desfechos secundários (A).³⁹⁶

O estudo *Clear* comparou a eficácia e segurança de SCK ao ustequinumabe (UST). Uma proporção maior de pacientes tratados com SCK alcançaram PASI 100 quando comparada ao UST na semana 16 (44,3% vs. 28,4%, $p < 0,0001$) (A).³⁸⁰

Sculpture avaliou o regime de manutenção da dose a cada mês vs. “tratamento conforme necessário”. Os pacientes randomizados para “tratamento conforme necessário” não atingiram uma adequada manutenção da resposta e, por isso, recomenda-se um regime de manutenção mensal fixo (A).³⁹⁷

Em relação aos dados em áreas especiais, o estudo *Transfigure*, avaliando a Pso ungueal, demonstrou superioridade de SCK em relação ao placebo na semana 16 (redução de 46,1% vs. 11,7% com placebo), utilizando como critério de melhora o Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (NAPSI) (A).³⁹⁸

1. Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da USP - São Paulo, (SP).

2. Serviço de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo - São Paulo, (SP).

No estudo Gesture, SCK foi superior ao placebo na semana 16 (33,3% para 300 mg e 1,5% para o placebo), avaliado pela melhora da resposta do IGA 0/1 para pacientes com Pso palmoplantar (A).³⁹⁹

E, no estudo Scalp, SCK foi superior ao placebo na semana 12, demonstrado pela melhora do couro cabeludo: PPSI 90; 52,9% vs 2,0%. A melhora dos parâmetros foi mantida para os pacientes de SCK até a semana 24 (A).⁴⁰⁰

De acordo com as resoluções das Diretrizes Diagnósticas e de Tratamento da Psoríase em Placas de 2019 (PCDT), SCK é recomendando como tratamento de segunda linha, juntamente com ustequinumabe, após falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia convencional e ao adalimumabe.⁹⁰ Ainda, segundo o PCDT, SCK 300mg mostrou melhores taxas de resposta PASI 75, 90 e 100 quando comparado a ETN na dose de 100mg por semana por 12 semanas ($p < 0,001$) (A).

Nos dados de vida real com SCK, tem-se observado eficácia sustentada e um perfil de segurança favorável no tratamento da Pso. O estudo Serena⁴⁰¹, na Europa, e o americano Corrona⁴⁰² mostram redução do PASI após em 52 semanas semelhante à relatada no estudo Sculpture.³⁹⁷

No estudo alemão Prospect, de 24 semanas, respostas PASI 75/90/100 foram atingidas em 86,1%, 68,5% e 39,7% dos indivíduos, respectivamente. A interrupção por eventos adversos foi maior com tratamentos convencionais quando comparado ao biológico.⁴⁰³

No estudo Pure (Canadá e América Latina), avaliando a segurança e a eficácia do SCK e de outras terapias, as proporções de pacientes que atingiram o PASI 75/90 e IGA 0/1 foram mais altas nos pacientes biológicos naive em 18 meses.⁴⁰⁴

No estudo dinamarquês DermBio, SCK foi associado a maior resposta PASI 100, maior número de eventos adversos e menor sobrevida, comparado aos demais biológicos.⁴⁰² No entanto, a porcentagem dos pacientes que falharam a outros biológicos era maior entre os pacientes com SCK (82,8%).⁴⁰

A IL-17 tem papel importante na imunidade mucocutânea e no recrutamento de neutrófilos. Portanto, a monitorização quanto a infecções fúngicas e neutropenia é essencial durante a terapia com drogas anti-IL17.

Nos estudos com secuquinumabe, quadros de candidíase tenderam a ser de forma leve a moderada acometendo a mucosa oral e genital. Estas infecções eram dose dependentes. Nos estudos de fase III, não houve relatos de reativação de tuberculose latente. No entanto, o screening para tuberculose permanece obrigatório para este grupo de drogas.³⁹⁶⁻⁴⁰⁰

A incidência de anticorpos antidroga é de menos de 1%. Em relação à doença inflamatória intestinal, estudos de fase III relataram três casos de doença de Crohn: dois casos de piora de doença de Crohn pre-existente e um novo diagnóstico.

Houve dois relatos de exacerbação de retocolite ulcerativa e dois casos novos diagnosticados com esta doença. A relação causal entre secuquinumabe e doença inflamatória intestinal não está estabelecida e a bula adverte que esta medicação deva ser usada com cautela quando indicada para esta população específica.³⁹⁵⁻⁴⁰⁰

A ficha técnica do secuquinumabe segue a seguir (Quadro 17.1).

CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2020
ALGORITMO DE TRATAMENTO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Quadro 17.1. Ficha técnica do secuquinumabe.

Nome comercial	Cosentyx®
Forma de comercialização	150 mg /ml – solução injetável
Mecanismo de ação	Bloqueio da IL-17A
Meia-vida	27 dias
Aprovação artrite	Sim
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/ IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite C, C, HIV), hemograma, provas de função renal e hepática. Sugere-se PPD/IGRA anualmente para pacientes que nunca trataram TB latente.
Dose inicial	300 mg via subcutânea nas semanas zero, 1, 2, 3 e 4
Dose de manutenção	300 mg via subcutânea a cada quatro semanas
Ajuste de dose (*)	Não é necessário
Eficácia (estudos pivotais)	Semana 16: PASI 90, 69,8%; PASI 100, 41,6%; Semana 52: PASI 90, 60%; PASI 100, 39,2%.
Contraindicações absolutas (*)	Reação alérgica ao medicamento Tuberculose ativa (Anvisa) Infecções ativas
Efeitos adversos específicos da classe	Infecções fúngicas, trombocitopenia, neutropenia
Efeitos adversos comuns (*)	Infecções do trato respiratório superior (nasofaringite, rinite) Herpes oral, diarreia, urticária, rinorreia
Interação medicamentosa	Nenhuma específica
Considerações especiais (*)	Gestação: categoria B. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e, pelo menos, 21 semanas, após a última dose do tratamento
Vacinas (*)	Os pacientes tratados com secuquinumabe não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante e 4-5 meias-vidas, após interrompido o tratamento.

*Bula Cosentyx®

IXEQIZUMABE

Cacilda da Silva Souza¹
Michelle dos Santos Diniz²

Ixequizumabe (IXE) é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado de alta afinidade e ligação seletiva ao IL-17A.⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁹ É indicado para adultos com psoríase em placas moderada a grave e para artrite psoriásica. A posologia e sua meia-vida estão descritas na ficha técnica.⁴¹⁰

Três estudos pivotais (UNCOVER-1, UNCOVER-2 e UNCOVER-3) evidenciaram que dois regimes posológicos do IXE (80 mg a cada 4 semanas (Q4W) ou a cada duas semanas (Q2W), após dose inicial de 160 mg) resultaram em rápida melhora clínica (semana 1) e superioridade na redução do PASI (Psoriasis Area Surface Index) e sPGA [static Physician's Global Assessment (sPGA)], comparado ao placebo e ETN ($p < 0,001$) (A).²⁻⁴ Em 108 semanas, as taxas de resposta com PASI 75 e sPGA 0,1 foram acima de 83% e 74%, respectivamente (A).⁴¹¹

No tratamento da psoríase ungueal, as taxas de NAPSÍ 0 (Nail Psoriasis Severity Index), na semana 12, foram maiores para IXE Q4W (14,8%) e Q2W (16,6%), comparadas ao etanercepte (ETN) (10,3%) e placebo (4,9%) ($p < 0,001$ vs. placebo; $p \leq 0,01$ vs. ETN) (A).⁴⁰⁹

No tratamento da psoríase do couro cabeludo e palmoplantar, os índices PSSI 90/100 (Psoriasis Scalp Severity Index) e PPASI 50/75/100 (Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index) foram alcançados com percentuais mais altos entre os pacientes com IXE (Q2W ou Q4W), na semana 12, em comparação ao placebo ou ETN (Tabela 18.1); e mantidos até a semana 60 com o IXE (Q4W) (Tabela 18.2) (UNCOVER-3) (A).^{412,413}

As taxas de resposta clínica persistiram por longo prazo para psoríase do couro cabeludo (PSSI = 0; 76,0%), psoríase palmoplantar não-pustulosa (PPASI 100; 77,9%) e psoríase ungueal (NAPSÍ = 0; 62,8%) (A).⁴¹¹ O IXE também pode proporcionar alívio significativo da psoríase genital, dentro de 12 semanas após o início do tratamento e que se mantém após um ano de tratamento (A).⁴¹⁴

1. Divisão de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto, (SP).

2. Clínica Dermatológica da Santa Casa de Belo Horizonte - Belo Horizonte, (MG); Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - Belo Horizonte, (MG).

TABELA 18.1. Eficácia ixequizumabe na psoríase do couro cabeludo na semana 12 dos estudos pivotais⁴¹²

	Percentual de pacientes (%)			
	IXEQ4W	IXEQ2W	Placebo	Etanercepte
PSSI 90	75,6*	81,7*	7,6	55,5**
PSSI 100	68,9*	74,6*	6,7	48,1**

IXEQ4W: ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas; IXEQ2W: ixequizumabe 80 mg a cada duas semanas, seguida da dose inicial de 160mg; * $p < 0,001$ vs. placebo; ** $p < 0,001$ para IXEQ4W vs. etanercepte^a e para IXEQ2W vs. etanercepte^a (^a50 mg duas vezes por semana)

TABELA 18.2. Eficácia ixequizumabe na psoríase palmoplantar não pustulosa na semana 12 e semana 60 dos estudos pivotais⁴¹³

	Percentual de pacientes (%)					
	IXEQ4W	IXEQ2W	Placebo	Etanercepte [§]	IXEQ4W / IXEQ4W [¥]	IXEQ2W / IXEQ4W [¥]
PPASI 50	85,9**	79,8**	32,9	67,8 ^{*,a,b}	68,8	73,7
PPASI 75	73,9**	69,3**	18,8	44,1 ^{*,a,b}	68,8	71,1
PPASI 100	48,9**	51,8**	8,2	32,2 ^{*,a}	65,6	57,9

IXEQ4W: ixequizumabe 80 mg a cada quatro semanas; IXEQ2W: ixequizumabe 80 mg a cada duas semanas, seguida da dose inicial de 160mg; [§]UNCOVER-2 e UNCOVER-3; * $p < 0,05$ vs. placebo; ** $p < 0,001$ vs. placebo; ^a $p < 0,05$ para IXEQ4W vs. etanercepte^a e ^b $p < 0,05$ para IXEQ2W vs. etanercepte^a (^a50 mg duas vezes por semana); [¥]Semana 60 do UNCOVER-3 de extensão de longo prazo

Contrariamente ao ETN, a eficácia do IXE foi igualmente alta em pacientes com e sem exposição prévia a outros biológicos (A).⁴¹⁵

Um estudo multicêntrico de 52 semanas, duplo-cego, randomizado (IXORA-S), mostrou que um maior percentual de pacientes com IXE atingiu PASI 90 comparado ao ustequinumabe nas semanas 12 e 24 (72,8% vs. 42,2%; 83,1% vs. 59%, respectivamente) (A).³⁸¹

Na semana 12 de um estudo controlado, randomizado e duplo-cego, as taxas de pacientes que atingiram PASI 100 com IXE e guselcumabe foram de 41% e 25%, respectivamente ($p < 0,001$) (A).⁴¹⁶

As metanálises em rede baseada em estudos clínicos randomizados de fase III com imunomoduladores para psoríase em placas evidenciaram que o tratamento com IXE apresenta: i) maior eficácia no clareamento da pele comparado ao ustequinumabe e ETN (A)⁴¹⁷; e ii) respostas PASI 90 e PASI 100 na fase de indução ou em curto período (dez a 16 semanas) (A).⁴¹⁸

As taxas de eventos adversos ao IXE ao longo de cinco anos se estabilizaram ou reduziram. Aqueles mais comumente observados foram leves a moderados, como rinfaringite (19,6%), infecção das vias áreas superiores (10,0%) e reação no local da injeção (10,4%) (A).^{408,419}

A taxa de descontinuidade foi baixa (4,4%), como a incidência de eventos adversos graves (6,7%) e óbitos (0,1%), a maioria de causa vascular. Os eventos adversos de especial interesse foram: neutropenia (11,5%), infecções por cândida (3,4%) e doença inflamatória intestinal (0,4%) (A).⁴⁰⁸

Uma revisão sistemática e metanálise evidenciou que o IXE apresenta maior risco para os efeitos adversos (A).⁴²⁰

Nos estudos pivotais, 17,4% dos pacientes desenvolveram anticorpos anti-droga. No entanto, as concentrações séricas foram estáveis ou declinaram ao longo do tempo e houve manutenção das taxas da resposta clínica até a semana 60 (A).⁴²¹

IXE é capaz de atravessar a placenta principalmente a partir do segundo e terceiro trimestres. A absorção da molécula de 146.000 kDa pelo intestino do bebê é pouco provável. Entretanto, na ausência de evidências, o seu uso é contraindicado durante a gravidez e amamentação, e recomenda-se a suspensão dez semanas antes da concepção.^{358,410}

A ficha técnica do ixequizumabe segue (Quadro 18.1).

Quadro 18.1. Ficha técnica do ixequizumabe	
Nome comercial	Taltz®
Forma de comercialização	80mg / 1ml – caneta autoinjatora pré-preenchida
Mecanismo de ação	Bloqueio da IL-17A
Meia-vida	13 dias
Aprovação artrite	Sim
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/ IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite C, C, HIV), hemograma, provas de função renal e hepática. Sugere-se PPD/IGRA anual se negativo.
Dose inicial	160mg, SC, na semana 0, 80mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12
Dose de manutenção	80mg, SC, a cada quatro semanas
Ajuste de dose (*)	Não é necessário
Eficácia (estudos pivotais)	UNCOVER-1 UNCOVER-2 UNCOVER-3 Semana 12: PASI 90: 63,3%; PASI 100: 33,2%; Semana 60: PASI 90: 73%; PASI 100: 55%.
Contraindicações absolutas (*)	Reação alérgica ao medicamento Tuberculose ativa Infecções graves em curso
Efeitos adversos específicos da classe	Candidíase, trombocitopenia, neutropenia
Efeitos adversos comuns (*)	Infecções do trato respiratório superior, micoses superficiais, náusea e reação no local da injeção
Interação medicamentosa	Nenhuma específica
Considerações especiais (*)	Gestação: categoria B. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e, pelo menos, dez semanas, após a última dose do tratamento
Vacinas (*)	Os pacientes tratados com ixequizumabe não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante e 4-5 meias-vidas, após interrompido o tratamento.

* Bula Taltz®

GUSELCUMABE

Renata Ferreira Magalhães¹
Dimitri Luz¹

A citocina pró-inflamatória interleucina-23 (IL-23) é responsável pela modulação da via Th17, culminando na produção excessiva de IL-17A/F, IL-22 e TNF- α . É um heterodímero composto por duas subunidades: p40, comum à IL-12, e p19.^{110,422}

Guselcumabe (GUS) é um anticorpo monoclonal IgG1 λ humano que inibe a IL-23 secretada e previne a ligação da fração circulante em seus receptores, presentes na superfície celular, pelo bloqueio da subunidade p19.^{423,424} O bloqueio da IL-23 não impede que outras fontes de IL-17 continuem com seu funcionamento normal.⁴²⁵

A dose para pacientes com psoríase em placas maiores de 18 anos é 100 mg via subcutânea nas semanas 0 e 4 (indução), seguido por 100 mg a cada oito semanas (manutenção). Seu metabolismo se dá no próprio plasma, através do catabolismo em pequenos peptídeos (vide ficha técnica).⁴²⁶

O estudo VOYAGE 1 comparou GUS, placebo e adalimumabe (ADA).⁴²⁷ Observou-se que 73,3% dos pacientes com GUS atingiram PASI90 na semana 16 e 76,3% na 48, e, com ADA 47,9% na 48. Quanto ao PASI100, 37,4% dos pacientes e 47,4% atingiram esta meta nas semanas 16 e 48, comparado com 17,1% e 23,4% com ADA. Também 91,2% dos pacientes atingiram PASI75 na semana 16 e 87,8% na semana 48, contra 73,1 e 62,6% no grupo de ADA.⁴²⁷ Após 100 semanas, na fase aberta do estudo, 82,1% dos pacientes mantiveram PASI90 (A).⁴²⁸

No estudo VOYAGE 2, na semana 28, os pacientes que estavam no grupo do GUS e atingiram PASI 90, foram re-randomizados para placebo ou GUS. Os pacientes que estavam no braço de ADA e foram bons respondedores, foram re-randomizados para placebo ou GUS.

Ao longo do seguimento, todos os pacientes que entraram no braço placebo e perderam resposta (ao menos 50% do PASI), migraram para GUS. Observou-se que 88,6% dos pacientes que usaram guselcumabe mantiveram PASI90 entre a semana 28 e 48. Dos pacientes que haviam atingido PASI90 com GUS e foram randomizados para placebo, 36,8% ainda mantiveram PASI90 na semana 48 e o tempo médio de perda de resposta PASI foi de 15,2 semanas.⁴²⁹ Os resultados foram semelhantes entre pacientes, independente do peso corporal ou exposição prévia a biológicos. (A)^{429,430}

O estudo NAVIGATE avaliou resposta ao ustekinumabe (UST) nas semanas 0 e 4. Na semana 16, se resposta inadequada (IGA \geq 2) os pacientes foram randomizados para 100 mg de GUS ou para continuar com UST.

Pacientes tratados com UST que não atingiram um IGA de 0/1 obtiveram benefícios significativos da mudança para GUS.³⁸³ O estudo ECLIPSE comparou GUS e secuquinumabe e resposta PASI90 na semana 48 foi maior no grupo do GUS, 84,5%, vs 70%. (A)^{431,432}

¹ Serviço de Dermatologia, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp - Campinas, (SP).

Os eventos adversos ao GUS tendem a ser leves e transitórios. Nos estudos, 48% a 74% dos pacientes apresentaram ao menos um evento adverso e 3% interromperam o tratamento. Os mais comuns foram infecções de vias aéreas superiores e menos comuns foram reação no local da injeção, cefaleia, artralgia, prurido, eventos cardiovasculares e câncer. Eventos adversos graves foram observados em 7% dos casos.^{430,433,434}

Nenhum caso de infecções oportunistas, morte súbita, evento cardiovascular grave, anafilaxia a componentes da fórmula ou ideação/comportamento suicida foi observado.^{426,427} Não houve incidência maior de candidíase^{430,433} ou novos casos de doença inflamatória intestinal.⁴³⁵ A proporção de pacientes com reações no local de injeção durante o estudo VOYAGE 1 foi menor para GUS (2,2% X 9% adalimumabe). (A)⁴³³

Houve 105 casos de TB latente que receberam tratamento e não houve reativação da doença. No caso de infecções crônicas, existem poucos relatos de caso demonstrando segurança em seu uso nas hepatites virais, HIV, hanseníase e tuberculose (C)^{430,433} Os dados sobre a segurança do tratamento com GUS durante a gestação e lactação são limitados.^{430,433}

Segue a ficha técnica do guselcumabe (Quadro 19.1).

CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2020
ALGORITMO DE TRATAMENTO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Quadro 19.1. Ficha técnica do guselcumabe.

Nome comercial	Tremfya®
Forma de comercialização	100 mg/ml – seringa pré-preenchida
Mecanismo de ação	Bloqueio da ILI-23 pela ligação a sua sub-unidade p19
Meia-vida	17 dias
Aprovação artrite	Sim
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite B, C, HIV), hemograma, provas de função renal e hepática Acompanhamento: hemograma, função hepática e renal. IGRA/PPD anual para pacientes que nunca trataram TB latente. Outros exames laboratoriais devem ser guiados por sinais e sintomas
Dose inicial	100mg subcutâneo, na semana 0 e 4
Dose de manutenção	100mg subcutâneo, a cada oito semanas
Ajuste de dose (*)	Não é necessário ⁴²⁷
Eficácia (estudos pivotais)	VOYAGE-1 Semana 16 :PASI 75, 91,2%; PASI 90, 73.3%; PASI 100, 37.4%; Semana 48: PAS 75, 87,8%; PASI 90, 76,3%; PASI 100, 47,4% VOYAGE-2 PASI 90: 88,6%, semana 28 a 48 NAVIGATE Grupo ustequinumabe com IGA < 0/1 obteve benefícios na troca para guselcumabe (decréscimo de 6,7 no PASI) ECLIPSE Guselcumabe x secuquinumabe PASI 90, 84,5 x 70% (semana 48); PASI 100, 58,2 x 48,4 % (semana 48).
Contraindicações absolutas (*)	Reação alérgica ao medicamento Tuberculose ativa (Anvisa) Infecções ativas
Efeitos adversos específicos da classe	Não observado até a data de publicação deste consenso
Efeitos adversos comuns (*)	Infecções do trato respiratório superior Micoses superficiais, herpes simples Cefaléia, urticária Gastroenterites Reação no local da injeção
Interação medicamentosa	Benzodiazepínicos, inibidores de bomba de prótons, varfarina e outras metabolizadas pela via CYP-450
Considerações especiais (*)	As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e, pelo menos, 12 semanas, após a última dose do tratamento. Não há estudos comprovando segurança durante a gestação ou lactação.
Vacinas (*)	Os pacientes tratados com guselcumabe não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante e 4-5 meias-vidas, após interrompido o tratamento.

* Bula Tremfya®

RISANQUIZUMABE

André Vicente Esteves de Carvalho¹
Jaqueline Barbosa da Silva²

Risanquizumabe (RIZ) é um anticorpo monoclonal humano que se liga seletivamente e com alta afinidade à subunidade p19 da IL23, sendo esta um heterodímero composto também pela subunidade p40. A subunidade p19 também é compartilhada pela IL-39, mas a atividade desta ainda não foi comprovada em humanos.^{436,437}

O bloqueio da ação da IL-23 diminui proliferação e estimulação das células T helper, que são a principal fonte de citocinas pró-inflamatórias, dentre elas a IL-17. A regulação da resposta imune mediada pelo RIZ leva à diminuição da ação da IL17, principal citocina efetora na patogênese da doença, e consequente ação inibitória sobre a proliferação queratinocítica, angiogênese e recrutamento celular, principalmente de neutrófilos.⁴³⁸⁻⁴⁴¹

A ação do medicamento parece não afetar a ação antifúngica e antibacteriana da IL-17, pois somente a atividade da forma patogênica dos linfócitos Th17 é afetada. A atividade dos linfócitos Th17 modulada por interferons, que leva à produção de baixas quantidades de IL-17 (ação antifúngica) e grandes quantidades de IL-10 (ação anti-inflamatória), não parece ser afetada pelo risanquizumabe.⁴⁴¹⁻⁴⁴³

Sua eficácia na semana 16, medida por PASI 90, nos estudos pivotais foi de 75.3% e 74.8% contra 4.9% e 2% do grupo placebo (estudos UltIMMa-1 e UltIMMa-2 respectivamente) (A)⁴⁴⁴ (vide ficha técnica).

Quando comparado RIZ com ustequinumabe (UST), no estudo UltIMMa-1, os desfechos PASI 90 - na semana 16 - foram 75.3% versus 42%, respectivamente, diferença mantida no estudo UltIMMa-2 (74,8% contra 47,5%). Na semana 52, a eficácia, medida pelo PASI 90, foi de 82% do RIZ contra 44% do UST (p<0,001) A.⁴⁴⁴

O estudo IMMvent comparou RIZ à adalimumabe (ADA), obtendo PASI90 de 72% e 47%, na semana 16 (p<0,001), respectivamente. Dentre os respondedores parciais ao ADA (resposta maior do que PASI50 e menor do que PASI90), 66% alcançaram PASI 90, na semana 44, ao serem re-randomizados para RIZ, contra 21% dos pacientes que mantiveram uso do ADA (A).⁴⁴⁵ Os dados agregados dos estudos pivotais avaliados em 136 semanas mostram que 84% e 54% dos pacientes atingem PASI 90 e 100, respectivamente (A).⁴⁴⁶

Quanto à qualidade de vida, 66% dos pacientes em uso de RIZ atingiram DLQI 0-1 na semana 16, contra 43% do UST (p<0,0001%). Na semana 52, o resultado foi de 75% versus 47%, respectivamente (p<0,0001%).⁴⁴⁴

Em seus estudos pivotais UltIMMa 1 e UltIMMa 2, o RIZ mostrou perfil de segurança similar ao UST e ao placebo. Infecções foram mais frequentes no grupo do RIZ do que no grupo placebo. Porém quando comparados com ustequinumabe, o perfil de segurança quanto a infecções graves foi semelhante. Nenhum paciente desenvolveu tuberculose ou tuberculose latente durante ambos os estudos. No estudo UltIMMa-1, até a semana 16, a taxa de malignidade foi menor no grupo usando a medicação que no grupo placebo (A).⁴⁴⁴

^{1.} Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre - Porto Alegre, (RS).

^{2.} Universidade de Santa Cruz do Sul - Santa Cruz do Sul, (RS).

Uma revisão sistemática⁴⁴⁷ considerou RIZ, certolizumabe, pegol, tildraquizumabe e guselcumabe os imunobiológicos para tratamento de psoríase que têm perfil de segurança mais favorável. Isso porque apresentam menor taxa de efeitos adversos e de descontinuação da medicação devido a efeitos adversos (A).

Uma metanálise concluiu que RIZ e bimequizumabe (anti-IL17A/F) foram os medicamentos com melhor relação risco x benefício entre todos os medicamentos para psoríase avaliados em até 16 semanas. Apontou ainda que o perfil de segurança do RIZ foi melhor do que o do placebo quando analisado o desfecho PASI 90 no mesmo período (A).⁴⁴⁸

A ficha técnica do risanquizumabe encontra-se abaixo (Quadro 20.1). Consultar item “gravidez e lactação” para informações específicas.

Quadro 20.1. Ficha técnica do risanquizumabe.

Nome comercial	Skyrizi®
Forma de comercialização	75mg / 0,83ml – seringa
Mecanismo de ação	Bloqueio da IL-23 pela ligação a sua subunidade p19
Meia-vida	28-29 dias
Aprovação artrite	Não aprovado até esta data
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite B, C e HIV), hemograma, provas de função renal e hepática Acompanhamento: PPD/IGRA anualmente para pacientes que nunca trataram TB latente. Outros exames laboratoriais devem ser guiados por sinais e sintomas.
Dose inicial	150Mg, SC, na semana 0 e 4
Dose de manutenção	150mg, SC, a cada 12 semanas
Ajuste de dose (*)	Não é necessário
Eficácia (estudos pivotais)	Semana 16: PASI90 75.3 PASI 100 35.9% (ULTIMMA-1) Semana 52: PASI 90 81.9 PASI 100 56.3% (ULTIMMA-1) Semana 136: PASI 90 84 PASI 100 54% (LIMMITLESS)
Contraindicações absolutas (*)	Reação alérgica ao medicamento Tuberculose ativa (Anvisa) Infecções graves em curso
Efeitos adversos específicos da classe	Não observado até a data de publicação deste consenso
Efeitos adversos comuns (*)	Infecções do trato respiratório superior, micoses superficiais, cefaleia, fadiga, reação no local da injeção
Interação medicamentosa	Nenhuma específica
Considerações especiais (*)	Gestação: categoria B. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e, pelo menos, 21 semanas após a última dose do tratamento
Vacinas (*)	Os pacientes tratados com guselcumabe não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante e após 4-5 meias-vidas após interrompido o tratamento.

(*) Bula Sskyrizi®

BIOSIMILARES

Paulo Antônio Oldani Felix¹
Cláudia Pires Amaral Maia¹

No Brasil, cerca de 40% dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos é com biofármacos.⁴⁴⁹ Os biossimilares são drogas altamente similares a outros biológicos já comercializados (de referência). Podem ser produzidos após a expiração de patentes e proteção de mercado do medicamento de referência, com o objetivo de reduzir custos.⁴⁵⁰

Em 2010, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) regulamentou o registro de produtos biológicos e biossimilares.⁴⁵¹ Entretanto, pela sua complexidade molecular e de produção, existem vários pontos polêmicos na regulamentação dos biossimilares.

Biológicos são produzidos por organismos vivos. Diferem dos medicamentos sintéticos que têm estrutura molecular simples e de baixo peso, sintetizados quimicamente e caracterizados por estrutura atômica. Sua produção é complexa, envolvendo várias etapas e qualquer alteração (intencional ou não) pode afetar a eficácia e segurança do produto.^{450,452-454}

Biossimilares são medicamentos altamente similares a outro biológico já aprovado, sem diferença na eficácia, segurança ou pureza.^{449,450} Devido a sua complexa produção, criar uma cópia idêntica de um biológico é impossível. Logo, as regras para os “genéricos” não se aplicam.⁴⁵⁵

Pequenas diferenças na produção podem levar a alterações que impactam na eficácia e segurança. Por advirem de linhagem celular e fábricas diferentes das utilizadas na produção do biológico originador, inúmeras variações podem ocorrer nos biossimilares.

A aprovação dos biológicos de referência é baseada em estudos de fase 1, 2 e 3, enquanto os biossimilares concentram-se em estudos físico-químicos, biológicos e em animais para fins de comparabilidade, possibilitando assim a redução no custo final.

A imunogenicidade é um problema a todos os biológicos e qualquer diferença na molécula pode causar grandes variações na imunogenicidade, com consequências clínicas que vão desde “sem relevância” até “reações graves” (anafilaxia e morte). Comprovada a biossimilaridade pelos critérios exigidos, é improvável que aconteça um evento imunogênico grave.⁴⁵⁰

¹. *Serviço de Dermatologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado - Rio de Janeiro, (RJ).*

A imunogenicidade pode não ser detectada em estudos pré-clínicos, sendo muitas vezes identificada apenas após a comercialização.^{456,457} Assim, a farmacovigilância é de suma importância para os biossimilares e medicamentos de referência.

A nomenclatura é outro desafio, pois a utilização da denominação pelo nome químico não permite a identificação do produto que está sendo utilizado, biossimilar ou de referência, sendo necessário algum dispositivo que permita a rastreabilidade, principalmente em casos de eventos adversos.⁴⁵⁸ Significa que, comprovada a biossimilaridade em uma indicação, os dados de segurança e eficácia do originador podem ser utilizados pelo biossimilar em outras indicações, sem a necessidade de estudos clínicos em cada uma delas.

Para aprovação de extrapolação, deve-se considerar que o mecanismo de ação seja o mesmo, tanto na indicação do biológico originador quanto na indicação extrapolada, caso contrário, podem ser necessários estudos adicionais.^{449,450,459}

A intercambialidade é a troca de um medicamento por outro, substituindo-se um produto de referência pelo biossimilar, ou vice-versa. As trocas podem ser por decisão médica (substituição médica) ou por “substituição não médica” ou “automática”, mesmo quando a terapia corrente é eficaz, sem o conhecimento do prescritor nem do paciente.^{449,450,452}

A Anvisa recomenda que “a avaliação médica é imprescindível nos casos de troca de produtos biossimilares e seus comparadores, tanto para fins de prescrição e uso adequado do produto, quanto para fins de farmacovigilância”.⁴⁵³

Em conclusão, os biossimilares podem gerar grande economia, mas para que seu uso seja seguro, alguns pontos precisam ser revistos. A Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) acredita na qualidade dos biossimilares regulamentados no país e posiciona-se favorável ao seu uso por pacientes “bio-naíves”, ou em troca única feita com o consentimento do médico e do paciente.⁴⁶⁰

AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO

María Victoria Suárez Restrepo¹
Wagner Guimaraes Galvão Cesar²

A avaliação inicial do paciente com psoríase visa a escolha assertiva do tratamento.^{461,462} Atualmente, as recomendações sobre a avaliação pré-tratamento derivam de consensos de especialistas apoiados em dados de estudos clínicos.⁴⁶³

Para fazer a escolha terapêutica, além de conhecer as indicações, contraindicações e possíveis eventos adversos do tratamento, deve-se analisar o impacto do tratamento na doença e as suas comorbidades.⁴⁶⁴ A avaliação pré-tratamento considera a anamnese, exame físico e exames laboratoriais.^{181,465}

O tempo de evolução da psoríase, idade de início, gravidade, acometimento de áreas específicas, impacto na qualidade de vida e presença de artrite psoriásica são critérios que influenciam a escolha terapêutica. Deve-se avaliar condições que contraindiquem os diferentes tratamentos sistêmicos.

Insuficiência cardíaca congestiva, malignidade, doença inflamatória intestinal, e doenças neurológicas desmielinizantes, entre outros, são determinantes para tal escolha. Deve-se pesquisar sintomas de infecções e considerar a possibilidade de tuberculose (TB), HIV, hepatite B e C e sífilis.^{181,464-467}

No que se refere a tuberculose (TB), deve-se excluir infecção ativa e investigar TB latente (ILTB)⁴⁶⁸ devido ao risco de reativação associado a determinados tratamentos da psoríase. Dados sobre reativação, com o uso do metotrexato em pacientes com psoríase, não são conclusivos (C).⁴⁶⁹⁻⁴⁷³

Quanto à ciclosporina, existem relatos de reativação em outras indicações⁴⁷⁴. Em relação à acitretina, não há relatos de reativação. Sendo assim, a princípio não se recomenda o rastreamento de ILTB para os tratamentos sistêmicos clássicos.⁴⁷⁵

São descritos casos de reativação de ILTB, com todos os medicamentos direcionados contra o TNF- α ^{476,477}, e casos isolados com o inibidor da IL12/23.^{478,479} Não foram descritos casos de reativação com os inibidores da IL-17A e IL-23.⁴⁷⁹⁻⁴⁸¹ No entanto, há recomendação para avaliação e rastreamento de TB antes do início do tratamento para psoríase com qualquer imunobiológico.⁴⁸²

O rastreamento de TB deve considerar o risco epidemiológico (contato, ocupação, área endêmica, situação socioeconômica etc.). Deve-se investigar sinais e sintomas de TB ativa, como febre, tosse persistente e perda de peso. Nesses casos deverá ser feita uma análise multidisciplinar. Os exames diagnósticos devem contar com um método de investigação laboratorial que detecte contato prévio e com um método de imagem radiológica.^{483,484}

Segundo recomendações do Ministério da Saúde, o diagnóstico de ILTB é realizado perante IGRA positivo ou PPD \geq 5mm, na ausência de sinais clínicos e radiológicos da doença. O tratamento da ILTB é recomendado por, ao menos, um mês antes do início de terapia imunobiológica e deve ser mantido durante um total de nove meses.^{485,486}

1. Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo - São Paulo, (SP).

2. AME Maurice Paté

Verificar a situação vacinal e atualizá-la antes de iniciar qualquer tratamento imunossupressor pode diminuir o risco de infecções futuras.⁴⁸⁷ Há evidências de aumento na incidência de infecção por pneumococo e influenza em imunossuprimidos, portanto, deve-se considerar a vacinação (A).⁴⁸⁸

Pacientes em uso de associação DMARD e imunobiológico têm maior risco de infecção pelo vírus varicela-zoster. Recomenda-se a vacina antes de iniciar tratamento (A).⁴⁸⁹

Vacinas não-vivas (tabela 22.1) durante o tratamento com imunossupressor não estão contraindicadas (C). As vacinas com vírus atenuado são contraindicadas nos pacientes em uso de imunossupressores ou de imunomoduladores (D).

Se o paciente precisar delas, durante o tratamento, as recomendações podem variar conforme o consenso consultado, de acordo com a bula da medicação. De forma geral, recomenda-se não receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante e após um mínimo de quatro semanas até 4-5 meias-vidas da última dose do imunobiológico.

Tabela 22.1. Vacinas atenuadas e inativas disponíveis no Brasil

VACINAS ATENUADAS	VACINAS INATIVAS
Tríplice Viral (sarampo, caxumba, rubéola)	Pentavalente (Difteria, tétano, coqueluche, haemophilus influenzae, polio)
Tetra Viral (tríplice + varicella)	Hexavalente (penta + hepatite B)
Varicela	Meningococo C ou Meningococo ACWY
Febre Amarela	Pneumococo
Polio oral	VIP (pólio inativada)
BCG	Influenza tri ou tetra valente
Rotavirus	Dupla adulto (tétano e difteria)
Herpes Zoster	HPV
	Hib (haemophilus b)
	Hepatite B
	Hepatite A

O exame físico deve explorar peso, IMC (índice de massa corporal), circunferência abdominal, sinais de artrite psoriática, entre outras comorbidades. É indispensável a avaliação da gravidade, usando escores clínicos, como BSA, PASI ou PGA; o impacto na qualidade de vida, por meio do DLQI; e a verificação de acometimento de áreas específicas (couro cabeludo, unhas, palmas, plantas e região genital).²⁹⁷ Os exames laboratoriais sugeridos estão descritos na tabela 22.2 (D) e na ficha técnica de cada medicamento.

CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2020
ALGORITMO DE TRATAMENTO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Tabela 22.2. Avaliação laboratorial em terapias sistêmicas*.

	MTX	CSA	Acitretina	Anti-TNF	Anti-IL 12/23	Anti IL-17	Anti IL-23
Hemograma	X	X		X	X	X	X
ALT, AST, FA, GGT e bilirrubinas	X	X	X	X	X	X	X
Ureia, creatinina	X	X	X	X	X	X	X
Magnésio, potássio, ácido úrico		X					
Glicemia de jejum (considerar Hb glicada)		X	X	X	X	X	X
Albumina sérica	X						
FAN				X			
Proteína C reativa				X	X	X	X
Perfil lipídico		X	X				
Beta HCG **	X	X	X	X	X	X	X
HBV/HCV	X	X		X	X	X	X
HIV	X	X		X	X	X	X
PPD ou IGRA				X	X	X	X
Rx de tórax	X			X	X	X	X
USG do abdomen superior ***	X						

* As listas dos exames exigidos podem variar de acordo com adaptações, conforme as orientações das autoridades regionais (Diretorias Regionais ou Secretarias de Saúde) para liberação das medicações nas farmácias de Alto Custo. Sugere-se a adaptação as orientações locais.

** Recomenda-se observar também desejo reprodutivo masculino e feminino, peculiaridades de cada tratamento nos capítulos próprios e gestação.

*** Em associação ao USG abdominal, podem ser considerados Fibroscan e dosagem de Pró-colágeno III, se disponíveis. Adaptado de: Amatore et al.¹⁸¹ e Pathirana et al.²⁹⁷

MEIA-VIDA DOS TRATAMENTOS CONVENCIONAIS E IMUNOBIOLÓGICOS

Cynthia Cristina Ferreira Mota¹
Eduardo Lacaz Martins²

A meia-vida de uma droga é a estimativa do tempo necessário para sua concentração no corpo ser reduzida à metade. A meia-vida real de uma droga muda de pessoa para pessoa, porque depende de diferentes variáveis específicas (do paciente e da substância), afetando o quanto bem a mesma é distribuída no organismo (volume de distribuição) ou quanto rápido alguém a excreta (*clearance*).^{490,491}

O volume de distribuição reflete a extensão da distribuição de drogas *in vivo*. Drogas com grandes valores de volume de distribuição têm concentrações muito maiores nos tecidos do que no sangue ou plasma.⁴⁹²

O *clearance* é a medida da capacidade do organismo em eliminar um fármaco do sangue ou plasma que esteja em contato direto com seus órgãos de eliminação.⁴⁹³

O metotrexato (MTX) tem a meia-vida aproximada de três a dez horas para pacientes recebendo tratamento para psoríase e artrite reumatoide. É eliminado por metabolismo hepático, excreção renal (80 a 90%) e biliar.⁴⁹⁴

A acitretina tem a meia-vida, em média, de 50-60 horas para seu principal metabólito no plasma, a *cis*-acitretina, também teratogênica. Mais de 99% da droga será eliminada dentro de 36 dias, após o término de terapêutica prolongada.⁴⁹⁵

É importante salientar que, na presença de álcool, a mesma pode ser convertida em etretinato, metabólito que se acumula no tecido adiposo, causando uma longa meia-vida de dias a meses. A acitretina é excretada inteiramente por via hepática e renal.⁴⁹⁶

Existe uma alta variabilidade de dados sobre a meia-vida da ciclosporina, sendo de 6,3 horas em voluntários saudáveis (*bula*).⁴⁹⁷

No caso de troca de um medicamento sistêmico convencional para um imunobiológico não há necessidade de período de *washout*, bem como na troca de um biológico para outro, quando a troca for por falta de eficácia. Porém, se a decisão de troca for por segurança, sugere-se um período sem medicação até normalização da condição adversa.⁴⁹⁸

Na prática não há ajustes na dose dos imunobiológicos, em situações como insuficiência renal ou hepática.⁴⁹⁹ A formação de anticorpos contra os mAbs pode ter um impacto na eficácia terapêutica, pelos efeitos na farmacocinética.

1. Ambulatório Especialidades da Zona Noroeste - Santos, (SP).

2. Faculdade de Medicina do ABC - São Paulo, (SP).

As médias da meia-vida dos medicamentos convencionais e imunobiológicos encontram-se na tabela 23.1.^{286,377,393,494,495,497,500-502} Em relação ao infliximabe, seu *clearance* parece estar reduzido quando em uso conjunto com o MTX.^{286,500}

Tabela 23.1. Meia-vida dos medicamentos convencionais e imunobiológicos

MEDICAMENTO	MEIA-VIDA
Metotrexato	3 a 10 horas
Acitretina	50 horas (60 horas para o metabólito ativo)
Ciclosporina	6,3 horas
Etanercepte	3 a 5 dias
Infliximabe	8 a 9,5 dias
Adalimumabe	14 dias
Certolizumabe pegol	14 dias
Ustequinumabe	21 dias
Secuquinumabe	27 dias
Ixequizumabe	13 dias
Guselcumabe	17 dias
Risanquizumabe	28 a 29 dias

De acordo com Choy *et al.*⁵⁰³ a manutenção dos biológicos em cirurgias de baixo risco é segura.³⁹³ Para cirurgias maiores a decisão deve ser individualizada, considerando-se características do paciente, risco de infecção e risco de piora da psoríase.^{393,503}

Para Menter *et al.*³⁹³, é seguro suspender por três a quatro meias-vidas do imunobiológico antes de cirurgias de médio e grande porte, e retornar com a medicação até uma a duas semanas depois do procedimento, se não houver complicações.

Vacinas de agentes inativados podem ser administradas durante o tratamento com imunobiológicos, ao contrário das vacinas de agentes vivos ou atenuados.³⁹³

METAS DE TRATAMENTO NA PSORÍASE

Andreia Castanheiro da Costa ¹
Daniel Holthausen Nunes ²

Desfechos objetivos auxiliam na melhora das estratégias a serem tomadas na abordagem do paciente, não somente no tratamento em curto prazo, mas, especialmente, na manutenção do controle em médio e longo prazos.¹³

O conceito de psoríase leve, moderada a grave, atualmente, está baseada na “Regra dos Dez” (PASI >10 ou BSA >10 ou DLQI >10), porém aceita como ponto de corte para indicação de tratamento sistêmico.^{13,504}

Embora a resposta PASI100 seja o objetivo ideal do tratamento, no Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas Para Psoríase, uma melhora em relação ao basal de 75% ou mais no PASI (PASI75) é amplamente aceita na prática como melhora clinicamente significativa. (B)¹²

Tanto o PASI75 quanto o DLQI <5 são índices utilizados no país para definição de conduta terapêutica, tanto para troca quanto para manutenção do tratamento.⁵⁰⁵ Entretanto, considera-se que o DLQI 0/1 é a meta a ser atingida, significando que a doença efetivamente não mais afeta a QV do paciente.(D)⁵⁰⁶

Atingir o PASI75 atende às expectativas terapêuticas da maioria dos pacientes, mas nem todos mostram-se satisfeitos com a condição de sua pele nesse nível de resposta PASI. Por exemplo, um paciente com PASI inicial 40, em resposta PASI75, ainda apresenta um PASI final 10 (continua grave). Logo, este deve ser um critério mínimo de resposta e não o alvo final a ser alcançado. Daí a importância de metas de tratamento, abordando respostas PASI90 e o conceito de PASI absoluto. (D)^{297,507}

Recentemente, as respostas PASI90 e PASI100 têm adquirido maior relevância com a alta eficácia dos novos inibidores da interleucina-17 e da interleucina -23. Existe também um consenso cada vez maior de que os valores absolutos de PASI inferiores a 3 ou 5 poderiam proporcionar melhor referência de êxito terapêutico.(D)⁵⁰⁸

A abordagem da doença localizada ou em áreas especiais não controladas com uso de tópicos/fototerapia é importante, pois podem ser um potencial fator impactante na QV, desencadeando problemas psíquicos como depressão e ansiedade. A avaliação global do paciente, considerando a presença de artrite e outras comorbidades, que impactem sua vida física ou psicologicamente, também deve ser feita.(D)¹⁸¹

Para a *National Psoriasis Foundation* (NPF), a meta terapêutica ideal a ser considerada é o BSA<3 ou melhora de 75% do mesmo, no período de 12 semanas. Ela ainda cita que a ideia de gravidade da doença pode divergir entre o paciente e seu médico. Estudo na mesma publicação mostrou que 1/3 dos pacientes consideram o prurido mais importante do que a área de acometimento como fator de gravidade da doença.(D)⁵⁰⁹

1. Docente da Disciplina de Dermatologia na Faculdade de Medicina ABC - São Paulo, (SP); Preceptora dos Ambulatórios de Psoríase e Hidradenite Supurativa – FMABC, São Paulo, (SP).

2. Professor de Dermatologia, chefe da Residência em Dermatologia e coordenador dos Ambulatórios de Psoríase e Biológicos na Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC (SC) - Santa Catarina, (SC).

Um estudo americano reunindo *experts* em psoríase e pacientes concluiu que o BSA é o índice mais usado na prática clínica. Trata-se de um critério simples, mais viável no dia a dia, mas que pode ser menos vantajoso, pois pode não considerar o padrão de inflamação sistêmica da doença.^{(D)⁵⁰⁹}

Quando a terapêutica envolve medicamentos biológicos, estabeleceu-se que o paciente deve ser reavaliado em dois momentos pós indução: 12-16 semanas e 24-28 semanas. Sugere-se, portanto, considerar como metas terapêuticas a serem alcançadas:

1. PASI90 e PASI100 (como índice a ser atingido) e PASI 75 (como índice mínimo para manutenção do tratamento)
2. PASI absoluto < 3
3. BSA < 3
4. PGA 0-1 (livre ou quase livre de lesões)
5. DLQI 0 – 1 (implica que a psoríase não mais afeta a QV do paciente)

Neste consenso, utilizando a ferramenta Delphi, estabeleceu-se como meta terapêutica a ser atingida nos pacientes em uso de imunobiológicos o PASI90 ou o PASI absoluto <3.

TRATAMENTO COMBINADO

Esther Bastos Palitot¹
Maurício Amboni Conti²

A associação de tratamentos tópicos, sistêmicos e fototerapia representa uma alternativa eficaz no manejo da psoríase.(A)⁹⁰ As terapias disponíveis podem ter benefícios limitados em monoterapia, como pacientes com envolvimento articular ou aqueles com risco de toxicidade de órgãos-alvos pelo metotrexato ou para quem a monoterapia não produziu o benefício desejado.⁹⁰

Em relação às vantagens e desvantagens do tratamento combinado entre fármacos do esquema clássico (acitretina, metotrexato e ciclosporina) quando comparados aos tratamentos isolados, foi verificado que, embora algumas combinações (metotrexato + ciclosporina ou metotrexato + acitretina) apresentem dados de eficácia superior quando comparadas à monoterapia, a falta de estudos que comprovem a segurança dessas associações limita sua recomendação para psoríase (PsO) em placas moderada a grave.(B)^{90,510}

No tocante ao tratamento combinado de fototerapia com fármacos do esquema clássico (acitretina, metotrexato e ciclosporina), os achados mostraram que a combinação da fototerapia (UVB e PUVA) com os tratamentos sistêmicos clássicos mostrou maior eficácia do que os respectivos tratamentos isolados, avaliados tanto pela obtenção da resposta PGA zero ou 1 quanto pela obtenção da resposta PASI75. No entanto, em todos os estudos o número amostral foi pequeno, o que limita a sua recomendação. (B)^{90,250,511,512}

Estudo avaliando a associação de fototerapia UVB com ustequinumabe acelerou o processo de melhora das lesões. Notou-se uma diferença de PASI75 em 67% para o hemitórax que realizou terapia combinada (NNT=2) em relação ao hemitórax que realizou apenas o imunobiológico. No entanto, o número amostral de dez pacientes limita sua recomendação. (C)¹⁹⁴

Em relação ao tratamento combinado de fármacos do esquema clássico com imunobiológicos, verifica-se que o Etanercepte associado ao metotrexato evidencia maior eficácia, sem aumento do risco de EAs graves. (B)⁵¹³

Estudo que avaliou uso de apremilaste combinado a imunobiológicos em PsO e artrite psoriásica (PSA) demonstrou uma melhora geral na avaliação global do médico e na revisão de queixas subjetivas. No entanto, é necessária mais investigação para determinar a segurança e eficácia da terapia combinada em uma maior coorte de pacientes. (B)⁵¹⁴

1. Serviço de Dermatologia na Universidade Federal da Paraíba (UFPB) e coordenadora do Centro de Referência em Psoríase da Paraíba, (PB).

2. Hospital e Maternidade Marieta Konder Bornhausen - Itajaí, (SC).

O banco de dados do *Corrona PsO Registry* foi usado para um estudo de investigação sobre como os pacientes em terapia combinada diferem dos pacientes em monoterapia, concluindo que aqueles apresentavam maior probabilidade de apresentar PSA concomitante.

No entanto, não foi observada diferença na melhora da PsO em comparação a monoterapia e houve maior queixa de fadiga, mais horas perdidas de trabalho e mais problemas na realização de atividades da vida diária. Os resultados observados limitam a recomendação da terapia combinada em PsO. (B)⁵¹⁵

Assim, embora existam evidências demonstrando que a terapia combinada com agentes biológicos, apremilaste e terapias sistêmicas convencionais ou fototerapia é eficaz e bem tolerada, são várias as limitações em relação aos dados existentes (por exemplo, predominam ensaios de PSA; pacientes geralmente apresentavam PsO menos grave; estudos com número pequeno de pacientes; avaliação do PASI 50 e não do PASI 75 como medida primária de eficácia).(B)⁵¹⁶

MANEJO DE ÁREAS ESPECIAIS - PSORÍASE UNGUEAL*

Ana Carolina Belini Bazán Arruda¹
Claudio Lerer²

A psoríase é a principal doença inflamatória sistêmica que acomete o aparelho ungueal. Sua apresentação clínica varia, dependendo da estrutura da unha acometida e da gravidade do envolvimento.⁵¹⁷⁻⁵²⁰

Estima-se que a incidência durante a evolução da doença e a prevalência de envolvimento ungueal na psoríase seja de 80-90%⁵²¹ e de 10-82%^{518,519,521-533}, respectivamente. O envolvimento ungueal na psoríase é frequentemente associado à artrite psoriásica, com incidência de 80%.^{521,526,529,530,534-540}

O acometimento ungueal pode ser a única manifestação da afecção⁵²⁰, podendo envolver a matriz (*pitting*, leuconíquia verdadeira, linhas de Beau ou estrias transversais, onicorrexe, *crumbling* e onicomadese), o leito (onicólise, hiperqueratose subungueal, estilhas hemorrágicas e a mancha de óleo ou mancha salmão), as dobras ungueais e o hiponíquio.^{517,521,541}

O *pitting* é o sinal ungueal mais comum de psoríase⁵²⁷, caracterizado por depressões cupuliformes de distribuição irregular.^{542,543} Já o sinal mais específico é a mancha de óleo que resulta do estrato córneo espessado. Se a mesma lesão hiper-ceratótica envolver parte do hiponíquio podemos observar a onicólise.⁵²⁵

Em relação à avaliação de gravidade do acometimento ungueal, o *score* mais utilizado atualmente é o *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI), que varia de 0 a 80, se as unhas das mãos são consideradas, e de 0 a 160, se as unhas dos pés forem incluídas.²³ Quando NAPSI <20, considera-se a psoríase ungueal como leve.⁵¹⁸ Posteriormente, foram criados o NAPSI alvo e o NAPSI modificado.^{544,545} Embora vários sistemas de pontuação tenham sido propostos, existe uma falta de consenso sobre a medida mais apropriada.⁵⁴⁶⁻⁵⁴⁹

As apresentações ungueais de psoríase nem sempre são diagnósticas, principalmente quando ocorrem de forma isolada.^{128,550,551} Pacientes com psoríase ungueal apresentam maior prevalência de onicomiose do que a população geral⁵³⁰ e algumas características da psoríase ungueal são semelhantes às observadas na onicomiose⁵⁵²⁻⁵⁵⁴, sendo útil descartar infecções fúngicas. Exame histopatológico pode ser realizado em casos que necessitam de auxílio diagnóstico. Outros diagnósticos diferenciais incluem eczema, traumatismo, alopecia areata com manifestação ungueal, carcinoma espinocelular, líquen plano, paroníquia crônica, entre outros.^{517,520}

* Agradecimento para Marina Macellaro: aprimoranda em psoríase, hidradenite supurativa e imunobiológicos no Hospital PUC Campinas (SP).

¹ Serviço de Dermatologia e coordenadora do Ambulatório de Psoríase e Imunobiológicos do Hospital PUC Campinas - Campinas, (SP).

² Médico dermatologista

Cuidados em manter as unhas curtas, evitar traumatismos, avaliar um calçado apropriado, usar luvas no contato com água e com produtos irritantes e evitar unhas postiças e em gel, devem ser orientados. (D)

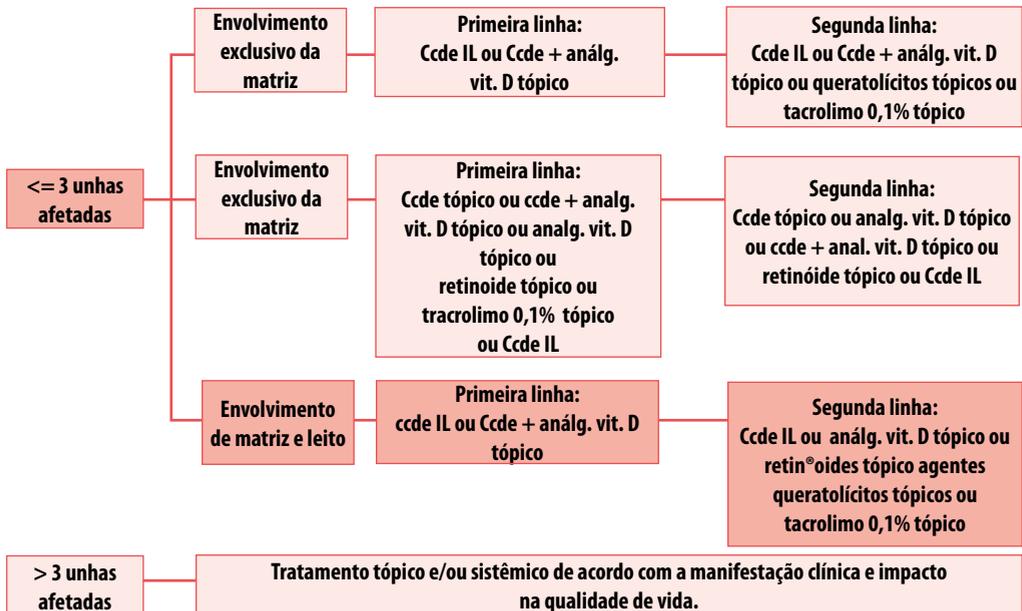
O tratamento tópico costuma ser escolhido no acometimento ungueal leve (D)⁵⁵⁵, na psoríase ungueal restrita a 3 ou menos dígitos ou na doença ungueal como única manifestação da psoríase. (D)^{518,524} É baseado no uso de corticoides de média/alta potência, análogos da vitamina D, como o calcipotriol, inibidores da calcineurina, como o tacrolimo, e retinoides tópicos, como o tazaroteno. Outros tratamentos tópicos estudados incluem ciclosporina, antralina, lindioil, hidroxipropil-quitosana, 5-fluoracil, apremilaste, uréia e ácido salicílico, entre outros.^{517 (D)⁵⁵⁶⁻⁵⁶⁷}

Para o tratamento de pacientes com psoríase ungueal exclusiva, acometendo somente a matriz de poucos dígitos, considera-se como primeira linha de tratamento o corticoide intralesional (acetonida triancinolona). (D)^{518,219,568-570} O metotrexato injetável também foi relatado como tendo bons resultados. (D)^{219,557,569} Dor significativa decorrente de injeções na área periungueal limita o uso dessa terapia intralesional. Também são descritos na literatura o uso de psoralênicos com UVA, pulsed dye laser, terapia fotodinâmica e excimer laser. (C)^{571,572 (B),⁵⁷³⁻⁵⁷⁶}

As opções de tratamento sistêmico para psoríase ungueal são: metotrexato, acitretina, ciclosporina e os imunobiológicos. Estes últimos são considerados os mais eficazes, segundo os estudos (B)⁵³³, (C)⁵⁷⁷, (A)⁵⁷⁸⁻⁵⁸¹, (B)⁵⁸²⁻⁵⁹⁰, (C)⁵⁹¹, (B)⁵⁹², (A)⁵⁹³, (C)⁵⁹⁴⁻⁵⁹⁶, (A)^{597,598}, (B)⁵⁹⁹, (A)⁶⁰⁰, (C)⁶⁰¹, (A)^{347,398,382,600,602-606} A superioridade dos tratamentos sistêmicos, em comparação com as opções tópicos, no tratamento exclusivo das unhas deve ser avaliada quanto ao risco/benefício do tratamento proposto.

O tratamento clínico da psoríase ungueal pode ser orientado pelo número de unhas acometidas e de acordo com a topografia da lesão psoriásica no aparelho ungueal (Figura 26.1).

Figura 26.1. Algoritmo da psoríase ungueal sem artrite psoriásica.
Adaptado e traduzido de Rigopoulos D *et al.*⁵



Análg: análogo; Ccde: Corticoide; IL: Intra-lesional; Vit: vitamina

MANEJO DE ÁREAS ESPECIAIS: PSORÍASE PALMOPLANTAR

Lívia do Nascimento Barbosa¹
Roberto Souto Silva²

A psoríase palmoplantar (PP) é uma doença crônica e debilitante das palmas e/ou plantas que afeta 11-39% dos pacientes com psoríase.⁶⁰⁷⁻⁶⁰⁹ A morfologia da PP pode variar de placas espessas e hiperkeratóticas com fissuras às lesões pustulosas, sendo frequentemente classificado em subtipos com base nessa distinção morfológica.^{610,611}

A forma hiperqueratótica se apresenta com placas descamativas, eritematosas, bem definidas, com hiperqueratose sobrejacente e sem a presença de pústulas, predominantemente localizada nas palmas e / ou plantas.⁶¹² A psoríase palmoplantar pustulosa é uma variante que inclui pústulas estéreis localizadas nas palmas e/ou plantas.⁶¹²

A PP pode causar desconforto físico (dor, prurido) e incapacidade funcional, sendo variante frequentemente refratária aos tratamentos². Entre os diagnósticos diferenciais, destacam-se dermatofitose, dermatite contato, sífilis secundária, ceratodermias adquiridas, pitiríase rubra pilar, micose fungóide plantar, etc, sendo a pustulose palmoplantar (PPP) o principal diagnóstico diferencial da psoríase palmoplantar pustulosa.

A PPP é uma dermatose bilateral simétrica que também afeta as mãos e/ou pés e distingue-se clinicamente da PP com base na ausência de psoríase em outros locais do corpo e na predileção pelo envolvimento histológico do acrossiringeo (o ducto terminal das glândulas sudoríparas écrinas).^{612,613} A PP ocorre, principalmente, em pacientes com psoríase em outras áreas do corpo, enquanto a PPP consiste em lesões pustulares tipicamente limitadas às palmas das mãos e/ou plantas sem eritema subjacente.⁶¹²⁻⁶¹⁴ No entanto, devido às semelhanças clínicas, alguns autores questionam se PPP possa ser considerada espectro clínico da psoríase em placas ou se é uma doença independente.

A psoríase palmoplantar geralmente segue curso crônico, com períodos de remissão e exacerbação. Tende a ser extremamente recalcitrante aos tratamentos tópicos e sistêmicos. As opções de tratamento são feitas individualmente, de acordo com idade, sexo, ocupação profissional e características da doença, como extensão e duração da mesma. Na prática clínica, o nível de comprometimento funcional deve ser levado em consideração, além dos instrumentos tradicionais para avaliar a gravidade.^{615,616}

1. Hospital Federal de Bonsucesso - Rio de Janeiro, (RJ).

2. Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ - Rio de Janeiro, (RJ).

1. Tratamento tópico

Os diferentes tratamentos tópicos e seus níveis de evidência são listados na Tabela 27.1.⁶¹⁷⁻⁶²⁰

Tabela 27.1: Tratamento tópico para psoríase palmoplantar		
	POSOLOGIA	FORÇA DE EVIDÊNCIA
Agentes queratolíticos: Ureia e Ac. Salicílico ⁶¹⁷	1x dia	C
Coaltar e derivados ⁶²⁰	1x dia	C
Calcipotriol ⁶¹⁹	1x ao dia, (com ou sem oclusão)	B
Corticosteroide ⁶¹⁸	1x dia	B
Emoliente ⁶¹⁷	1x dia	C

A fototerapia isolada - ou combinada com esteróides tópicos, retinoides sistêmicos ou metotrexato - é frequentemente usada no tratamento de PP. Comparado com o tratamento sistêmico, os efeitos adversos da fototerapia são reduzidos e previsíveis. Os resultados do PUVA tópico foram superiores ao NB-UVB com relação a melhora clínica e menor tempo de recidiva.⁶²¹⁻⁶²⁴ Força de evidência: NB-UVB (C), PUVA tópico (B), Re-Puva (C).

Em relação aos tratamentos sistêmicos, a acitretina (dose: até 1mg/kg/dia) é a principal droga de escolha, exceto em mulheres em idade fértil. Os retinoides têm um efeito anti-inflamatório, queratolítico e imunomodulador.⁶²³⁻⁶²⁷ Força evidência B. Estudos envolvendo o metotrexato (dose: 0,4-0,5mg/kg/sem), de forma isolada ou associado a outros tratamentos, como retinoide oral, fototerapia ou calcipotriol tópico, demonstraram resultados positivos na psoríase palmoplantar (B).^{627,628} A ciclosporina usada em doses que variam de 1-5mg/kg/dia obtiveram resultado satisfatório, principalmente nos casos de psoríase palmoplantar pustulosa (C).^{629,630}

Estudos recentes sugerem que os agentes biológicos são opções terapêuticas eficazes para tratamento da PP hiperqueratótica, com menos evidências para uso em PP pustulosa. No caso da PP hiperqueratótica, os estudos sugerem que adalimumabe (A), infliximabe (A), guselcumabe (A), ixequizumabe (A) e secuquinumabe (A) são opções eficazes de tratamento.⁶¹⁶ Etanercepte apresenta forte evidência (C) e ustequinumabe (B). Dados em relação aos novos biológicos anti-IL23, como risanquizumabe e tildraquizumabe, ainda não estão disponíveis.

PSORÍASE DE COURO CABELUDO

Verônica Rodrigues Bogado Leite¹
Jane Marcy Neffá Pinto¹

O couro cabeludo representa uma das principais áreas afetadas pela psoríase, estando presente em até 80% dos casos, podendo ser a primeira manifestação da doença.⁶³¹ Prurido e descamação, geralmente, ocasionam constrangimento social e costumam trazer impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes.^{632,633}

As lesões do couro cabeludo tipicamente ultrapassam a linha de implantação capilar, podendo se estender para face e pescoço.^{634,635} Podem se manifestar por descamação leve até acometimento grave e extenso, eventualmente com áreas de alopecia cicatricial.⁶³⁶

O fenômeno de Koebner está presente e pode ser mais intenso nessa região devido ao prurido e coçadura frequentes.⁶³⁷ Estudo sobre prevalência e intensidade do prurido nas lesões do couro cabeludo apontam para um aumento de densidade das fibras nervosas intraepidérmicas nessa região.³⁶⁸

O diagnóstico da psoríase de couro cabeludo é essencialmente clínico. Para calcular a gravidade e o grau de acometimento das lesões é usado o PSSI (*Psoriasis Scalp Severity Index*), que assim como o PASI, avalia o grau de eritema, infiltração e descamação por área acometida do couro cabeludo.⁶³² Poucos são os estudos randomizados e controlados especificamente voltados para tratamento da psoríase nessa localidade específica.⁶³²

Embora os medicamentos tópicos constituam primeira linha de tratamento, dificuldade na aplicação, limitada eficácia e cosmética desagradável prejudicam a adesão do paciente. Revisão sistemática recente demonstrou que corticosteroides tópicos de alta potência em monoterapia ou em combinação com análogos da vitamina D fornecem resultados eficazes e seguros no tratamento (A).^{635,637}

Ambas abordagens exibem resultados superiores ao uso de calcipotriol isolado (B).^{639,640} O uso tópico de clobetasol loção por um curto espaço de tempo também evidenciou resultados terapêuticos satisfatórios (B).⁶⁴¹ Agentes queratolíticos, como o ácido salicílico, e os derivados de alcatrão, se mostraram úteis nessa localização (C).⁶³⁷

Tanto PUVA quanto UVB podem trazer alívio dos sintomas aos pacientes com acometimento do couro cabeludo (B).⁶⁴² Estudo retrospectivo recente com 20 indivíduos e utilização de 308-nm *excimer laser* demonstrou sucesso com essa modalidade de terapia (B).⁶⁴³

O uso da terapia sistêmica convencional, com metotrexato, ciclosporina e acitretina no tratamento da psoríase do couro cabeludo, foi pouco estudada em ensaios clínicos controlados e randomizados (A).⁶³¹

¹ Departamento de Medicina Clínica – Serviço de Dermatologia – Universidade Federal Fluminense - UFF - Rio de Janeiro, (RJ).

Estudos pivotais, que avaliaram melhora da psoríase do couro cabeludo com uso de INF, ADA e ETA, medida por PSSI, demonstraram eficácia e segurança destas medicações (A).^{303,631,644} Estudo de coorte retrospectivo avaliou a eficácia do infliximabe (n:35), etanercepte (n:30), adalimumabe (n: 39) e ustekinumabe (n:41), após 48 semanas, evidenciando melhora do PSSI com todos esses biológicos (B).⁶³²

Secuquinumabe avaliado em 102 pacientes, em estudo randomizado e controlado, demonstrou melhora de resposta, na semana 12, comparado ao placebo e manutenção de ação até semana 24 (A).⁶⁴⁵ Estudos de vida real com secuquinumabe ressaltaram a eficácia da medicação em 83 pacientes avaliados durante 104 semanas (B).⁶⁴⁶

Ixequizumabe foi avaliado em 3 trabalhos (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3), sendo comparado ao etanercepte e placebo, demonstrando resposta sustentada após 60 semanas de seguimento com cerca de mais de 3.000 indivíduos no tratamento da psoríase moderada a grave com envolvimento do couro cabeludo (A).⁴¹²

Avaliação de resposta do couro cabeludo com guselcumabe, evidenciou o *score* ss-IGA 0/1, na semana 16, de 83,4% (231/277) para o guselcumabe e 11% (21/145), para o placebo (A).⁴²⁷ Em análise integrada de ensaios clínicos fase 3 (UltiMa-1, UltiMa-2 e IMMhance), risanquizumabe mostrou-se eficaz, já na semana 16, no tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave com envolvimento de couro cabeludo (A).⁴⁴⁴

Apremilaste, inibidor da fosfodiesterase 4, mostrou resultados satisfatórios no tratamento desse sítio de acometimento com 832 pacientes em estudo placebo comparado (A).⁶⁴⁷

PSORÍASE GENITAL E INVERTIDA

Domingos Jordão Neto¹
Sidney Augusto da C. Costa²

A psoríase é uma das dermatoses mais comuns que afetam os órgãos genitais. Em torno de 60% dos adultos com psoríase desenvolvem lesões na área genital, pelo menos uma vez. Na presença de psoríase invertida, a prevalência de psoríase genital (PG) aumenta para quase 80%.⁶⁴⁸⁻⁶⁵⁰ Indivíduos que apresentam apenas PG constituem 2% a 5% daqueles com psoríase e ela pode ocorrer em todas as faixas etárias.⁶⁵¹⁻⁶⁵³

A psoríase invertida (PI), também denominada de forma intertriginosa, inversa ou flexural, se caracteriza por se apresentar na forma de placas finas, brilhantes, ou não, bem demarcadas, de coloração rosada a vermelha. Característica peculiar é a limitada quantidade de escamas quando comparada à forma em placas. Podem surgir fissuras e os locais mais comumente afetados são sulco interglúteo, região retroauricular, axilas, região inframamária e prega inguinal.^{652,654}

A PG compreende a psoríase de nádegas, perianal, vulvar, de grandes lábios, vaginal, perineal, peniana, escrotal e pubiana. Fatores de piora incluem trauma, medicamentos, infecções e estresse, entre outros. Nos homens, as áreas genitais mais afetadas incluem a glândula, o corpo do pênis, a bolsa escrotal e as dobras inguinais. Afeta homens circuncidados ou não.

Nas mulheres, os locais mais afetados são grandes lábios, períneo e pequenos lábios.⁶⁴⁸ A forma vulvar geralmente é simétrica. Placas enantematosas finas e bem demarcadas caracterizam as lesões.^{648,654}

O acometimento do sulco interglúteo⁶⁴⁹ clinicamente se assemelha às demais áreas genitais, podendo atingir proporções variáveis. O acometimento perianal pode ocorrer e há queixa de intenso prurido, relatado em até 86% dos pacientes⁶⁴⁸; 50% dos pacientes também relatam dor, ardor e dispareunia.

Características do paciente associadas com envolvimento genital incluem sexo masculino, gravidade da psoríase, início após os 20 anos, envolvimento do couro cabeludo, unhas e presença da forma invertida.⁶⁵⁵⁻⁶⁵⁹

Pacientes com lesões em área genital experimentam qualidade de vida pior do que pacientes com psoríase em outras áreas, particularmente no que tange a prurido, função, saúde e sofrimento sexuais, receio e recusa de relacionamentos íntimos, constrangimento, vergonha e depressão.^{654,655,660}

Os tratamentos tópicos incluem, essencialmente, corticosteroides tópicos, derivados do alcatrão, análogos da vitamina D e inibidores de calcineurina. Estudos demonstraram eficácia relativa com uso de antifúngicos e ciclosporina tópica (A, C).^{661,662}

1. *Chefe da Residência Médica e da Clínica de Dermatologia do Hospital Heliópolis - São Paulo, (SP). Docente na Faculdade de Medicina da Universidade de São Caetano do Sul - USCS - São Caetano do Sul, (SP).*

2. *Chefe do Serviço de Psoríase e Artrite Psoriásica da Prefeitura Municipal de Natal, (RN). Ambulatório de Dermatologia Policlínica Oeste.*

Análogos da vitamina D devem ser usados com cuidado na região genital e nas dobras devido ao potencial irritativo. Quando associados aos corticoides seu uso não é recomendado, de acordo com a bula da medicação (x).

Os inibidores da calcineurina são efetivos nessa topografia, mas podem cursar com irritação, dermatite de contato, reativação do herpes simples e aumentar o risco de candidíase (A, C).^{661,663}

A fototerapia deve ser evitada na região genital devido ao risco de câncer de pele(B).⁶⁶⁴ Na PI, apesar de dados de eficácia com fototerapia, dificuldades de aplicabilidade prática tendem a inviabilizar sua indicação nesta topografia (C).⁶⁶⁵

Não existem estudos randomizados sobre os tratamentos convencionais de psoríase para PG. O uso do metotrexato apresenta resultados que vão desde melhora parcial ao controle total(C).⁶⁶² Em relação ao uso das pequenas moléculas, há dados demonstrando eficácia do apremilaste no manejo da PG (A, C).^{661,662}

Estudo de vida real, em 255 pacientes com PG tratados com adalimumabe, resultou em resposta PASI100 em todos os casos avaliados (B).⁶⁶⁶ Entre os biológicos anti-IL17, estudos específicos da PG com ixequizumabe mostraram melhora nos índices de atividade da doença, prurido e na qualidade de vida dos doentes avaliados (A).⁶⁶⁷

Relatos da literatura demonstram melhora da PI com uso de adalimumabe, ustequinumabe e ixequizumabe (C).⁶⁶⁵

HIV E HEPATITES

Luiza Keiko M. Oyafuso¹
Bruna Elena Graciano Falcone²

1. HIV e Psoríase

A psoríase é frequente durante a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), podendo ocorrer nos vários períodos da evolução da doença.⁶⁶⁸ Com o início da terapia antiretroviral (TARV/HHART)^{669,670}, houve diminuição da inflamação crônica produzida pelo HIV alterando a história natural da doença.⁶⁷¹

A piora da psoríase pode se dar, principalmente, em dois momentos específicos: casos de psoríase com evolução rápida e grave, considerada como sentinela da infecção pelo HIV, e o agravamento de psoríase anunciando imunodeficiência pronunciada, muitas vezes demonstrando resistência ao TARV/HHART.⁶⁷²⁻⁶⁷⁴

Estudos mostram uma prevalência da psoríase em pacientes HIV positivos similar a 2-3% ou um aumento até em torno de 4-6%.⁶⁷⁵ A progressão da infecção pelo HIV mostra um aumento da resposta Tipo 2 e um decréscimo das citocinas tipo 1.^{676,677} Os superantígenos de *Staphylococcus* e *Streptococcus* podem estar envolvidos na etiopatogenia e exacerbação da psoríase.^{678,679}

A psoríase apresenta desafios nas apresentações clínicas e limitações terapêuticas devido à própria imunossupressão associada à Aids.⁶⁸⁰ A sobreposição entre psoríase e dermatite seborreica é comum neste grupo de pacientes, bem como a psoríase ungueal na forma de *pitting*, onicólise, hiperqueratose subungueal e unhas distróficas.^{681,682} Não obstante, a exacerbação da psoríase tem sido descrita como parte da síndrome de recuperação imune em pacientes com severa imunossupressão pós uso de HAART.⁶⁸³

Artrite psoriásica é frequente com quadro clínico de lesões mais erosivas.⁶⁸⁴ A síndrome de Reiter - associação de artrite, uretrite e conjuntivite e também a associação de artrite reativa e psoríase com queratoderma blenorrágica - podem ocorrer associados ao HIV.⁶⁸⁵

A psoríase pode desaparecer com o uso do TARV/HAART em pacientes com CD4 baixo ou em progressão da doença (B,C).^{673,686} Terapia tópica com corticosteróides e análogos da vitamina D são considerados de primeira linha em psoríase leve a moderada como monoterapia ou em associação com fototerapia PUVA ou nbUVB ou a terapias sistêmicas.

Algoritmo de tratamento da *National Psoriasis Foundation* sugere que mesmo que o PUVA tenha efeito mais durável do que nbUVB, entretanto a segurança fala a favor da escolha de nbUVB (D).⁶⁸⁷

¹. Chefe do Ambulatório de Psoríase da Faculdade de Medicina do ABC - Santo André, (SP).

². Médica colaboradora do Ambulatório de Psoríase da Faculdade de Medicina do ABC - Santo André, (SP).

Em relação aos tratamentos sistêmicos convencionais, a acitretina é classificada como opção de segunda linha (D). Apresenta a vantagem de não induzir imunossupressão, ter efeito sinérgico com a fototerapia e ser bem tolerada.^{688,689} Merece atenção o risco de hipertrigliceridemia quando associada ao esquema HAART.⁶⁹⁰

A ciclosporina deve ser usada com cautela devido ao risco de imunossupressão (D).^{504,687} Uso deve ser considerado em formas recalcitrantes e rapidamente progressivas, na eritrodermia e na psoríase pustulosa generalizada, sempre em associação com HAART e por tempo limitado.⁶⁹¹ Deve ser usada com cautela em pacientes usando inibidores de protease por aumentar sua biodisponibilidade.⁶⁹²

O metotrexato pode ser indicado nos casos de psoríase moderada à grave não responsivos à fototerapia e/ou acitretina, sempre em uso concomitante de HAART e profilaxia de infecções oportunistas (D).^{687,693}

Por outro lado, nos casos de psoríase recalcitrante em portadores de AIDS em uso de HAART, a adoção dos imunobiológicos pode ter um efeito mais benéfico do que metotrexato e/ou ciclosporina, por melhorar os níveis de CD4 e diminuição da carga viral (D).^{694,695} No entanto, sua indicação deve ser feita com cautela e avaliada individualmente.

Entre os anti-TNF, o infliximabe associado ao esquema HAART teve efeito benéfico na estabilização ou melhora da carga viral (psoríase/artrite psoriásica).^{696,697} Etanercepte mostrou eficácia e segurança nos portadores de HIV mesmo com comorbidades (C)⁶⁹⁸, assim como adalimumabe (C).⁶⁹⁹

A descrição do uso de imunobiológicos anti-interleucinas em pacientes HIV positivos é menos frequente, considerando sua aprovação mais recente. Há relatos do emprego de ustequinumabe com perfil de segurança satisfatório.^{694,700}

Poucos são os relatos do uso de biológicos anti-IL-17, sendo o risco de infecção fúngica, particularmente por *Candida* sp., uma reação adversa relativa a esta classe. A adoção dos novos biológicos anti-IL23 pode representar uma opção neste grupo de pacientes considerando-se o perfil de segurança favorável dessa classe.

Em relação às pequenas moléculas, o apremilaste é um inibidor da fosfodiesterase-4 oral (PDE4) de ação antiinflamatória e sem ação imunossupressora.⁷⁰¹ Foi avaliado, até o momento, em número limitado de pacientes HIV positivos (C).⁷⁰²

2. Hepatites e Psoríase

Dados americanos demonstram que entre os pacientes com psoríase 0,5% são portadores de hepatite B e 1,3% de hepatite C.⁷⁰³ A prevalência de hepatites crônicas em pacientes com psoríase no Brasil é desconhecida.

O uso de drogas hepatotóxicas pode levar ao grave comprometimento da função hepática e o de imunossupressores pode levar à reativação das hepatites⁷⁰⁴⁻⁷⁰⁶, com desfechos graves e potencialmente fatais.⁷⁰⁷

Medicações tópicas podem ser usadas com segurança em pacientes portadores de hepatite B ou C (D).⁷⁰⁸ Em relação ao metotrexato, é contraindicação absoluta o uso desta droga em pacientes com hepatite B ou C crônica e contraindicação relativa para pacientes que tiveram hepatite B no passado (D).⁷⁰⁵ A contraindicação de seu uso se deve à sua hepatotoxicidade, pois o risco de reativação das hepatites por metotrexato em doses semanais de até 25mg é baixo.^{705,708}

A acitretina não influencia a replicação dos vírus de hepatite. Porém, é hepatotóxica e seu uso em portadores de hepatites B ou C crônica é uma contraindicação relativa (D).^{706,708}

Já a ciclosporina confere moderado risco (1-10%) de agudização de hepatite B e os pacientes devem ser acompanhados com especialista e receber profilaxia antiviral (D).⁷⁰⁶ A ciclosporina tem baixo potencial de reagudizar infecção por vírus C, podendo inclusive diminuir a carga viral (CV) e melhorar a função hepática.^{705,708} No entanto, as enzimas hepáticas e a carga viral devem ser checadas periodicamente, de maneira análoga ao uso de imunobiológicos.⁷⁰⁶

A fototerapia UVB e UVBnb pode ser considerada a primeira linha de tratamento para pacientes psoriásicos moderados a graves portadores de hepatite.⁷⁰⁸

A investigação de hepatite B e C deve ser realizada na triagem para uso de agentes imunobiológicos. Além da sorologia para hepatite C, devem ser, obrigatoriamente, solicitados HBsAg (antígeno de superfície do vírus da hepatite B), anti-HBs (anticorpo contra antígeno de superfície do vírus da hepatite B) e anti-HBc total (anticorpo contra antígeno do CORE do vírus da hepatite B) (Tabela 30.1).^{704,705,709} Pacientes com anti-HCV positivo por mais de seis meses são portadores de hepatite C crônica.⁷⁰⁹

Tabela 30.1: Diagnósticos sorológicos para triagem de hepatite B.

Infecção crônica		
HBsAg	→	Positivo*
Infecção passada		
HBsAg	→	Negativo
Anti-HBs		Positivo
Anti-HBc Total	→	Positivo
Infecção Oculta:		
HBsAg	→	Negativo
Anti-HBs	→	Negativo
Anti-HBc Total	→	Positivo
Imunidade por resposta vacinal		
HBsAg	→	Negativo
Anti-HBc Total	→	Negativo
Anti-HBs	→	Positivo
Indivíduo suscetível		
HBsAg	→	Negativo
Anti-HBc Total	→	Negativo
Anti-HBs	→	Negativo

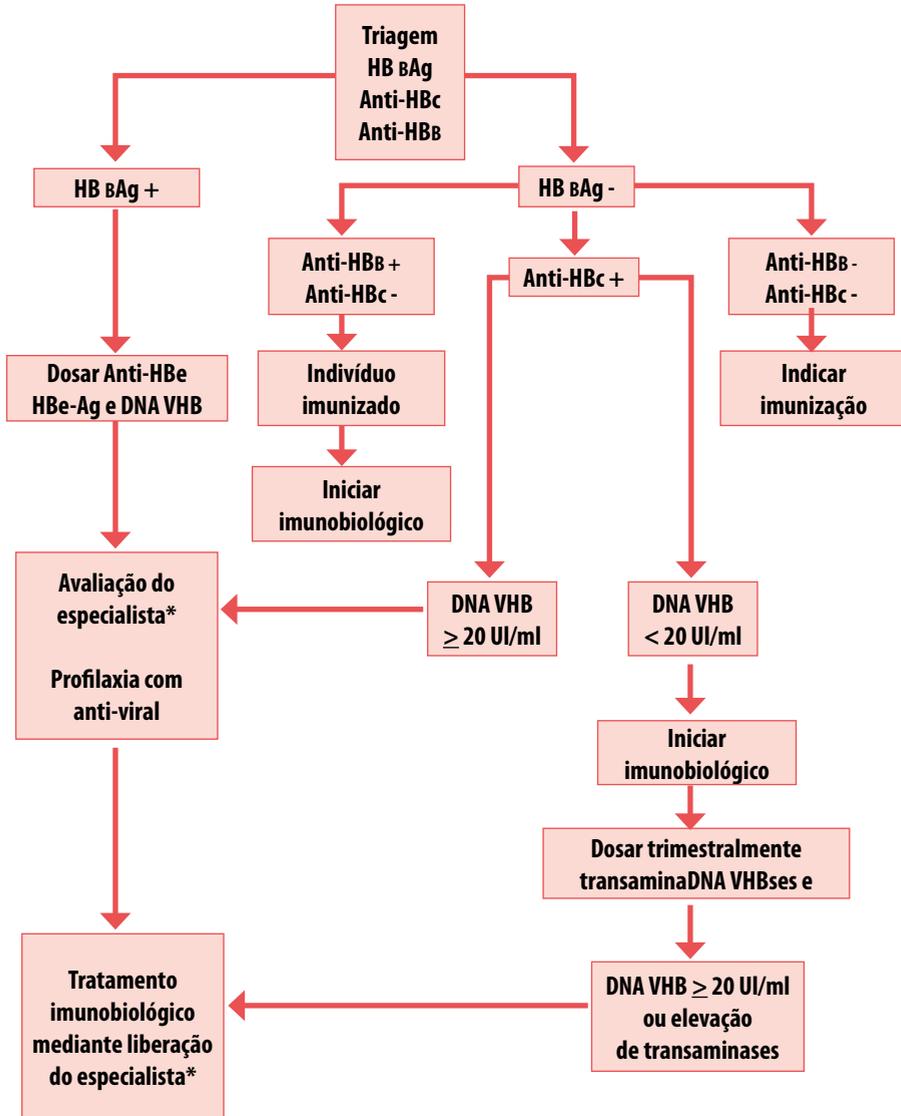
**por pelo menos 6 meses.*

Pacientes infectados pelo vírus B têm algum risco de reativação da doença ao usarem agente imunobiológico. O risco de reativação (agudização) da hepatite B é significativamente maior em pacientes portadores de hepatite B crônica. Ainda que baixo, há risco de reativação em pacientes com hepatite B passada.^{703,706}

É recomendável que todos os pacientes com passado de hepatite B façam dosagem de DNA viral na triagem pré-biológico.⁷⁰⁵ Todos os pacientes com infecção crônica pelo vírus B devem receber quimioprofilaxia antes do início do tratamento com agentes biológicos.^{703,704,706}

A figura 30.1 resume a triagem e conduta para uso de imunobiológicos em pacientes com sorologia positiva para VHB.

Figura 30.1. Triagem e conduta para uso de imunobiológicos em relação à hepatite B.



Os agentes anti-TNF são responsáveis por uma taxa maior de reativação de hepatite B, em relação ao ustequinumabe e secuquinumabe (D).⁷⁰⁶ Entretanto, a maioria dos estudos inclui um número maior de usuários de agentes anti-TNF em especial pacientes reumatológicos que muitas vezes usam outros imunossupressores associados.⁷⁰⁴

Todos os imunobiológicos devem ser usados com extrema cautela em pacientes VHB positivos, indicando-se acompanhamento com infectologista e monitoramento contínuo.⁷¹⁰ As novas drogas anti-IL-17 e anti-IL-23 ainda não apresentam evidência de segurança que suportem seu uso em pacientes portadores de hepatite B (D).^{705,710}

Apesar da taxa de agudização em pacientes com hepatite C em uso de imunobiológicos ser baixa, recomenda-se igualmente o acompanhamento conjunto com infectologista e mensuração da carga viral e das transaminases periodicamente (D).^{705,708}

As drogas anti-TNF parecem apresentar um perfil de segurança mais favorável para pacientes HCV positivos, em especial o etanercepte.^{705,708} Sabe-se que a infecção por vírus C cursa com aumento de TNF e, por isso, o uso de agentes anti-TNF pode diminuir e até zerar a carga viral dos pacientes.⁷⁰³

As drogas anti-IL-12/23 e anti-IL-17 também podem ser utilizadas, seguindo as mesmas recomendações de seguimento citadas para agentes anti-TNF. Ainda não há perfil de segurança estabelecido para as novas drogas anti-IL-23 (D).⁷¹⁰

TRATAMENTO DA PSORÍASE NA GESTAÇÃO E LACTAÇÃO*

Luna Azulay-Abulafia¹
Aldejane Gurgel Rodrigues²

1. Psoríase na Gestaçã

A psoríase pode sofrer alteração da sua atividade durante a gravidez.^{711,712} Aproximadamente 25% das pacientes apresentam piora, cerca de 50% melhoram e 25% mantêm seu quadro inalterado durante a gestaçã. Observa-se uma piora dos sintomas no período pós parto em 40-90% das pacientes.⁷¹³⁻⁷¹⁶

As comorbidades que acompanham a psoríase representam fatores de risco para a gestaçã e para o feto.^{711,717} Por questões éticas estudos controlados excluem gestantes e lactantes, gerando escassez de dados sobre a segurança e eficácia dos tratamentos durante a gestaçã.^{718,719}

Em relaçaõ aos tratamentos tópicos, os corticoides de baixa a média potência e emolientes são considerados o tratamento de primeira linha, usados como monoterapia nas formas leves e como coadjuvante em formas mais graves (D).^{90,155,720}

O uso semanal de 100g de corticoide de baixa potência ou 50g de corticoide potente parece seguro (B,D).^{358,721,722} Tacrolimo é categoria C pelo FDA (*Food and Drug Administration*) e pode ser usado em área limitada (A,D).⁷²³⁻⁷²⁵ Calcipotriol em pequenas áreas em quantidade menor de 50g/semana por até quatro semanas é permitido (D).^{358,721}

Entre os tratamentos convencionais, o metotrexato é classe X pelo FDA e é contraindicado durante a gravidez pelo efeito abortivo e teratogênico (D) (C).⁷²⁵⁻⁷²⁹ Deve ser interrompido 12 semanas antes da concepçaõ (D).^{354,730} A acitretina também é classe X pelo FDA, absolutamente contraindicada na gravidez.

A contracepçaõ deve ser garantida por, no mínimo, dois anos após sua interrupçaõ (D).^{267-269,731} Exposiçaõ materna à droga pode causar a Síndrome Retinoide, caracterizada por malformações fetais.^{358,725} A ciclosporina é droga categoria C, amplamente usada em grávidas transplantadas, embora prematuridade e baixo peso ao nascer são mais comuns do que na populaçaõ em geral. Está indicada na psoríase pustulosa da gravidez ou na gestante com psoríase grave (D).^{724,732,733}

A fototerapia pode ser usada em monoterapia ou em combinaçaõ com outros tratamentos, sendo o UVB-NB considerado a forma mais segura (D).^{720,731,734,735} O tratamento com PUVA é categoria C do FDA. Não deve ser indicado na gestaçã.^{730,736}

Os biológicos são transportados através da placenta, no segundo e terceiro trimestres.^{737,738} Revisãõ sistemática, publicada em 2018, avaliou 1.300 mulheres expostas a anti-TNF, indicando uma tendênciã a malformaçaõ congênita e parto prematuro, sem relevância estatística, com probabilidade da participaçaõ de outros fatores.⁷³⁹

* *Agradecimento: Ao Dr Paulo Oldani Felix, que colaborou revisando o texto e auxiliando na ordem das referências bibliográficas.*

1. *Professora associada de Dermatologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ - Rio de Janeiro, (RJ). Professora de Dermatologia do Instituto de Dermatologia Professor R. D. Azulay – Santa Casa (RJ)*
2. *Preceptora da Disciplina de Dermatologia da Universidade de Pernambuco - UFPE - Pernambuco, (PE).*

Com relação ao certolizumabe pegol, o estudo CRIB avaliou sua transferência placentária em estudo farmacocinético em mulheres com mais de 30 semanas de gravidez. Em todas as crianças, o nível do certolizumabe foi indetectável, com exceção de um neonato, no qual foi detectado nível mínimo.³³⁴ © Não há dados de evidência do uso dos novos biológicos anti-IL23 na gestação e lactação.

Estudo latinoamericano, em 32 gravidezes, não foi identificado dano ao feto pelo uso de imunobiológico. Nessa casuística, houve relação entre prematuridade e psoríase pustulosa e o uso de infliximabe, usado nos casos mais graves do estudo (B).⁷⁴⁰

2. Psoríase na Lactação

São escassos estudos publicados em psoríase, dosando medicamentos no leite materno, sangue da criança e sangue da mãe. Procura-se, sempre que possível, preservar o aleitamento materno.

Os emolientes podem ser aplicados em extensas áreas do corpo, havendo produtos próprios para os mamilos. Evita-se produtos com parafina.³⁵⁸ Corticosteroides tópicos podem ser usados durante a amamentação, dando-se preferência aos corticóides de baixa e média potência: hidrocortisona a 1% menos do que 100gr por semana, menos do que 50 gr por semana se optar pelo valerato de betametasona, considerado potente.³⁵⁸

Corticóides de alta potência não devem ser usados nos mamilos.⁷⁴¹ O tacrolimo não deve ser usado nessa região para impedir que haja absorção pelo recém-nascido.⁷⁴¹ O calcipotriol é compatível com a amamentação (menos de 50g/semana). A mãe que deseja amamentar deve ser orientada a não fazer ingestão excessiva de vitamina D.⁷⁴¹⁻⁷⁴³

Em relação aos derivados do alcatrão, é sugerido que seu uso seja evitado durante a amamentação.⁷⁴¹ Liquor carbonis poderia ser usado em baixas concentrações, tal como 5%. Considera-se que o produto pode ser irritante para a pele do neonato.³⁵⁸

A fototerapia UVB é compatível com a lactação.^{358,720} Com relação à PUVA, com psoraleno tópico, não se conhece sobre sua absorção sistêmica.⁷⁴¹ A fototerapia PUVA, com psoraleno oral, está contraindicada durante a lactação, pois há passagem para o leite materno.⁷⁴¹

A acitretina é excretada em quantidades mínimas no leite materno. Não se conhece quanto tempo depois do uso da medicação estaria contraindicada a lactação.^{268,744} Sugere-se que seu uso seja evitado.

A Academia Americana de Pediatria classifica o metotrexato como citotóxico, podendo interferir com o metabolismo celular do neonato.⁷⁴⁴ Existem relatos de transferência de metotrexato para o leite materno e assim deve ser evitado na amamentação.²⁶⁹

Níveis variáveis de ciclosporina foram relatados no leite materno. Sugere-se que seja evitado seu uso, entretanto nos casos em que a mãe opta por aleitar, a criança deverá ser monitorada clínica e laboratorialmente.^{358,720,741}

Calcula-se que a passagem de drogas anti-TNF, por meio do leite materno, seja mínima.⁷⁴⁵ Etanercepte foi detectado em baixa concentração no leite materno de mães com espondilite anquilosante⁷⁴⁶ e artrite reumatoide⁷⁴⁷, não sendo detectado no sangue do bebê.⁷⁴⁶

Infliximabe foi em raros casos detectado no leite materno e no sangue do neonato durante a lactação. Apesar das limitações dos estudos, os autores concluem que as mães poderiam continuar com a amamentação.^{748,749}

Por outro lado, relato de seis casos tratados com infliximabe mostrou um caso cuja concentração elevada no sangue do neonato e da mãe, levou à suspensão do medicamento.⁷⁵⁰ Adalimumabe também é usado eventualmente durante a lactação, particularmente porque não foram detectados eventos adversos nos neonatos.

Com relação ao ustekinumabe, sua longa vida média e a possibilidade de excreção no leite materno fazem com que seja imprevisível a consequência do seu uso na lactação.⁷⁴⁴ Com relação ao secuquinumabe não existem dados em humanos, portanto não deve ser usado na lactação. O ixequizumabe foi encontrado em baixos níveis no leite de macacos cynomolgus, mas não se conhece sobre o nível no leite humano. Portanto, também é contraindicado na lactação.³⁵⁸

O estudo CRADLE avaliou as concentrações de certolizumabe pegol no leite materno, estimando também a Dose Média Diária para Bebês (ADID, *Average Daily Infant Dose*). A Dose Média Diária (ADID) de certolizumabe para bebês (0–0,0104 mg/kg/dia) foi mínima e a concentração mais alta da droga no leite materno (0,0758 µg/mL) foi <1% da concentração esperada de plasma de uma dose terapêutica.³³⁶

PSORÍASE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Tania Ferreira Cestari¹
Juliana Catucci Boza¹

Aproximadamente um terço dos casos de psoríase iniciam na infância.⁷⁵¹⁻⁷⁵⁴ A abordagem, como uma doença sistêmica, com repercussões na qualidade de vida (QoL), determina o manejo dos pacientes. Na população pediátrica, é importante não apenas minimizar os riscos da doença, como também os efeitos adversos das medicações em longo prazo.²²⁸

As formas clínicas são as mesmas dos adultos, sendo o acometimento da face e das flexuras mais frequentes e as placas menores e mais finas. A área da fralda e o umbigo são os locais mais comumente envolvidos nos lactentes, enquanto o acometimento da face e ungueal ocorre mais em crianças maiores.⁷⁵⁴⁻⁷⁵⁶

A psoríase em placas é a forma mais comum na infância, mas há outras apresentações.^{228,466,756} Entre elas, a gotada, a inversa, a periorifical e a ungueal. As formas: pustulosa e eritrodérmica, são incomuns.

O diagnóstico é usualmente clínico, sendo que a doença pode ser desencadeada ou exacerbada por fatores semelhantes aos adultos.^{245,757-759}

A artrite psoriática na criança tem prevalência estimada de 0,7%.¹³⁷ As faixas etárias mais comumente envolvidas são de dois a três anos e de dez a 12 anos. Os sintomas são de artrite de padrão inflamatório.^{137,760} Pode ocorrer oligoartrite assimétrica, especialmente nos joelhos e dactilite nas articulações interfalangeanas.⁷⁶¹ Outra forma é uma poliartrite simétrica similar à artrite reumatóide juvenil. Espondiloartrite anquilosante e artrite mutilante são raras e mais tardias.

Outra comorbidade, que têm incidência aumentada, é a síndrome metabólica. Os pacientes pediátricos devem ser monitorados em relação à hipertensão arterial e à obesidade.⁷⁶² A resistência à insulina e diabetes estão também associadas à psoríase e, a incidência de doença inflamatória intestinal é três a quatro vezes maior (A).⁷⁶³⁻⁷⁶⁵

Os pacientes sofrem também da estigmatização relacionada à doença, com risco aumentado de depressão e ansiedade. Os aspectos psicológicos relacionados comprometem de maneira significativa a vida de crianças e adolescentes, quando comparado com os que iniciam a psoríase na idade adulta (B).⁷⁶⁶⁻⁷⁶⁸

O tratamento em crianças é mais complexo do que em adultos. Algumas medicações não são aprovadas e há menos estudos na população pediátrica (D).

Para indicação de tratamento podem ser usados BSA e PASI, sendo considerada moderada a grave quando os scores são maiores do que 10 ou quando ocorre acometimento de áreas de difícil tratamento como face, unhas ou região genital.²²⁸ A QoL deve ser avaliada pelo CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*) (D).⁷⁶⁹

1. Serviço de Dermatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Rio Grande do Sul, (RS).

Os emolientes estão sempre indicados. Corticosteróides tópicos e inibidores da calcineurina podem ser utilizados em pequenas áreas, como adjuvantes do tratamento sistêmico e na fase de manutenção (B).^{770,771}

A fototerapia com ultravioleta B de faixa estreita (UVB-NB) é recomendada usualmente acima dos sete anos (B).⁷⁷²⁻⁷⁷⁷ A fototerapia de tipo excimer tem boa resposta para lesões localizadas, com excelente perfil de segurança.^{755,772,773} Tanto as fontes de laser como as de luz de alta intensidade são eficazes e seguras (B).⁷⁷³⁻⁷⁷⁵

Na psoríase moderada a grave, estão disponíveis, além da fototerapia, metotrexato, acitretina e ciclosporina.^{778,779} E entre os medicamentos imunobiológicos^{300,312,350,780-784}, o etanercepte^{300,312,780,781} e ustequinumabe³⁰⁰ (Tabela 31.1).³⁵⁰

Dos tratamentos não imunobiológicos, o metotrexato (dose: 0.2-0.7 mg/kg por semana - máximo 25 mg/kg/ por semana) é considerado seguro, podendo ser indicado para as diferentes apresentações da psoríase.^{228,778} A maioria das crianças terá melhora após cinco a 12 semanas (B). Exames laboratoriais periódicos devem ser realizados (ver capítulo específico).

A acitretina, por não ser imunossupressora, é indicada em pacientes transplantados e muitos jovens (dose: 0,1-1 mg/kg/dia) (D). Os efeitos adversos mais comuns são mucocutâneos, porém, discute-se a associação com alterações esqueléticas, tais como fechamento prematuro das epífises ósseas e calcificação de tendões e o alto risco de teratogenicidade. A ciclosporina (dose: 2-5 mg/kg/dia) é indicada para o controle rápido das lesões tanto na forma em placas, quanto pustulosa ou eritrodérmica, sendo considerada medicação de resgate (D).^{228,754,779}

Tabela 32.1. Imunobiológicos no tratamento da psoríase em crianças e adolescentes.

	DOSE	IDADE DE INÍCIO
Etanercepte	0.8 mg/kg 1 vez por semana Máximo: 50 mg/semana Uso subcutâneo	A partir dos 6 anos
Ustequinumabe	< 60 kg: 0.75 mg/kg ≥60 a ≤100 kg: 45 mg >100 kg: 90 mg Nas semanas 0, 4 e após a cada 12 semanas. Uso subcutâneo	A partir dos 6 anos

CONDUTA NA PSORÍASE PUSTULOSA GENERALIZADA

Marcelo Arnone¹
Maria Denise Fonseca Takahashi¹

A psoríase pustulosa generalizada (PPG) é uma dermatose pustulosa rara, frequentemente associada à sintomatologia sistêmica, podendo levar a morte nos casos de maior gravidade.^{785,786}

Clinicamente, manifesta-se como um quadro pustuloso eruptivo, com tendência a rápida disseminação e evolução em surtos.^{787,788} A presença de sintomatologia sistêmica é variável, podendo ocorrer febre alta, queda do estado geral e, mais raramente, mialgia, poliartralgia e artrite.⁷⁸⁸

O desencadeamento dos surtos pode ser relacionado a infecções, gestação, uso prévio de corticosteroide sistêmico e outras medicações ou ocorrer na ausência de fatores desencadeantes.⁷⁸⁶ O diagnóstico é clínico e seus principais diagnósticos diferenciais são a pustulose exantemática aguda generalizada, pênfigo por IgA e pustulose subcórnea.⁷⁸⁷

Na infância, além do impetigo bolhoso, tinha corporis disseminada, e da síndrome da pele escaldada estafilocócica, diferenciar das síndromes DIRA e DITRA (síndromes autoinflamatórias resultante de deficiências do antagonista do receptor da interleucina 1 e 36, respectivamente).⁷⁸⁹

O manejo adequado da PPG inclui avaliação clínica e laboratorial detalhada e internação hospitalar nos casos de maior gravidade.^{787,788}

A acitretina teve sua eficácia na PPG demonstrada em estudos retrospectivos, nos quais foi considerado o tratamento sistêmico mais efetivo (C).^{265,789,790} A eficácia do metotrexato na PPG foi evidenciada em dois estudos retrospectivos, demonstrando eficácia entre 70 e 80 % dos pacientes tratados (C).^{240,791}

As evidências que sustentam o uso da ciclosporina são, em sua grande parte, provenientes de relatos de caso⁷⁹² e um estudo retrospectivo, realizado no Japão, que demonstrou eficácia em cerca de 70% dos pacientes tratados (C).⁷⁹¹

Diferentes classes de biológicos apresentam evidência de eficácia na PPG. No entanto, deve ser lembrado que podem ser responsáveis pelo desencadeamento de surtos de psoríase pustulosa generalizada aguda, considerados como reação paradoxal (C).^{218,242,786}

A evidência para recomendação do uso de infliximabe no tratamento da psoríase pustulosa generalizada vem de relatos de caso, séries de casos e um estudo em pacientes japoneses que incluiu sete pacientes com PPG, sendo eficaz em 70% dos casos tratados (C).⁷⁹²⁻⁷⁹⁴

Adalimumabe foi o primeiro anti-TNF alfa avaliado em ensaio clínico, demonstrando eficácia, com a remissão completa em 16 semanas em 70% dos pacientes tratados (A).⁵⁸⁷ Etanercepte é o anti-TNF com menor evidência no tratamento da PPG com relatos de caso de sucesso terapêutico (C).²¹⁸

1. Departamento de Dermatologia da Universidade de São Paulo - São Paulo, (SP).

Ustequinumbe, anticorpo monoclonal anti IL12 / IL23, teve sua eficácia demonstrada em relatos de caso e série de casos com sucesso terapêutico (C).^{792,795} Os anti IL-17 vêm apresentando resultados promissores no tratamento da PPG.⁷⁸⁶ Nos últimos anos, foram realizados estudos abertos com secuquinumabe, brodalumabe e ixequizumabe mostrando taxas de eficácia em torno de 80% (B).⁷⁹⁶⁻⁷⁹⁹

Os resultados iniciais promissores com os anti IL17 motivaram a avaliação de anti IL23 no tratamento da PPG: em estudo aberto com guselcumabe, com dez pacientes de PPG, foi observada taxas de sucesso de 50% em uma semana e 100%, em 52 semanas, para os oito pacientes que concluíram o estudo (B).⁸⁰⁰

As citocinas da família da IL1, em particular a IL36, vêm sendo consideradas com papel chave na imunopatogenia da PPG^{786,788}, o que tem motivado pesquisadores a avaliarem terapias que têm essas citocinas como alvo. Relatos de caso têm demonstrado eficácia do anakinra (antagonista do receptor de IL1)^{786,801,802} e do canaquinumabe e gevoquizumabe (anticorpos monoclonais anti-IL1 β) (C).^{786,802,803}

Novas drogas, que têm como alvo o receptor de IL36, anti-IL36R, estão em fase de desenvolvimento (ANB019 e BI655130) e os resultados de fase 1 são promissores (C). Já estão em andamento estudos de fase 2 e 3.^{786,788,804}

CONDUTA NA PSORÍASE ERITRODÉRMICA

Heitor Gonçalves¹
Paulo Gonçalves²

Caracteriza-se por eritema e descamação generalizada, acometendo 80% a 90% da superfície corporal, com predomínio nos homens de 2 a 4:1 em relação às mulheres e maior prevalência por volta dos 52 anos de idade. Tem um importante potencial de gravidade, devido à associação com distúrbios hidroeletrólíticos e perdas protéicas e ao maior risco de infecções bacterianas.⁸⁰⁵

Predominam o eritema e a descamação, havendo pouca ou nenhuma infiltração, podendo vir ou não acompanhado de exsudação. O prurido é variável, muitas vezes de moderado a grave. Linfadenopatia generalizada, edema de membros inferiores, taquicardia e hipertermia ou hipotermia podem significar um maior risco à vida.⁸⁰⁶ Assim, deve-se avaliar, além do estado geral, os exames complementares. Se ainda persistir dúvida quanto a etiologia, realizar biópsia de pele em dois ou três sítios distintos.¹⁷⁵

O quadro surge, gradual ou abruptamente, em pacientes com diagnóstico prévio de outra forma de psoríase, podendo ser desencadeado por queimaduras, infecções, estresse emocional, fototerapia com PUVA (raro), uso de medicamentos, como anti-inflamatórios não hormonais, betabloqueadores, sais de lítio, antimaláricos, terbinafina e, principalmente, a suspensão abrupta de corticoides orais ou injetáveis.⁸⁰⁶

No diagnóstico diferencial, temos: pitiríase rubro pilar, dermatite atópica, dermatite seborréica, dermatite de contato, farmacodermias, linfomas cutâneos, paraneoplasia, dermatite de contato, pênfigo foliáceo e infecção por HTLV 1.^{805,807}

Em relação ao tratamento, preconiza-se administração de drogas de ação rápida (D).^{805,807,808}

A acitretina apresenta bons resultados, mas em período de 30 a 90 dias, o que pode não ser tolerável frente ao quadro clínico dos pacientes mais graves (C). O metotrexato, da mesma forma, pode ser uma alternativa, mas também apresenta um início de ação mais lenta do que a ciclosporina ou biológicos (C).^{805,807,808}

Sendo assim, a ciclosporina (4–5 mg/kg/dia) e o infliximabe (5mg/kg) são os medicamentos mais recomendados no tratamento da psoríase eritrodérmica, devido ao rápido início de ação (D). Outros agentes biológicos anti-TNF indicados são o etanercepte e adalimumabe (D).^{805,807,808}

Recente estudo - com o uso do risanquizumabe em pacientes japoneses, chineses e brancos com psoríase em placas de moderada a grave, psoríase pustulosa generalizada e psoríase eritrodérmica - mostrou não haver relevância clínica nem impacto na farmacocinética nas diversas etnias (B).⁸⁰⁹

1. Médico assistente do Centro de Dermatologia Dona Libânia – SESA (CE). Professor associado de Clínica Médica/

2. Dermatologia da Universidade Estadual do Ceará, (CE).

Médico assistente do Centro de Dermatologia Dona Libânia - SESA (CE).

Estudo piloto com o uso do secuquinumabe em pacientes com psoríase eritrodérmica, mostrou ser este biológico uma opção segura e eficaz (B).⁸¹⁰

Estudo com ixequizumabe mostrou eficácia em 24 semanas e tolerabilidade até 52 semanas, tendo ainda um relato de caso de eficácia com seis semanas e resposta sustentada até 24 semanas, mostrando ser um medicamento de ação rápida e eficaz, mas no momento ainda necessitando mais estudos para comprovação da eficácia e segurança (A).⁸¹¹

Estudo de fase 3, com guselcumabe em 52 semanas para o tratamento da psoríase pustulosa generalizada e psoríase eritrodérmica, mostrou redução dos índices de gravidade e segurança (A).⁸¹²

O uso de corticosteroides sistêmicos é controverso no manejo da psoríase eritrodérmica, devido ao risco de efeito rebote (D).

PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA PSORÍASE

Gleison V. Duarte¹

Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira²

A despeito da pluralidade dos tratamentos^{813,814}, previamente discutida, entre 31-70% dos pacientes com psoríase estão insatisfeitos com suas terapias.⁸¹⁵ Portanto, novas drogas com menor toxicidade, maior eficácia em longo prazo e menor custo são necessárias.

Enquanto causa primária ou antígeno específico (endógeno ou exógeno) associado à maioria das formas de psoríase não são conhecidos, os tratamentos atuais são realizados sem auxílio de biomarcadores preditores de resposta, o que gera ônus financeiro e de tempo em casos de falhas primárias e secundárias.

Evoluções no campo da genética, como a identificação de novos *loci* de suscetibilidade e polimorfismos em vias Th1, Th17 ou em vias de sinalização, podem ser a chave para novas biotecnologias com focos terapêuticos distintos dos existentes.⁸¹⁴ Ademais, evidências recentes do papel de microRNAs nas doenças inflamatórias crônicas, incluindo psoríase, e sua possível modulação por componentes da dieta, abrem portas para abordagens nutrigenômicas.⁸¹⁶

Os microRNAs são pequenas moléculas (22 nucleotídeos), abundantes e conservadas durante a evolução, que regulam em nível pós-transcricional a expressão de genes. Mais de 250 são expressos de forma aberrante na psoríase, a maioria no sangue periférico ou pele lesionada.

Uma vez que perfis distintos de alteração de microRNAs são associados aos tratamentos sistêmicos da psoríase, essas moléculas são candidatas potenciais a biomarcadores preditores de eficácia a terapias específicas.⁸¹⁷

Baseadas nas experiências de reprogramação nutrigenômica na oncologia, hipóteses sobre o efeito antiinflamatório do ômega-3, resveratrol, cúrcuma, vitamina D, polifenóis, etc., destacam o potencial destes nutrientes em modular negativamente ou positivamente microRNAs específicos associados à proliferação dos queratinócitos e/ou à inflamação.⁸¹⁶

Diversos estudos com drogas promissoras, a maioria de fase II, prometem revolucionar o tratamento da psoríase com mecanismos inovadores, tais como agonistas do receptor da adenosina A3, inibidor de catepsina, inibidor de STAT3, agonistas inversos do receptor de ácido retinoico e ativador de sirtuína-1 (Tabela 1). Outros mecanismos estão sendo aperfeiçoados, como inibidores de PDE4 e janus-kinases (JAK), com mais de 18 drogas em investigação.⁸¹⁴

Contextualizando as perspectivas, no Brasil, espera-se a chegada de novas drogas, como inibidoras de JAK, tildraquimabe (anti-IL23) e brodalumabe (anti-IL17RA). Este último com resposta PASI100 em 62% dos pacientes, porém sem resposta na dactilite e respostas ACR50 (*American College Of Rheumatology*) modestas, diferente do bimequimabe (anti-IL17A/F), cujas respostas em diferentes estudos alcançaram PASI90 ou IGA0/1 (avaliação global do investigador) em 80% dos pacientes e 80%, 40% e 23% de ACR20/50/70 na semana 12, respectivamente (A).⁸¹⁸⁻⁸²⁰

1. Instituto Bahiano de Imunoterapia (IBIS) - Salvador, (BA).

2. Dermapp - Clínica de Dermatologia - Salvador, (BA).

Tildraquizumabe possui estudos de longo prazo com eficácia na psoríase e resultados promissores para artrite psoriásica periférica (A).^{821,822} Em oposição, inibidores de JAK, como baricitinibe (JAK1/JAK2), filgotinibe e upadacitinibe (JAK1), apresentam melhor resposta na artrite psoriásica. Sendo o primeiro o com melhor alcance de PASI75 (54%),⁸²³ mas com a vantagem de serem utilizados por via oral (A).

Quanto a modalidades de uso tópico para psoríase leve, estão em investigação o uso de microemulsões de ciclosporina, ditranol/antralina em microesponjas¹⁷⁰, metotrexato em nanopartículas de ouro.⁸²⁴ A associação de halobetasol e tazaroteno foi aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) e a associação de calcipotriol e betametasona espuma estão disponíveis na Europa (A).

Por ser a doença psoriásica complexa e multifatorial e a despeito da pluralidade de tratamentos existentes^{813,814}, novas drogas com menor toxicidade, maior eficácia em longo prazo, menor custo e vias de administração mais adequadas, são, de fato, necessárias, assim como investimentos em pesquisa, visando elucidar a causa primária.

Não existe nenhum tratamento ideal ou que leve a resposta PASI100 em todos os pacientes. Embora os medicamentos biológicos sejam mais seguros e eficazes que os tratamentos tradicionais, o acesso é limitado pelo custo. Outrossim, o manejo das formas leves e localizadas da doença permanece um desafio terapêutico, mas o cenário é promissor, diante do arsenal em pesquisa (Tabela 35.1).

CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2020
ALGORITMO DE TRATAMENTO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Tabela 35.1. Novos medicamentos ou em desenvolvimento para psoríase.

FÁRMACO	MECANISMO	FASE
Bimekizumabe	Anti-IL17A/F	2b ⁸¹³
Mirikizumabe	Anti-IL23 (p19)	2 ⁸¹³
BMS-986165	Inibidor de tirosinoquinase	3 (em andamento) ⁸¹³
Piclidenoson (CF101)	Inibidor do receptor de adenosina associado a proteínas A3	3 (em andamento) ⁸¹⁴
Remtolumab (ABT-122)	Anti TNFα/IL-17 ^a	2 ⁸¹⁴
M1095 (ALX-0761)	IL-17A/F	2b ⁸¹⁴
AN2728	Inibidor de PDE4	2 ⁸¹⁴
CT327	Inibidor de tropomiosina quinase A	2 ⁸¹⁴
AZD0284	Agonista inverso do receptor retinóide	2 ⁸¹⁴
SRT2104	Ativa sirtuína	2 ⁸¹⁴
CF101	Agonista do receptor adenosina A3	2 ⁸¹⁴
Namilumabe	Anti-GMCSF	2 ⁸¹⁴
Ponesimode	Agonista seletivo do receptor esfingosina-1-Fosfato	2
Ruxolitinibe	Anti JAK1/JAK2	2 ⁸¹⁴
Baricitinibe	Anti JAK1/JAK2	2 ⁸¹⁴
Lestaurtinibe	Anti JAK2/FLT3	2 ⁸¹⁴
ASP015K	Anti JAK3	2 ⁸¹⁴
GSK2586184	Anti JAK1	2 ⁸¹⁴
INCB0391110	Anti JAK1	2 ⁸¹⁴
MOL4239	Inibidor de STAT3	2 ⁸¹⁴
KD025	Inibidor de STAT3	2 ⁸¹⁴
RWJ445380	Inibidor de catepsina S	2 ⁸¹⁴
BCX4208	Inibidor de fosforilase de nucleosídeos de purina (PNP)	2 ⁸¹⁴
IM08400	Inibidor de receptor Toll like 7,8 e 9	2 ⁸¹⁴
DROGAS DISPONÍVEIS PARA PSORÍASE FORA DO BRASIL		
Ilumya™ (Tildraquizumabe)	Anti IL-23 (P19)	
Kyntheum™ (Brodalumabe)	Anti IL17-RA	
Otezla® (Apremilast)	Anti PDE4	
Fumaderm®	Éster de ácido fumárico	

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conselho Federal de Medicina [Internet]. Brasília: CFM; 2020 [acessado em 23 Jul 2020]. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/diretrizes/100_diretrizes/Texto_Introdutorio.pdf>.
2. Marques JBV, Freitas D. Método DELPHI: caracterização e potencialidades na pesquisa em Educação. *Pro-Posições*. 2018;29:389-415.
3. Paul C, Gourraud PA, Bronsard V, Prey S, Puzenat E, Aractingi S, *et al*. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:2-9.
4. Naldi L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:67-72.
5. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, Gourraud P-A, Aractingi S, Bagot M, *et al*. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:10-16.
6. Spuls PI, Lecluse LL, Poulsen ML, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. *J Invest Dermatol*. 2010;130:933-943.
7. Schafer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol*. 2010;20:62-67.
8. van de Kerkhof PC. On the limitations of the psoriasis area and severity index (PASI). *Br J Dermatol*. 1992;126:205.
9. Cosmetic Ingredient Review Expert panel. Amended final report on the safety assessment of ethyl methacrylate. *Int J Toxicol*. 2002;21:63-79.
10. Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, Menter A, Krueger GG. A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:859-866.
11. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:210-216.
12. Silva MFP, Fortes MRP, Miot LDB, Marques SA. Psoriasis: correlation between severity index (PASI) and quality of life index (DLQI) in patients assessed before and after systemic treatment. *An Bras Dermatol*. 2013;88:760-763.
13. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005;152:861-867.
14. Walsh JA, McFadden M, Woodcock J, Clegg DO, Helliwell P, Dommasch E, *et al*. Product of the Physician Global Assessment and body surface area: a simple static measure of psoriasis severity in a longitudinal cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:931-937.
15. Gottlieb AB, Merola JF, Chen R, Levi E, Duffin KC. Assessing clinical response and defining minimal disease activity in plaque psoriasis with the Physician Global Assessment and body surface area (PGA x BSA) composite tool: an analysis of apremilast phase 3 ESTEEM data. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:1178-1180.
16. Merola JF, Amato DA, See K, Burge R, Mallinckrodt C, Ojeh CK, *et al*. Evaluation of sPGA x BSA as an outcome measure and treatment target for clinical practice. *J Invest Dermatol*. 2018;138:1955-1961.
17. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:333-337.
18. Bozek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26:851-856.
19. Helliwell PS, Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke W-H, Xu XL, Xu S, *et al*. Composite measures of disease activity in psoriatic arthritis: comparative instrument performance based on the efficacy of guselkumab in an interventional phase 2 trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019. doi: 10.1002/acr.24046.
20. Scarpa R, Caso F. Spondyloarthritis: which composite measures to use in psoriatic arthritis? *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:125-126.

21. Helliwell PS, Fitzgerald O, Strand CV, Mease PJ. Composite measures in psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2009 annual meeting. *J Rheumatol.* 2011;38:540-545.
22. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC, *et al.* The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:123-129.
23. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:206-212.
24. Thaçi D, Daiber W, Boehncke WH, Kaufmann R. Calcipotriol solution for the treatment of scalp psoriasis: evaluation of efficacy, safety and acceptance in 3,396 patients. *Dermatology.* 2001;203:153-156.
25. Pacheco AR. Skin feeling: sentindo a psoríase. São Paulo: Planmark; 2016.
26. Augustin M, Langenbruch AK, Gutknecht M, Radtke MA, Blome C. Quality of life measures for dermatology: definition, evaluation, and interpretation. *Curr Dermatol Rep.* 2012;1:148-159.
27. Fleck MPDA, Leal OF, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, *et al.* Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). *Braz J Psychiatry.* 1999;21:19-28.
28. Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *Jama.* 1994;272:619-626.
29. Martins GA, Arruda L, Mugnaini ASB. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. *An Bras Dermatol.* 2004;79:521-535.
30. Carr AJ, Higginson IJ. Are quality of life measures patient centered? *BMJ.* 2001;322:1357-1360.
31. Fitzpatrick R, Fletcher A, Gore S, Jones D, Spiegelhalter D, Cox D. Quality of life measures in health care. I: applications and issues in assessment. *BMJ.* 1992;305:1074-1077.
32. Ware JE Jr., Kosinski MA, Gandek B. SF 36 health survey: manual and interpretation guide. Lincoln: QualityMetric; 2002.
33. Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2726-2739.
34. Wiebe S, Guyatt G, Weaver B, Matijevic S, Sidwell C. Comparative responsiveness of generic and specific quality-of-life instruments. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:52-60.
35. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a Língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36. *Rev Bras Reumatol.* 1999;39:143-150.
36. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, *et al.* Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ.* 1992;305:160-164.
37. Group TW. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med.* 1998;46:1569-1585.
38. Basra MKA, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994–2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol.* 2008;159:997-1035.
39. Finlay AY, Kelly SE. Psoriasis - an index of disability. *Clin Exp Dermatol.* 1987;12:8-11.
40. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol.* 1996;107:707-713.
41. Finlay AY, Khan GK, Luscombe DK, Salek MS. Validation of sickness impact profile and psoriasis disability index in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1990;123:751-756.
42. McHenry PM, Doherty VR. Psoriasis: an audit of patients’ views on the disease and its treatment. *Br J Dermatol.* 1992;127:13-17.
43. Badia X, Mascaró JM, Lozano R. Measuring health-related quality of life in patients with mild to moderate eczema and psoriasis: clinical validity, reliability and sensitivity to change of DLQI. *Br J Dermatol.* 1999;141:698-702.
44. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical disease. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:401-407.
45. Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case control study. *Arch Dermatol.* 1999;135:1479-1484.
46. Ginsburg IH. Psychological and psychophysiological aspects of psoriasis. *Dermatol Clin.* 1996;13:793-804.

47. Gupta MA, Gupta AK. The psoriasis life stress inventory: a preliminary index of psoriasis-related stress. *Acta Derm Venereol.* 1995;75:240-243.
48. Wahl A, Loge JH, Wiklund I, Hanestad BR. The burden of psoriasis: a study concerning health-related quality of life among Norwegian adult patients with psoriasis compared with general population norms. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:803-808.
49. Anderson RT, Rajagopalan R. Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:41-50.
50. World Health Organization [Internet]. Global report on psoriasis. Genebra [Acessado em 24 jun 2020]. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417>>.
51. Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K, Davidsson S, Molin L, Mork C, *et al.* Quality of Life in 6497 Nordic patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2002;146:1006-1016.
52. Rapp SR, Cottrell CA, Leary MR. Social coping strategies associated with quality of life decrements among psoriasis patients. *Br J Dermatol.* 2001;145:610-616.
53. Obradors M, Blanch C, Comellas M, Figueras M, Lizan L. Health-related quality of life in patients with psoriasis: a systematic review of the European literature. *Qual Life Res.* 2016;25:2739-2754.
54. Kurizky PS, Martins GA, Carneiro JN, Gomes CM, Mota L. Evaluation of the occurrence of sexual dysfunction and general quality of life in female patients with psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2018;93:801-806.
55. Bronsard V, Paul C, Prey S, Puzenat E, Gourraud P-A, Aractingi S, *et al.* What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:17-22.
56. Strober BE, van der Walt JM, Armstrong AW, Bourcier M, Carvalho A, Chouela E, *et al.* Clinical goals and barriers to effective psoriasis care. *Dermatol Ther.* 2019;9:5-18.
57. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36:21-28.
58. Souza CS, Castro CCS, Carneiro FRO, Pinto JMN, Fabricio LHZ, Azulay-Abulafia L, *et al.* Metabolic syndrome and psoriatic arthritis among patients with psoriasis vulgaris: quality of life and prevalence. *J Dermatol.* 2019;46:3-10.
59. Kim HN, Han K, Song SW, Lee JH. Hypertension and risk of psoriasis incidence: an 11-year nationwide population-based cohort study. *PLoS One.* 2018;13:e0202854.
60. Queiro R, Lorenzo A, Tejón P, Pardo E, Coto P. Hypertension is associated with increased age at the onset of psoriasis and a higher body mass index in psoriatic disease. *Clin Rheumatol.* 2019;38:2063-2068.
61. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2012;2:e54.
62. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, *et al.* Circulating levels of adiponectin, oxidized LDL and C-reactive protein in Portuguese patients with psoriasis vulgaris, according to body mass index, severity and duration of the disease. *J Dermatol Sci.* 2009;55:202-204.
63. Miao C, Li J, Li Y, Zhang X. Obesity and dyslipidemia in patients with psoriasis: a case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e16323.
64. Sondermann W, Djeudeu Deudjuj DA, Körber A, Slomiany U, Brinker TJ, Erbel R, *et al.* Psoriasis, cardiovascular risk factors and metabolic disorders: sex-specific findings of a population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;34:779-786.
65. Mamizadeh M, Tardeh Z, Azami M. The association between psoriasis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13:1405-1412.
66. Armstrong AW, Guerin A, Sundaram M, Wu EQ, Faust ES, Ionescu-Iltu R, *et al.* Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:968-77.e2.
67. Gyldenlove M, Storgaard H, Holst JJ, Vilsboll T, Knop FK, Skov L. Patients with psoriasis are insulin resistant. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:599-605.

68. Lee JH, Han JH, Han KD, Park YM, Lee JY, Park YG, *et al.* Psoriasis risk in patients with diabetic retinopathy: a nationwide population-based study. *Sci Rep.* 2018;8:9086.
69. Hajiebrahimi M, Linder M, Hagg D, Berglind IA, McElligott S, Valgardsson VS, *et al.* Young patients with risk factors prevalent in the elderly - differences in comorbidity depending on severity of psoriasis: a nationwide cross-sectional study in Swedish health registers. *Clin Epidemiol.* 2018;10:705-715.
70. Fernández-Armenteros JM, Gómez-Arbonés X, Buti-Soler M, Betriu-Bars A, Sanmartín-Novell V, Ortega-Bravo M, *et al.* Psoriasis, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. A population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:128-135.
71. Garshick MS, Vaidean G, Nikain CA, Chen Y, Smilowitz NR, Berger JS. Sex differences in the prevalence of vascular disease and risk factors in young hospitalized patients with psoriasis. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5:251-255.
72. Blegvad C, Andersen A-MN, Adam A, Zachariae C, Skov L. Psoriasis as a predictor of cardiometabolic comorbidity in women: a study based on the Danish National Birth Cohort. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:274-278.
73. Lim DS, Bewley A, Oon HH. Psychological profile of patients with psoriasis. *Ann Acad Med Singap.* 2018;47:516-522.
74. Gordon KB, Armstrong AW, Han C, Foley P, Song M, Wasfi Y, *et al.* Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the Phase 3 VOYAGE 2 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1940-1949.
75. Jin W, Zhang S, Duan Y. Depression symptoms predict worse clinical response to etanercept treatment in psoriasis patients. *Dermatology.* 2019;235:55-64.
76. González-Parra S, Daudén E. Psoriasis and depression: the role of inflammation. *Acta Dermosifiliogr.* 2019;110:12-19.
77. Min C, Kim M, Oh DJ, Choi HG. Bidirectional association between psoriasis and depression: two longitudinal follow-up studies using a national sample cohort. *J Affect Disord.* 2020;262:126-132.
78. Parisi R, Webb RT, Kleyn CE, Carr MJ, Kapur N, Griffiths CEM, *et al.* Psychiatric morbidity and suicidal behaviour in psoriasis: a primary care cohort study. *Br J Dermatol.* 2019;180:108-115.
79. Liang SE, Cohen JM, Ho RS. Psoriasis and suicidality: a review of the literature. *Dermatol Ther.* 2019;32:e12771.
80. Kwon CW, Fried RG, Nousari Y, Ritchlin C, Tausk F. Psoriasis: psychosomatic, somatopsychic, or both? *Clin Dermatol.* 2018;36:698-703.
81. Tribó MJ, Turroja M, Castaño-Vinyals G, Bulbena A, Ros E, García-Martínez P, *et al.* Patients with moderate to severe psoriasis associate with higher risk of depression and anxiety symptoms: results of a multivariate study of 300 Spanish individuals with psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:417-422.
82. Martínez-Ortega JM, Noguera P, Muñoz-Negro JE, Gutiérrez-Rojas L, González-Domenech P, Gurpegui M. Quality of life, anxiety and depressive symptoms in patients with psoriasis: a case-control study. *J Psychosom Res.* 2019;124:109780.
83. Tian Z, Huang Y, Yue T, Zhou J, Tao L, Han L, *et al.* A Chinese cross-sectional study on depression and anxiety symptoms in patients with psoriasis vulgaris. *Psychol Health Med.* 2019;24:269-280.
84. Capo A, Affaitati G, Giamberardino MA, Amerio P. Psoriasis and migraine. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:57-61.
85. Min C, Lim H, Lim JS, Sim S, Choi HG. Increased risk of migraine in patients with psoriasis: a longitudinal follow up study using a national sample cohort. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e15370.
86. Islam MM, Poly TN, Yang HC, Wu CC, Li YC. Increase risk of multiple sclerosis in patients with psoriasis disease: an evidence of observational studies. *Neuroepidemiology.* 2019;52:152-160.
87. Marrie RA, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Leung S, Fisk JD. Increased incidence and prevalence of psoriasis in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;13:81-86.
88. Liu CY, Tung TH, Lee CY, Chang KH, Wang SH, Chi CC. Association of multiple sclerosis with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20:201-208.
89. Silfvast-Kaiser AS, Homan KB, Mansouri B. A narrative review of psoriasis and multiple sclerosis: links and risks. *Psoriasis (Auckl).* 2019;9:81-90.

90. Arnone M, Takahashi MDF, Carvalho AVE, Bernardo WM, Bressan AL, Ramos AMC, *et al.* Diretrizes diagnósticas e terapêuticas da psoríase em placas - Sociedade Brasileira de Dermatologia. *An Bras Dermatol.* 2019;94:S76-S107.
91. Dhana A, Yen H, Yen H, Cho E. All-cause and cause-specific mortality in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1332-1343.
92. Wang J, Ke R, Shi W, Yan X, Wang Q, Zhang Q, *et al.* Association between psoriasis and asthma risk: a meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39:103-109.
93. Östling J, van Geest M, Schofield JPR, Jevnikar Z, Wilson S, Ward J, *et al.* IL-17-high asthma with features of a psoriasis immunophenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:1198-1213.
94. Li X, Kong L, Li F, Chen C, Xu R, Wang H, *et al.* Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0145221.
95. Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2016;27:316-321.
96. Papadavid E, Dalamaga M, Vlami K, Koumaki D, Gyftopoulos S, Christodoulatos GS, *et al.* Psoriasis is associated with risk of obstructive sleep apnea independently from metabolic parameters na other comorbidities: a large hospital-based case-control study. *Sleep Breath.* 2017;21:949-958.
97. Egeberg A, Khalid U, Gislason GH, Mallbris L, Skov L, Hansen PR. Psoriasis and sleep apnea: a danish nationwide cohort study. *J Clin Sleep Med.* 2016;12:663-671.
98. Gabryelska A, Białasiewicz P. Is autonomic activation a middleman between obstructive sleep apnea syndrome and psoriasis? *J Clin Sleep Med.* 2018;14:1087-1088.
99. Gupta MA, Gupta AK. Psoriasis is associated with a higher prevalence of obstructive sleep apnea and restless legs syndrome: a possible indication of autonomic activation in psoriasis. *J Clin Sleep Med.* 2018;14:1085.
100. Ungprasert P, Raksasuk S. Psoriasis and risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2018;50:1277-1283.
101. Visconti L, Leonardi G, Buemi M, Santoro D, Cernaro V, Ricciardi CA, *et al.* Kidney disease and psoriasis: novel evidences beyond old concepts. *Clin Rheumatol.* 2016;35:297-302.
102. Maghfour J, Elliott E, Gill F, Stumpf B, Murina A. Effect of biologic drugs on renal function in psoriasis patients with chronic kidney disease. *J Am Acad Dermatol.* 2019;82:1249-1251.
103. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol.* 2005;141:1537-1541.
104. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, *et al.* Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:534-542.
105. Lebowitz M. Psoriasis. *Lancet.* 2003;361:1197-1204.
106. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:205-212.
107. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *Int J Dermatol.* 2017;56:e167-e168.
108. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133:377-385.
109. Dika E, Bardazzi F, Balestri R, Maibach HI. Environmental factors and psoriasis. *Curr Probl Dermatol.* 2007;35:118-135.
110. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
111. Huerta C, Rivero E, Rodríguez LAG. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol.* 2007;143:1559-1565.
112. Kumar S, Han J, Li T, Qureshi AA. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1293-1298.
113. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:159-165.

114. Ahronowitz I, Fox LP. Severe drug-induced dermatoses. *Semin Cutan Med Surg.* 2014;33:49-58.
115. Reveille JD, Conant MA, Duvic M. Human immunodeficiency virus associated psoriasis, psoriatic arthritis, and Reiter's syndrome: a disease continuum? *Arthritis Rheum.* 1990;33:1574-1578.
116. Schön MP, Boehncke W-H. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2005;352:1899-1912.
117. Diani M, Cozzi C, Altomare G. Heinrich Koebner and his phenomenon. *JAMA Dermatol.* 2016;152:919.
118. Camargo CMS, Brotas AM, Ramos-e-Silva M, Carneiro S. Isomorphic phenomenon of Koebner: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31:741-749.
119. Meier M, Sheth PB. Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl Dermatol.* 2009;38:1-20.
120. Bernhard JD. Auspitz sign is not sensitive or specific for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22:1079-1081.
121. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:510-518.
122. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000; 143:969-973.
123. Amatya B, Wennersten G, Nordlind K. Patients' perspective of pruritus in chronic plaque psoriasis: a questionnaire-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22:822-826.
124. Errichetti E, Stinco G. Clinical and dermoscopic response predictors in psoriatic patients undergoing narrowband ultraviolet B phototherapy: results from a prospective study. *Int J Dermatol.* 2018; 57:681-686.
125. Lallas A, Kyrgidis A, Tzellos TG, Apalla Z, Karakryiou E, Karatolias A, *et al.* Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol.* 2012;166:1198-1205.
126. Lallas A, Argenziano G, Zalaudek I, Apalla Z, Ardigo M, Chellini P, *et al.* Dermoscopic hemorrhagic dots: an early predictor of response of psoriasis to biologic agents. *Dermatol Pract Concept.* 2016;6:7-12.
127. Vázquez-López F, Manjón-Haces JA, Maldonado-Seral C, Raya-Aguado C, Pérez-Oliva N, Marghoob AA. Dermoscopic features of plaque psoriasis and lichen planus: new observations. *Dermatology.* 2003;207:151-156.
128. Golińska J, Sar-Pomian M, Rudnicka L. Dermoscopic features of psoriasis of the skin, scalp and nails – a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:648-660.
129. Boehncke W, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386:983-994.
130. Ferrel C, Pinna AL, Pilloni L, Tomasini CF, Rongioletti F. Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153:173-184.
131. Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD. Overview of psoriasis. *Dermatol Ther.* 2004;17:341-349.
132. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48:28-34.
133. Ranza R, Carneiro S, Qureshi AA, Martins G, Rodrigues JJ, Romiti R, *et al.* Prevalence of psoriatic arthritis in a large cohort of Brazilian patients with psoriasis. *J Rheumatol.* 2015;42:829-834.
134. Verhoeven F, Prati C, Demougeot C, Wendling D. Cardiovascular risk in psoriatic arthritis, a narrative review. *Joint Bone Spine.* 2020;S1297-319X(20) 30004-X.
135. Scarpa R, Cosentini E, Manguso F, Oriente A, Peluso R, Atteno M, *et al.* Clinical and genetic aspects of psoriatic arthritis "sine psoriasis". *J Rheumatol.* 2003;30:2638-2640.
136. Alinagui F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, *et al.* Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:251-265.e19.
137. Ogdie A, Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41:545-568.
138. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, *et al.* Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2665-2673.
139. Tom BD, Chandran V, Farewell VT, Rosen CF, Gladman DD. Validation of the Toronto Psoriatic Arthritis Screen Version 2 (ToPAS 2). *J Rheumatol.* 2015;42:841-846.
140. Mishra S, Kancharla H, Dogra S, Sharma A. Comparison of four validated psoriatic arthritis screening tools in diagnosing psoriatic arthritis in patients with psoriasis (COMPAQ Study). *Br J Dermatol.* 2017;176:765-770.

141. You HS, Kim GW, Cho HH, Kim WJ, Mun JH, Song M, *et al.* Screening for psoriatic arthritis in Korean psoriasis patients using the psoriatic arthritis screening evaluation questionnaire. *Ann Dermatol.* 2015;27:265-268.
142. Karreman MC, Weel AEAM, van der Ven M, Vis M, Tchetverikov I, Nijsten TEC, *et al.* Performance of screening tools for psoriatic arthritis: a cross-sectional study in primary care. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:597-602.
143. Coates LC, Savage LJ, Chinoy H, Laws PM, Lovell CR, Korendowych E, *et al.* Assessment of two tools to identify psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1530-1534.
144. Costa ZC, Goldenstein-Schainberg C, Carneiro S, Romiti R, Barros TBM, Martins G, *et al.* Semantic and psychometric validation of the Brazilian Portuguese version (PASE-P) of the Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation questionnaire. *PLoS One.* 2018;13:e0205486.
145. Mazzotti NG, Palominos PE, Bredemeier M, Kohem CL, Cestari TF. Cross-cultural validation and psychometric properties of the Brazilian Portuguese version of the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST-bp). *Arch Dermatol Res.* 2020;312:197-206.
146. Coates LC, Gossec L, Ramiro S, Mease P, van der Heijde D, Smolen JS, *et al.* New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:1251-1253.
147. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, Wit M, Cutolo M, Dougados M, *et al.* European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:499-510.
148. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, *et al.* Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:5-32.
149. Carneiro S, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Ranza R, Gonçalves CR, Keisermann M, *et al.* Recomendações sobre o diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica 2012. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53:226-241.
150. Mourad A, Gniadecki R. Treatment of dactylitis and enthesitis in psoriatic arthritis with biologic agents: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2020;47:59-65.
151. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, *et al.* Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1387-94.
152. Mason J, Manson AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2002;146:351-364.
153. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2015;5:1-18.
154. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2008;26:380-386.
155. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de psoríase 2012: guias de avaliação e tratamento. 2a ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2012.
156. Navrotski BRF, Nihi FM, Camilleri MJ, Cerci FB. Wet wrap dressings as a rescue therapy option for erythrodermic psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2018;93:598-600.
157. Pan M, Heinecke G, Bernardo S, Tsui C, Levitt J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermatol Online J.* 2013;19:20392.
158. Sasaki Y, Tadaki T, Tagami H. The effects of topical application of urea cream on the function of pathological stratum corneum. *Acta Dermatol Kyoto.* 1989;84:581-586.
159. Torsekar R, Gautam MM. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8:235-245.
160. Tiplica G, Salavastru CM. Mometasonefuroate 0.1% and salicylic acid 5% vs. mometasonefuroate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:905-912.
161. Cordoro KM. Topical therapy for the management of childhood psoriasis: part I. *Skin Therapy Lett.* 2008;13:1-3.
162. 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 with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:643-659.

163. Witman PM. Topical therapies for localized psoriasis. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:943-949.
164. Taylor JR, Halprin KM. Percutaneous absorption of salicylic acid. *Arch Dermatol.* 1975;111:740-743.
165. Childhood psoriasis: often favorable outcome. *Prescrire Int.* 2009;18:275.
166. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol.* 1999;38:16-24.
167. Payne J, Habet KA, Pona A, Feldman SR. A review of topical corticosteroid foams. *J Drugs Dermatol.* 2019;18:756-770.
168. Xia L, Li R, Wang Y, Lin Z, Zheng J, Li X, *et al.* Efficacy, safety, and cost-effectiveness of all-trans retinoic acid/Clobetasol Propionate Compound Ointment in the treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris: a randomized, single-blind, multicenter clinical trial. *Dermatol Ther.* 2018;31:e12632.
169. Gold LFS, Kircik LH, Pariser DM. Understanding topical therapies for psoriasis. *Cutis.* 2019;103:S8-S12.
170. Wollina U, Tirant M, Vojvodic A, Lotti T. Treatment of psoriasis: novel approaches to topical delivery. *J Med Sci.* 2019;7:3018-3025.
171. Marsland AM, Griffiths CE. The macrolide immunosuppressants in dermatology: mechanisms of action. *Eur J Dermatol.* 2002;12:618-622.
172. Malecic N, Young H. Tacrolimus for the management of psoriasis: clinical utility and place in therapy. *Psoriasis (Auckl).* 2016;6:153-163.
173. Wang C, Lin A. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2014;18:8-14.
174. Tauscher AE, Fleischer AB Jr., Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg.* 2002;6:561-570.
175. Romiti R. Compendio de psoríase: tratamentos tópicos. 2a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
176. Moustafa GA, Xanthopoulou E, Riza E, Linos A. Skin disease after occupational dermal exposure to coal tar: a review of the scientific literature. *Int J Dermatol.* 2015;54:868-879.
177. Carneiro S, Ramos-e-Silva M. Fundamentos de psoríase: tratamento tópico. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018.
178. Holstein J, Fehrenbacher B, Brück J, Müller-Hermelink E, Schäfer I, Carevic M, *et al.* Anthralin modulates the expression pattern of cytokeratins and antimicrobial peptides by psoriatic keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2017;87:236-245.
179. Alsubeeh AN, Alsharaf AA, Ahamed SS, Alajlan A. Treatment adherence among patients with five dermatological diseases and four treatment types - a cross-sectional study. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:2029-2038.
180. Elmets CA, Lim HW, Stoff B, Connor C, Cordoro KM, Lebwohl M, *et al.* Joint American Academy of Dermatology - National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:775-804.
181. Amatore F, Villani A-P, Tauber M, Viguier M, Guillot B, Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology. French guideline on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:464-483.
182. Stern RS, PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:553-562.
183. Stern RS, PUVA Follow Up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:755-761.
184. Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2002;147:973-978.
185. Almutawa F, Alnomair N, Wang Y, Hamzavi I, Lim HW. Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14:87-109.
186. Väkevä L, Niemelä S, Lauha M, Pasternack R, Hannuksela-Svahn A, Hjerpe A, *et al.* Narrowband ultraviolet B phototherapy improves quality of life of psoriasis and atopic dermatitis patients up to 3 months: results from an observational multicenter study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019;35:332-338.
187. Crall CS, Rork JF, Delano S, Huang JT. Phototherapy in children: considerations and indications. *Clin Dermatol.* 2016;34:633-639.

188. Ortiz-Salvador JM, Ferrer DS, Saneleuterio-Temporal M, Martínez AMV, Ferriols AP, Corell JJV, *et al.* Photocarcinogenic risk associated with narrowband UV-B phototherapy: an epidemiologic study in a tertiary care hospital. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109:340-345.
189. Foerster J, Dawe R. Phototherapy achieves significant cost savings by the delay of drug-based treatment in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019;36:90-96.
190. Nakamura M, Koo J. Safety considerations with combination therapies for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19:489-498.
191. Bagel J, Gold LS. Combining topical psoriasis treatment to enhance systemic and phototherapy: a review of the literature. *J Drugs Dermatol.* 2017;16:1209-1222.
192. Bagel J. Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2011;10:366-371.
193. Wolf P, Hofer A, Weger W, Posch-Fabian T, Gruber-Wackernagel A, Legat FJ. 311 nm ultraviolet B-accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27:186-189.
194. Wolf P, Weger W, Legat FJ, Posch-Fabian T, Gruber-Wackernagel A, Inzinger M, *et al.* Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol.* 2012;166:147-153.
195. Jeffes EWB III, McCullough JL, Pittelkow MR, McCormick A, Almanzor J, Liu G, *et al.* Methotrexate therapy of psoriasis. Differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate. *J Invest Dermatol.* 1995;104:183-188.
196. Callen JP, Kulp-Shorten CL, Wolverton SE. Methotrexate. In: Wolverton SE, editor. *Comprehensive dermatologic drug therapy.* Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 147-164.
197. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:478-485.
198. Nunley RJ, Wolverton S, Darst M. Systemic drugs. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology.* New York: Mosby Elsevier; 2008. p.2005-2020.
199. Reich K, Reich JLK, Falk TM, Blodorn-Schlicht N, Mrowietz U, von Kiedrowski R, *et al.* Clinical response of psoriasis to subcutaneous methotrexate correlates with inhibition of cutaneous T helper 1 and 17 inflammatory pathways. *Br J Dermatol.* 2019; 181:859-861.
200. Hollywood A, O'Keefe C, Boggs J, Feighery C, Collins S. The utility of subcutaneous methotrexate for chronic plaque psoriasis in a real-world setting. *Br J Dermatol.* 2020;182:1290-1291.
201. Grim J, Chládek J, Martínková J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in non-neoplastic disease. *Clin Pharm.* 2003;42:139-151.
202. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, *et al.* Methotrexate an old drug with new tricks. *Int J Mol Sci.* 2019;20:5023.
203. Heydenael VMR, Spuls PI, Opmeer BC, Borgie CAJM, Reitsma JB, Goldschmidt WFM, *et al.* Methotrexate versus cyclosporin in moderate-to-severe chronic plaques psoriasis. *N Eng J Med.* 2003;349:658-665.
204. Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158:116-121.
205. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsman-Theis D, Ghoreschi K, *et al.* An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:528-537.
206. Tournier A, Khemis A, Maccari F, Reguiat Z, Bégon E, Fougousse AC, *et al.* Methotrexate efficacy and tolerance in plaque psoriasis. A prospective real-life multicentre study in France. *Ann Dermatol Venerol.* 2019;146:106-114.
207. Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, *et al.* Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:1011-1018.

208. 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). *Br J Dermatol.* 2008;158:558-566.
209. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, van Hoogstraten H, *et al.* Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165:1109-1117.
210. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, Papp KA, Klekotka P, Creamer K, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167:649-657.
211. Klareskog L, van der Heijde D, Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, *et al.* Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind-randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:675-681.
212. Kalb EK, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 national consensus conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:824-837.
213. Pradhan S, Sirka CS, Rout AN, Dash G, Sahu K. Acute methotrexate toxicity due to overdosing in psoriasis: a series of seven cases. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10:64-68.
214. Ortiz Z, Moher D, Shea BJ, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells G. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. In: *The Cochrane Library.* Oxford: Update software; 2006. Issue 1.
215. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, *et al.* Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013:CD000951.
216. Affleck A, Goudie A, Smith R. Fatal, incidental, idiopathic pulmonary fibrosis in a patient receiving long-term low-dose methotrexate for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44:591-592.
217. Fragoulis GE, Conway R, Nikiphorou E. Methotrexate and interstitial lung disease: controversies and questions. A narrative review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:1900-1906.
218. Kearns DG, Chat VS, Zang PD, Han G, Wu JJ. Review of treatments for generalized pustular psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2020;1-3. doi: 10.1080/09546634.2019.1682502.
219. Duarte AA, Carneiro GP, Murari CM, Jesus LCB. Nail psoriasis treated with intralesional methotrexate infiltration. *An Bras Dermatol.* 2019;94:491-492.
220. Gossec L, Coates LC, Wit M, Kavanaugh A, Ramiro S, Mease PJ, *et al.* Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:743-750.
221. Saporito FC, Menter A. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:301-309.
222. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: which therapy for which patient. Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:27-40.
223. Raaby L, Zachariae C, Østensen M, Heickendorff L, Thielens P, Grønbæk H, *et al.* Methotrexate use and monitoring in patients with psoriasis: a consensus report based on a danish expert meeting. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:426-432.
224. Bogas M, Machado P, Mourão AF, Costa L, Santos MJ, Fonseca JE, *et al.* Methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: management in clinical remission, common infection and tuberculosis. Results from a systematic literature review. *Clin Rheumatol.* 2010;29:629-635.
225. MacDonald A, Burden AD. Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. *Br J Dermatol.* 2005;152:405-408.
226. Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Kirby B, *et al.* British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. *Br J Dermatol.* 2016;175:23-44.
227. Cardoso AC, Figueiredo-Mendes C, Carvalho-Filho RJ. Elastografia hepática transitória. São Paulo: Paulo: SBH; 2020.
228. Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, Kroshinsky D, Paller AS, Armstrong AW, *et al.* Joint American Academy of Dermatology - National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:161-201. Erratum in: *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:574.

229. Larsen FG, Steinkjer B, Jakobsen P, Hjorter A, Brockhoff PB, Nielsen-Kudsk F. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol.* 2000;143:1164-1169.
230. Martins GA, Gonçalves HS, Ramos AMC. Acitretina. In: Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012: guias de avaliação e tratamento. 2a ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2012. Cap. 7, p. 75-82.
231. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Acitretin in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:759-771.
232. Stadler R, Muller R, Detmar M, Orfanos CE. Retinoids and keratinocyte differentiation in vitro. *Dermatologica.* 1987;175:45-55.
233. Bastien J, Rochette-Egly C. Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes. *Gene.* 2004;328:1-16.
234. Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, *et al.* Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science.* 2007;317:256-260.
235. Young HS, Summers AM, Read IR, Fairhurst DA, Plant DJ, Campalani E, *et al.* Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:453-459.
236. Bauer R, Schutz R, Orfanos CE. Impaired motility and random migration of vital polymorphonuclears in vitro after therapy with oral aromatic retinoid in psoriasis. *Int J Dermatol.* 1984;23:72-77.
237. Tu J, Yin Z, Guo J, He F, Long F, Yin Z. Acitretin inhibits IL-17A-induced IL-36 expression in keratinocytes by down-regulating IκBζ. *Int Immunopharmacol.* 2020;79:106045.
238. Arechald A, Saurat JH. Management of psoriasis the position of the retinoid drugs. *BioDrugs.* 2000;13:327-333.
239. Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18:655-662.
240. Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, Ohkawara A, Ohno Y, *et al.* Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. *J Dermatol.* 1999;26:141-149.
241. Sbidian E, Maza A, Montaudié H, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, *et al.* Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:28-33.
242. Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Bebo BF Jr., *et al.* Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:279-288.
243. Tosti A, Ricotti C, Romanelli P, Cameli N, Piraccini BM. Evaluation of the efficacy of acitretin therapy for nail psoriasis. *Arch Dermatol.* 2009;145:269-271.
244. Subedi S, Yu Q, Chen Z, Shi Y. Management of pediatric psoriasis with acitretin: a review. *Dermatol Ther.* 2018;31:e12571.
245. Popadic S, Nikolic M. Pustular psoriasis in childhood and adolescence: a 20-year single-center experience. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:575-579.
246. Dogra S, Jain A, Kanwar AJ. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:e305-e311.
247. Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, Voorhees JJ. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:1088-1093.
248. Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, Armstrong R. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:591-594.
249. Iest J, Boer J. Combined treatment of psoriasis with acitretin and UVB phototherapy compared with acitretin alone and UVB alone. *Br J Dermatol.* 1989;120:665-670.
250. Tanew A, Guggenbichler A, Hönigsmann H, Geiger JM, Fritsch P. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison study. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:682-684.
251. Ozdemir M, Engin B, Baysal I, Mevlitoğlu I. A randomized comparison of acitretin narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:589-593.

252. Lee JH, Youn JI, Kim TY, Choi JH, Park CJ, Choe YB, *et al.* A multicenter, randomized, open-label pilot trial assessing the efficacy and safety of etanercept 50 mg twice weekly followed by etanercept 25 mg twice weekly, the combination of etanercept 25 mg twice weekly and acitretin, and acitretin alone in patients with moderate to severe psoriasis. *BMC Dermatol.* 2016;16:11.
253. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158:1345-1349.
254. Ingram JR, Anstey AV, Piguet V. Combination treatment with a tumour necrosis factor antagonist and an oral retinoid: efficacy in severe acral psoriasis? *Br J Dermatol.* 2012;167:949-951.
255. Heinecke GM, Lubber AB, Levitt JO, Lebwohl MG. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center. *J Drugs Dermatol.* 2013;12:1098-1102.
256. Gallo E, Llamas-Velasco M, Daudén E, García-Diez A. Refractory generalized pustular psoriasis responsive to a combination of adalimumab and acitretin. *Int J Dermatol.* 2013;52:1610-1611.
257. Cather JC, Crowley JJ. Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15:467-478.
258. Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, Robertson AD, Yamauchi PS. Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence based, best practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol.* 2015;151:432-438.
259. Ergun T, Seckin Gencosmanoglu D, Alpsoy E, Bulbul-Baskan E, Saricam MH, Salman A, *et al.* Efficacy, safety and drug survival of conventional agents in pediatric psoriasis: a multicenter, cohort study. *J Dermatol.* 2017;44:630-634.
260. Di Lernia V, Bonamonte D, Lasagni C, Belloni Fortina A, Cambiaghi S, Corazza M, *et al.* Effectiveness and safety of acitretin in children with plaque psoriasis: a multicenter retrospective analysis. *Pediatr Dermatol.* 2016;33:530-535.
261. Carretero G, Ribera M, Belinchón I, Carrascosa JM, Puig Ll, Ferrandiz C, *et al.* Guidelines for the use of acitretin in psoriasis. Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:598-616.
262. Zakhem GA, Motosko CC, Mu EW, Ho RS. Infertility and teratogenicity after paternal exposure to systemic dermatologic medications: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:957-969.
263. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ; BAD Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol.* 2010;162:952-963.
264. Lacour M, Mehta-Nikhar B, Atherton DJ, Harper JI. An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. *Br J Dermatol.* 1996;134:1023-1029.
265. Augey F, Renaudier P, Nicolas J-F. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey. *Eur J Dermatol.* 2006;16:669-673.
266. McNamara PJ, Jewell RC, Jensen BK, Brindley CJ. Food increases the bioavailability of acitretin. *J Clin Pharmacol.* 1988;28:1051-1055.
267. Guillonnet M, Jacqz-Aigrain E. Teratogenic effects of vitamin A and its derivatives. *Arch Pediatr.* 1997;4:867-874.
268. Brown SM, Aljefri K, Waas R, Hampton P. Systemic medications used in treatment of common dermatological conditions: safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and content in seminal fluid. *J Dermatolog Treat.* 2019;30:2-18.
269. Yiu ZZ, Warren RB, Mrowietz U, Griffiths CE. Safety of conventional systemic therapies for psoriasis on reproductive potential and outcomes. *J Dermatolog Treat.* 2015;26:329-334.
270. Colombo D, Egan CG. Bioavailability of Sandimmun® versus Sandimmun Neoral®: a meta-analysis of published studies. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23:1177-1183.
271. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin and FK506. *Immunol Today.* 1992; 13:136-142.
272. Haider AS, Lowes MA, Suarez-Farinas M, Zaba LC, Cardinale I, Khatcherian A, *et al.* Identification of cellular pathways of "type 1", Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J Immunol.* 2008;180:1913-1920.
273. Gottlieb AB, Grossman RM, Khandke L, Carter DM, Sehgal PB, Fu SM, *et al.* Studies of the effect of cyclosporine in psoriasis in vivo: combined effects on activated T lymphocytes and epidermal regenerative maturation. *J Invest Dermatol.* 1992;98:302-309.

274. Maza A, Montaudie H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, *et al.* Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:19-27.
275. Rosmarin DM, Lebwolh M, Elewski B, Gottlieb A. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation* Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:838-853.
276. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *JEADV.* 2018;32:1645-1651.
277. Bacigalupi RM, Boh E. Traditional systemic therapy I: methotrexate and cyclosporine. In: Weinberg JM, Lebwolh M, editors. *Advances in psoriasis: a multisystemic guide.* New York: Springer; 2014. p. 117-130.
278. Christophers E, Mrowietz U, Henneicke HH, Färber L, Welzel D. Cyclosporine in psoriasis: a multicenter dose-finding study in severe plaque psoriasis. The German Multicenter Study. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:86-90.
279. Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, Abeywickrama KH, Dubertret L. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1994;130:366-375. Colombo D, Cassano N, Altomare G, Giannetti A, Vena GA. Psoriasis relapse evaluation with week-end cyclosporine A treatment: results of a randomized, doubleblind, multicenter study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23:1143-1152.
280. Mahrle G, Schulze HJ, Farber L, Weidinger G, Steigleder GK. Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail, and joint involvement. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:78-88.
281. Bhutani T, Lee CS, Koo JYM. Cyclosporine. In: Wolvertson SE, editor. *Comprehensive dermatologic drug therapy.* 3rd ed. New York: Elsevier Saunders; 2013. p. 199-211.
282. Van de Kerkhof PCM. Classical systemic treatments. In: Sterry W, Sabat R, Philipp S, editors. *Psoriasis diagnosis and management.* Oxford: Wiley Blackwell; 2015. p. 184-196.
283. Melsheimer R, Geldhof A, Apaolaza I, Schaible T. Remicade® (infliximab): 20 years of contributions to science and medicine. *Biologics.* 2019;13:139-178.
284. Carvalho AVE, Bordin F. *Infliximabe.* In: Romiti R. *Compêndio de psoríase.* 2a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. p. 283-299.
285. Remicade®: infliximabe [Internet]. São Paulo: JANSSEN-CILAG Farmacêutica LTDA. Bula profissional. [Acessado em 5 fev 2020]. Disponível em: <<https://www.janssen.com>>.
286. Chaudari U, Romano P, Mulcahy L, Dooley L, Baker D, Gottlieb A. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque type psoriasis: a randomized trial. *Lancet.* 2001;357:1842-1847.
287. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Menter A, *et al.* Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005;152:954-960.
288. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, *et al.* Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD011535.
289. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:685-698.
290. Torii H, Nakano M, Yano T, Kondo K, Nakagawa H, SPREAD Study Group. Efficacy and safety of dose escalation of infliximab therapy in Japanese patients with psoriasis: results of the SPREAD study. *J Dermatol.* 2017;44:552-559.
291. Lin PT, Wang SH, Chi CC. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep.* 2018;8:16068.
292. Syversen SW, Goll GL, Jørgensen KK, Olsen IC, Sandanger Ø, Gehin JE, *et al.* Therapeutic drug monitoring of infliximab compared to standard clinical treatment with infliximab: study protocol for a randomized, controlled, open, parallel-group, phase IV study (the NOR-DRUM study). *Trials.* 2020;21:13.
293. Peleva E, Exton LS, Kelley K, Kleyn CE, Mason KJ, Smith CH. Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2018;178:103-113.
294. Havmose M, Thomsen SF. Development of paradoxical inflammatory disorders during treatment of psoriasis with TNF inhibitors: a review of published cases. *Int J Dermatol.* 2017;56:1087-1102.

295. Subedi S, Gong Y, Chen Y, Shi Y. Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: efficacy, loss of efficacy, and adverse events. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2491-2502.
296. 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 Venereol.* 2009;23:1-70. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:117-118.
297. Azulay-Abulafia L, Cursi IB. Etanercepte. In: Romiti R. *Compêndio de psoríase.* 2a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. p. 277-282.
298. Leonardi C, Strober B, Gottlieb AB, Elewski BE, Ortonne JP, van de Kerkhof P, *et al.* Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with psoriasis: an open-label study. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:928-937.
299. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, Rice KC, Trivedi M, Iles J, *et al.* Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:280-287.
300. Esposito M, Giunta A, Mazzotta A, Zangrilli A, Babino G, Bavetta M, *et al.* Efficacy and safety of subcutaneous anti-tumor necrosis factor-alpha agents, etanercept and adalimumab, in elderly patients affected by psoriasis and psoriatic arthritis: an observational long-term study. *Dermatology.* 2012;225:312-319.
301. Carrascosa JM, Belinchon I, de-la-Cueva P, Izu R, Luelmo J, Ruiz-Villaverde R. Expert recommendations on treating psoriasis in special circumstances. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:292-309.
302. Bagel J, Lynde C, Tyring S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:86-92.
303. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdell F, Mehli S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011;165:652-660.
304. van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, *et al.* Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol.* 2008;159:1177-1185.
305. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, Griffiths CE, Woolley JM, Lalla D, *et al.* Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol.* 2005;153:1192-1199.
306. Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:887-889.
307. Papp KA, Tyring 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;152:1304-1312.
308. 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;139:1627-1632.
309. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, *et al.* Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:2014-2022.
310. Roche H, Bouiller K, Puzenat E, Deveza E, Roche B, Pelletier F, *et al.* Efficacy and survival of biologic agents in psoriasis: a practical real-life 12-year experience in a French dermatology department. *J Dermatolog Treat.* 2019;30:540-544.
311. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, *et al.* Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2008;358:241-251.
312. Klufas DM, Wald JM, Strober BE. Treatment of moderate to severe pediatric psoriasis: a retrospective case series. *Pediatr Dermatol.* 2016;33:142-149.
313. Di Lernia V, Goldust M. An overview of the efficacy and safety of systemic treatments for psoriasis in the elderly. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18:897-903.
314. Pelletier AL, Nicaise-roland P. Adalimumab and pharmacokinetics: impact on the clinical prescription for inflammatory bowel disease. *World J Pharmacol.* 2016;5:44-50.
315. Menter A, Tyring 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;58:106-115.
316. Thaçi D, Ortonne J-P, Chimenti S, Ghislain PD, Arenberger P, Kragballe K, *et al.* A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol.* 2010;163:402-411.

317. Leonardi C, Langley RG, Papp K, Tying SK, Wasel N, Vender R, *et al.* Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol.* 2011;147:429-436.
318. Strober BE, Poulin Y, Kerdel FA, Langley RG, Gu Y, Gupta S, *et al.* Switching to adalimumab for psoriasis patients with a suboptimal response to etanercept, methotrexate, or phototherapy: efficacy and safety results from an open-label study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:671-681.
319. Elewski BE, Okun MM, Papp K, Baker CS, Crowley JJ, Guillet G, *et al.* Adalimumab for nail psoriasis: efficacy and safety from the first 26 weeks of a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:90-99.e1.
320. Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, Arikian D, Lau WL, Li P, *et al.* Long-term safety of adalimumab in 29,967 adult patients from global clinical trials across multiple indications: an updated analysis. *Adv Ther.* 2020;37:364-380.
321. Kamata M, Tada Y. Safety of biologics in psoriasis. *J Dermatol.* 2018;45:279-286.
322. 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;58:826-850.
323. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McClraith MJ, Lacerda AF. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:517-524.
324. Menter A, Thaçi D, Wu JJ, Abramovits W, Kerdel F, Arikian D, *et al.* Long-term safety and effectiveness of adalimumab for moderate to severe psoriasis: results from 7-year interim analysis of the ESPRIT registry. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7:365-381.
325. Menter A, Thaçi D, Papp KA, Wu JJ, Bereswill M, Teixeira HD, *et al.* Five-year analysis from the ESPRIT 10-year post-marketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:410-419.
326. Campanati A, Paolinelli M, Diotallevi F, Martina E, Molinelli E, Offidani A. Pharmacodynamics OFTNF α inhibitors for the treatment of psoriasis *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15:913-925.
327. Campanati A, Benfaremo D, Luchetti MM, Ganzetti G, Gabrielli A, Offidani A. Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17:387-394.
328. Baker T, Kevorkian L, Nesbitt A. Investigation into the binding affinity of certolizumab pegol to FcRn and functional consequences for FcRn-mediated transcytosis: comparison to infliximab, adalimumab and etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:A426.
329. CIMZIA®: certolizumabe pegol [Internet]. São Paulo: Meizler UCB. Bula. [Acessado em 30 jan 2020]. Disponível em: <portal.anvisa.gov.br>.
330. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, *et al.* Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:302-314.e6.
331. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Węglowska J, Piguet V, *et al.* Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:266-276.e5.
332. Blauvelt A, Reich K, Lebwohl M, Burge D, Arendt C, Peterson L, *et al.* Certolizumab pegol for the treatment of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis of week 16 data from three randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:546-552.
333. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo R-M, *et al.* Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:228-233.
334. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, *et al.* Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-238.

335. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, *et al.* Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1890-1896.
336. Yiu ZZ, Warren RB. Ustekinumab for the treatment of psoriasis: an evidence update. *Semin Cutan Med Surg.* 2018;37:143-147.
337. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília; 2020 [Acessado em 31 jan 2020]. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas>>.
338. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT. Brasília; 2020 [Acessado em 31 jan 2020]. Disponível em: <<http://portals.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>>.
339. 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;371:1665-1674.
340. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, 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;371:1675-1684.
341. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, *et al.* Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2013;27:1535-1545.
342. Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, Yeilding N, Szapary PO, Schenkel B, *et al.* Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br J Dermatol.* 2012;166:861-872.
343. Nakagawa H, Schenkel B, Kato M, Kato T, Igarashi A; Japanese Ustekinumab Study Group. Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *J Dermatol.* 2012;39:761-769.
344. Reich K, Schenkel B, Zhao N, Szapary P, Augustin M, Bourcier M, *et al.* Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 2. *J Dermatolog Treat.* 2011;22:337-347.
345. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, *et al.* Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2015;172:1371-1383.
346. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H; Japanese Ustekinumab Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate- to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol.* 2012;39:242-252.
347. Tsai TF, Ho JC, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen YK, *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci.* 2011;63:154-163.
348. Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF, *et al.* Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2015; 73(4):594-603.
349. Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF, *et al.* Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate- to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:594-603.
350. Hayashi M, Umezawa Y, Fukuchi O, Ito T, Saeki H, Nakagawa H. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in elderly patients with psoriasis. *J Dermatol.* 2014;41:974-980.
351. Megna M, Napolitano M, Balato N, Monfrecola G, Villani A, Ayala F, *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab in a group of 22 elderly patients with psoriasis over a 2-year period. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41:564-566.

352. Momose M, Asahina A, Hayashi M, Yanaba K, Umezawa Y, Nakagawa H, *et al.* Biologic treatments for elderly patients with psoriasis. *J Dermatol.* 2017;44:1020-1023.
353. Bangsgaard N, Rørbye C, Skov L. Treating psoriasis during pregnancy: safety and efficacy of treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16:389-398.
354. Watson N, Wu K, Farr P, Reynolds NJ, Hampton PJ. Ustekinumab exposure during conception and pregnancy in patients with chronic plaque psoriasis: a case series of 10 pregnancies. *Br J Dermatol.* 2019;180:195-196.
355. Wieringa JW, Driessen GJ, Van Der Woude CJ. Pregnant women with inflammatory bowel disease: the effects of biologicals on pregnancy, outcome of infants, and the developing immune system. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12:811-818.
356. Mugheddu C, Atzori L, Lappi A, Murgia S, Rongioletti F. Biologics exposure during pregnancy and breastfeeding in a psoriasis patient. *Dermatol Ther.* 2019;32:e12895.
357. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, *et al.* Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol.* 2018;59:86-100.
358. Mease P, Gottlieb A, Menter A, Ritchlin C, Kalia S, Kerdel F, *et al.* Updated results for all-cause mortality and malignancies in psoriasis patients with psoriatic arthritis in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry study. *Proceeding of the Annual European Congress of Rheumatology; 2016 Jun 8-11; London, UK. London: EULAR; 2016.*
359. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, *et al.* Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2013;168:844-854.
360. Ritchlin C, Menter A, Mease PJ, Kalia S, Kerdel F, Kafka S, *et al.* Updated results for serious infections in psoriasis patients with psoriatic arthritis in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:10.
361. Papp KA, Strober B, Augustin M, Calabro S, Londhe A, Chevrier M, *et al.* PSOLAR: design, utility, and preliminary results of a prospective, international, disease-based registry of patients with psoriasis who are receiving, or are candidates for, conventional systemic treatments or biologic agents. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:1210-1217.
362. Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, Gasink C, Chakravarty SD, Farahi K, *et al.* Ustekinumab safety in psoriasis, psoriatic arthritis, and Crohn's disease: an integrated analysis of phase II/III clinical development programs. *Drug Saf.* 2019;42(6):751-768. *Erratum in: Drug Saf.* 2019;42:809.
363. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, *et al.* Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol.* 2015;14:706-714.
364. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, *et al.* Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2015;135:2632-2640.
365. Zweegers J, van den Reek JM, van de Kerkhof PC, Otero ME, Kuijpers ALA, Koetsier MIA, *et al.* Body mass index predicts discontinuation due to ineffectiveness and female sex predicts discontinuation due to side-effects in patients with psoriasis treated with adalimumab, etanercept or ustekinumab in daily practice: a prospective, comparative, long-term drug-survival study from the BioCAPTURE registry. *Br J Dermatol.* 2016;175:340-347.
366. Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, *et al.* Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1148-1158.
367. Iskandar IYK, Warren RB, Lunt M, Mason KJ, Evans I, McElhone K, *et al.* Differential drug survival of second-line biologic therapies in patients with psoriasis: observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2018;138:775-784.
368. No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:460-466.
369. Muzumdar S, Waldman R, Wu R, Kelsey A. In-office administration associated with increased drug survival of ustekinumab for chronic plaque psoriasis when compared with self-administration: a single institution retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:90-96. doi:10.1016/j.jaad.2019.06.063.

370. Franco AS, Iuamoto LR, Pereira RMR. Perioperative management of drugs commonly used in patients with rheumatic diseases: a review. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72:386-390.
371. Goodman SM, Paget S. Perioperative drug safety in patients with rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:747-759.
372. Plachouri K-M, Georgiou S. Special aspects of biologics treatment in psoriasis: management in pregnancy, lactation, surgery, renal impairment, hepatitis and tuberculosis. *J Dermatolog Treat*. 2019;30:668-673.
373. Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, Hyman N, Smith R, Ovsepyan G, *et al*. Postoperative outcomes in ustekinumab-treated patients undergoing abdominal operations for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12:402-407.
374. Kerrigan N [Internet]. Guidelines for the management of interruption of biologic therapies for elective surgery in adults and children with rheumatoid arthritis, jia and ankylosing spondylitis. Norfolk: NHS. [Acessado em 30 ago 2018]. Disponível em: <<http://www.nnuh.nhs.uk/publication/interruption-of-biologic-therapy-jcg0030-v3/>>.
375. Kolios AG, Yawalkar N, Anliker M, Boehncke WH, Borradori L, Conrad C, *et al*. Swiss S1 Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2016;232:385-406.
376. Stelara™: ustekinumabe [Internet]. São Paulo: JANSSEN-CILAG Farmacêutica LTDA. Bula profissional. [Acessado em 19 jan 2020]. Disponível em: <<https://www.janssen.com>>.
377. Griffiths CE, 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;362:118-128.
378. Papp KA, Gordon KB, Langley RG, Lebwohl MG, Gottlieb AB, Rastogi S, *et al*. Impact of previous biologic use on the efficacy and safety of brodalumab and ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: integrated analysis of the randomized controlled trials AMAGINE-2 and AMAGINE-3. *Br J Dermatol*. 2018;179:320-328.
379. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, Vanaclocha F, Kingo K, *et al*. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:400-409.
380. Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Micali G, French LE, *et al*. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol*. 2017;177:1014-1023.
381. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Goodhermam M, Krueger JG, Lacour J-P, *et al*. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2017;376:1551-1560.
382. Langley RG, Tsai T-F, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, *et al*. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2018;178:114-123.
383. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mustapa MFM, Samarasekera E, *et al*. Quantitative evaluation of biologic therapy options for psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2017;137:1646-1654.
384. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, *et al*. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD011535.
385. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, *et al*. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;1:731-741.
386. Smith JA, Colbert RA. Review: the Interleukin 23/Interleukin 17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:231-241.
387. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9:5-21.
388. Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. *Br J Dermatol*. 2012;167:717-724.
389. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, *et al*. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*. 2011;187:490-500.
390. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:556-567
391. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:141-150.

392. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, *et al.* Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1029-1072.
393. Brasil. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RE nº 3.519, de 23 de Dezembro de 2015. Diário Oficial da União. 28 Dez 2015, suplemento da sessão 1, p.4.
394. Cosentyx®: secuquinumabe. São Paulo: Novartis Biociências SA; 2019. Bula do profissional.
395. Langley R, Elewski B, Lebwohl M, Reich K, Griffiths C, Papp K, *et al.* Secukinumab in plaque psoriasis — results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326-338.
396. Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, Toth D, Morita A, Balki SA, *et al.* Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:1:27-36.
397. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, Mrowietz U, Jazayeri S, Augustin M, *et al.* Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol.* 2019;181:954-966.
398. Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, Kubanov A, You R, Parneix A, *et al.* Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:70-80.
399. Bagel J, Duffin K, Moore A, Ferris L, Siu K, Steadman J, *et al.* The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:667-674.
400. Augustin M, von Kiedrowski R, Rigopoulos D, Sator PG, Orsenigo R, Veit J, *et al.* Effectiveness and safety of secukinumab treatment in real-world clinical settings in European countries confirms its efficacy and safety from clinical trials: data from an interim analysis of SERENA study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(4): AB50.
401. Bagel J, Germino R, Guana A, Herrera V, Greenberg J, Litman H, *et al.* Secukinumab significantly improves disease severity and patient-reported outcomes up to 1 year of follow-up: Real-world analyses from the Corrona Psoriasis Registry: 8205. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 81(4): AB122.
402. Thaçi D, Körber A, von Kiedrowski R, Bachhuber T, Melzer N, Kasperek T, *et al.* Secukinumab is effective in treatment of moderate to severe plaque psoriasis: real life effectiveness and safety from the PROSPECT study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;34:310-318.
403. Mate E, Papp K, Gooderham M, Lynde C, Langley R, Alam M, *et al.* Secukinumab treated patients in the PURE registry (patients with moderate to severe chronic plaquepsoriasis in Latin America and Canada): 18 month follow up data. *Aust J Dermatol.* 2019;60:14-107.
404. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE, *et al.* Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;178:509-519.
405. Liu L, Lu J, Allan BW, Tang Y, Tetreault J, Chow CK, *et al.* Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res.* 2016;9:39-50.
406. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, *et al.* Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386:541-551.
407. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, *et al.* Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2016;375:345-356.
408. Papp KA, Leonardi CL, Blauvelt A, Reich K, Korman NJ, Ohtsuki M, *et al.* Ixekizumab treatment for psoriasis: integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Br J Dermatol.* 2018;178:674-681.
409. Taltz®: ixekizumabe [Internet]. São Paulo: Eli Lilly do Brasil. Bula. [Acessado em 5 Fev 2020]. Disponível em: <https://www.lilly.com.br/Inserts/Doctors/TALTZ_LIT_HCP_V05_06NOV19.pdf>

410. Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L, Ball S, Zhang L, Agada NO, *et al.* Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:855-862.
411. Reich K, Leonardi C, Lebwohl M, Kerdel F, Okubo Y, Romiti R, *et al.* Sustained response with ixekizumab treatment of moderate-to-severe psoriasis with scalp involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *J Dermatolog Treat.* 2017;28:282-287.
412. Menter A, Warren RB, Langley RG, Merola JF, Kerr LN, Dennehy EB, *et al.* Efficacy of ixekizumab compared to etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and non-pustular palmoplantar involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2 and UNCOVER-3). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1686-1692.
413. Guenther L, Bleakman Ap, Weisman J, Poulin Y, Spelman L, Burge R, *et al.* Ixekizumab results in persistent clinical improvement in moderate-to-severe genital psoriasis during a 52 week, randomized, placebo-controlled, Phase 3 clinical trial. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:adv00006.
414. Gottlieb AB, Lacour JP, Korman N, Wilhelm S, Dutronc Y, Schacht A, *et al.* Treatment outcomes with ixekizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who have or have not received prior biological therapies: an integrated analysis of two Phase III randomized studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:679-685.
415. Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, Jarell A, Reich K, Maari C, *et al.* A head-to-head comparison of ixekizumab versus guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety, and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol* 2020;182:1348-1358.
416. Loos AM, Liu S, Segel C, Ollendorf DA, Pearson SD, Linder JA. Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:135-144.e7.
417. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohr A, *et al.* Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One.* 2019;14:e0220868.
418. Armstrong A, Paul C, Puig L, Boehncke WH, Freeman M, Torii H, *et al.* Safety of ixekizumab treatment for up to 5 years in adult patients with moderate-to-severe psoriasis: results from greater than 17,000 patient-years of exposure. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10:133-150.
419. Cui L, Chen R, Subedi S, Yu Q, Gong Y, Chen Z, *et al.* Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol.* 2018;62:46-58.
420. Reich K, Jackson K, Ball S, Garcés S, Kerr L, Chua L, *et al.* Ixekizumab pharmacokinetics, anti-drug antibodies, and efficacy through 60 weeks of treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2018;138:2168-2173.
421. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus – The primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1111-1119.
422. Kopp T, Riedl E, Bangert C, Bowman EP, Greisenegger E, Horowitz A, *et al.* Clinical improvement in psoriasis with specific targeting of interleukin-23. *Nature.* 2015;521:222-226.
423. Markham A. Guselkumab: first global approval. *Drugs.* 2017;77:1487-1492.
424. Zúñiga LA, Jain R, Haines C, Cua DJ. Th17 cell development: from the cradle to the grave. *Immunol Rev.* 2013;252:78-88.
425. Hu C, Yao Z, Chen Y, Randazzo B, Zhang L, Xu Z, *et al.* A comprehensive evaluation of exposure-response relationships in clinical trials: application to support guselkumab dose selection for patients with psoriasis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2018;45:523-535.
426. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y-K, *et al.* Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:405-417.

427. Griffiths CEM, Papp KA, Kimball AB, Randazzo B, Song M, Li S, *et al.* Long-term efficacy of guselkumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: results from the Phase 3 VOYAGE 1 trial through two years. *J Drugs Dermatol.* 2018;17:826-832.
428. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, *et al.* Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:418-431.
429. Reich K, Foley P, Han C, McElligott S, Muser E, Li N, *et al.* Guselkumab improves work productivity in patients with moderate-to-severe psoriasis with or without depression and anxiety: results from the VOYAGE 2 comparator study versus adalimumab. *J Dermatolog Treat.* 2020;31:617-623.
430. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, *et al.* Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394:P831-P839.
431. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, *et al.* Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:1115-1125.
432. Nawas Z, Hatch M, Ramos E, Liu M, Tong Y, Peranteau A, *et al.* A review of guselkumab, an IL-23 inhibitor, for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Skin Therapy Lett.* 2017;22:8-10.
433. D'Elios MM, Del Prete G, Amedei A. Targeting IL-23 in human diseases. *Expert Opin Ther Targets.* 2010;14:759-774.
434. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9:111-119.
435. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, Wagner F, White A, Vis-vanathan S, *et al.* Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:116.e7-124.e7
436. Bridgewood C, Alase A, Watad A, Wittmann M, Cuthbert R, McGonagle D, *et al.* The IL-23p19/EBI3 heterodimeric cytokine termed IL-39 remains a theoretical cytokine in man. *Inflamm Res.* 2019;68:423-426.
437. Haugh IM, Preston AK, Kivelevitch DN, Menter AM. Risankizumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of psoriasis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:3879-3883.
438. Khatri A, Suleiman AA, Polepally AR, Othman AA. Exposure-response relationships for efficacy and safety of risankizumab in phase ii and iii trials in psoriasis patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107:378-387.
439. Chiricozzi A, Antonioli L, Panduri S, Fornai M, Romanelli M, Blandizzi C. Risankizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19:1-8.
440. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the immuno-pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2018;19:179.
441. Kagami S, Rizzo HL, Kurtz SE, Miller LS, Blauvelt A. IL-23 and IL-17A, but not IL-12 and IL-22, are required for optimal skin host defense against *Candida albicans*. *J Immunol.* 2010;185:5453-5462.
442. Bunte K, Beikler T. Th17 cells and the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3394.
443. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, *et al.* Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392:650-661.
444. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, *et al.* Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394:576-586.

445. Papp K. Long-term efficacy and safety of continuous Q12W risankizumab: results from the open-label extension LIM-Mitless . Proceedings of the 28th European Academy of Dermatology and Venereology Congress; 2019 October 10; Madrid, ES. Madrid: EADV; 2019.
446. Shear NH, Joshi AD, Zhao J, Betts KA, Sinval R, Gisondi P, *et al.* Comparison of safety outcomes for treatments of moderate to severe plaque psoriasis through a network meta-analysis. Proceedings of the 24th World Congress of Dermatology; 2019 June 10-15; Milan, ITA. Milan: WCD; 2019.
447. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, *et al.* Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2020:CD011535.
448. de la Cruz C, Carvalho AVE, Dorantes GL, Garcia AML, Gonzalez C, Maskin M, *et al.* Biosimilars in psoriasis: clinical practice and regulatory perspectives in Latin America. J Dermatol. 2017;44:3-12.
449. Agência Europeia de Medicamentos, Comissão Europeia. Medicamentos biossimilares na EU: guia informativo para profissionais de saúde. Amsterdam: AEM; 2019. 40 p.
450. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Rdc nº 55, de 16 de Dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da União. 17 Dez 2010.
451. McKinnon RA, Cook M, Liao W, Marabani M, Marschner IC, Packer NH, *et al.* Biosimilarity and interchangeability: principles and evidence: a systematic review. BioDrugs. 2018;32:27-52.
452. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. Ann Oncol. 2008;19:411-419.
453. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA [Internet]. Nota de esclarecimento nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA - Revisada. Intercambialidade entre produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade (“biossimilares”) e o produto biológico comparador. Brasília: ANVISA; 2018 [acessado em 5 Fev 2020]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content%2F101_assetEntryId=4096271&_101_type=document.
454. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 484/2019-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
455. Kuhlmann M, Marre M. Lessons learned from biosimilar epoetins and insulins. Br J Diabetes Vasc Dis. 2010;10:90-97.
456. Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. Nat Rev Drug Discov. 2002;1:457-462.
457. Azevedo VF, Felipe LR, Machado DM. Opinião de uma amostra de reumatologistas brasileiros sobre biossimilares. Rev Bras Reumatol. 2011;51:667-671.
458. Puig L, Carretero G, Daudén E, Ferrándiz C, Marrón SE, Martorell A, *et al.* Biosimilars in dermatology: current situation (Part II). Actas Dermosifiliogr. 2015;106:550-554.
459. Sociedade Brasileira de Dermatologia. SBD divulga carta aberta aos brasileiros sobre riscos com procedimentos estéticos invasivos feitos com não médicos. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2019.
460. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? Br J Dermatol. 2020;182:840-848.
461. Fahim C, Kim BW, Bourcier M, Glassman S, Gooderham M, Guenther L, *et al.* Checklist for the systemic treatment of psoriasis using biologics: a delphi study. J Cutan Med Surg. 2019;23:282-288.
462. Carrascosa JM, Del-Alcazar E. New therapies versus first- generation biologic drugs in psoriasis: a review of adverse events and their management. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14:259-273. doi: 10.1080/1744666X.2018.1454835.
463. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:1-18.
464. Duarte GV, Oliveira MFSP, Follador I, Silva TS, Carvalho Filho EM. Diagnosis and underdiagnosis of comorbidities in psoriasis patients -need for a multidisciplinary approach. An Bras Dermatol. 2016;91:743-747.
465. Kaushik SB, Leibold MG. Psoriasis: which therapy for which patient: focus on special populations and chronic infections. J Am Acad Dermatol. 2019;80:43-53.
466. Pedrosa AF, Magina S, Azevedo F, Lisboa C. Re-emergence of syphilis in the biological era. Int J Dermatol. 2016;55:e626-e628. doi: <http://doi.wiley.com/10.1111/ijd.13389>.

467. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2015;372:2127-2135.
468. di Girolamo C, Pappone N, Melillo E, Rengo C, Giuliano F, Melillo G. Cavitory lung tuberculosis in a rheumatoid arthritis patient treated with low-dose methotrexate and steroid pulse therapy. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1136-1137.
469. Binymin K, Cooper RG. Late reactivation of spinal tuberculosis by low-dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:341-342.
470. Smith JD, Knox JM. Psoriasis, methotrexate and tuberculosis. *Br J Dermatol*. 1971;84:590-593.
471. Lamb SR. Methotrexate and reactivation tuberculosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:481-482.
472. Maejima H, Watarai A, Nakano T, Katayama C, Nishiyama H, Katsuoka K. Adverse effects of methotrexate in three psoriatic arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2014;34:571-574.
473. John GT, Shankar V. Mycobacterial infections in organ transplant recipients. *Semin Respir Infect*. 2002;17:274-283.
474. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [acessado em 5 Feb 2020]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_vigilancia_infeccao_latente_mycobacterium_tuberculosis_brasil.pdf>.
475. Snast I, Bercovici E, Solomon-Cohen E, Avni T, Shitenberg D, Hodak E, *et al*. Active tuberculosis in patients with psoriasis receiving biologic therapy: a systematic review. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:483-491.
476. Murdaca G, Negrini S, Pellicchio M, Greco M, Schiavi C, Giusti F, *et al*. Update upon the infection risk in patients receiving TNF alpha inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18:219-229. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1577817>.
477. Kelsey A, Chirch LM, Payette MJ. Tuberculosis and interleukin blocking monoclonal antibodies: is there risk? *Dermatol Online J*. 2018;24:5.
478. Fowler E, Ghamrawi RI, Ghiam N, Liao W, Wu JJ. Risk of tuberculosis reactivation during IL 17 inhibitor therapy for psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1449-1456.
479. Crowley JJ, Warren RB, Cather JC. Safety of selective IL-23p19 inhibitors for the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:1676-1684.
480. Bachelez H, Gordon KB, Blauvelt A, Strober B, Harbers S, Valdes J. Safety of Risankizumab in patients with moderate to severe psoriasis: analysis of pooled clinical trial data. Proceedings of the 28th Annual European Academy of Dermatology and Venereology Congress; 2019 October 9-13; Madrid, Spain. Madrid: EADV; 2019.
481. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, *et al*. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16:645-669.
482. Piccazzo R, Paparo F, Garlaschi G. Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91:32-40.
483. Conde MB, Melo FAF, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VG, Ferreira D, *et al*. III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2009;35:1018-1048.
484. Diagnóstico da infecção latente pelo M. tuberculosis (ILTb) [Internet]. In: Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [acessado em 5 Feb 2020]. p. 83-87. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_TB_brasil_2_ed.pdf>.
485. Tratamento da infecção latente pelo M. tuberculosis (ILTb) [Internet]. In: Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [acessado em 5 Feb 2020]. p. 163-169. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_TB_brasil_2_ed.pdf>.
486. Brasil. Ministerio da Saúde. Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
487. Lopez A, Mariette X, Bachelez H, Belot A, Bonnotte B, Hachulla E, *et al*. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: a systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun*. 2017;80:10-27.

488. Baumrin E, Van Voorhees A, Garg A, Feldman SR, Merola JF. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:102-110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.017>.
489. Maragno L, Romiti R. Meia-vida. In: Romiti R. *Compêndio de psoríase*. 2a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. p. 361.
490. Greenblatt DJ. Elimination half-life of drugs: value and limitations. *Annu Rev Med*. 1985;36:421-427.
491. Gibaldi M, Koup JR. Pharmacokinetic concepts-drug binding, apparent volume of distribution and clearance. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981;20:299-305.
492. Benet LZ, Mitchell JR, Sheiner LB. Farmacocinética: a dinâmica da absorção, distribuição e eliminação dos fármacos. In: Goodman LS, Gilman AG. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 8a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p. 2-20.
493. Xu Z, Davis HM, Zhou H. Clinical impact of concomitant immunomodulators on biologic therapy: pharmacokinetics, immunogenicity, efficacy and safety. *J Clin Pharmacol*. 2015;55:560-574.
494. Larsen FG, Jakobsen P, Larsen CG, Kragballe K, Nielsen-Kudsk F. Pharmacokinetics of etretin and etretinate during long-term treatment of psoriasis patients. *Pharmacol Toxicol*. 1988;62:159-165.
495. Heath MS, Sahni DR, Curry ZA, Feldman SR. Pharmacokinetics of tazarotene and acitretin in psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14:919-927.
496. Sandimmun Neoral®: ciclosporina para microemulsão. São Paulo: Novartis Biociências S.A.; 2019. Bula de remédio.
497. Mrowietz U, Jong EMGJ, Kragballe K, Langley R, Nast A, Puig L, *et al*. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:438-453.
498. Strohl WR. Fusion proteins for half-life extension of biologics as a strategy to make biobetters. *BioDrugs*. 2015;29:215-239.
499. Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:493-507.
500. Humira®: adalimumabe. São Paulo: AbbVie; 2019. Bula de remédio.
501. Enbrel®: etanercepte. São Paulo: Pfizer; 2019. Bula de remédio.
502. Choi YM, Debbaneh M, Weinberg JM, Yamauchi OS, Van Voorhees AS, Armstrong AW, *et al*. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: perioperative management of systemic immunomodulatory agents in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:798-805.e7.
503. 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 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:114-135.
504. Nunes DH, Carvalho AVE. Metas e transição de tratamentos. In: Sociedade Brasileira de Dermatologia. *Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia*. 2a ed. Rio de Janeiro: SBD; 2009. p. 119-122.
505. Viswanathan HN, Chau D, Milmont CE, Yang W, Erondy N, Revicki DA, *et al*. Total skin clearance results in improvements in health-related quality of life and reduced symptom severity among patients with moderate to severe psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2015;26:235-239.
506. Pariser DM, Kirck LH, Stein Gold LF. Treating psoriasis: patient assessment, treatment goals, and treatment options. *Cutis*. 2019;103:S4-S7.
507. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L, Chiricozzi A, *et al*. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:774-790.
508. Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, Boh EE, Buell M, Cooper KD, *et al*. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: treatment targets for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:290-298.
509. An J, Zhang D, Wu J, Li J, Teng X, Gao X, *et al*. The acitretin and methotrexate combination therapy for psoriasis vulgaris achieves higher effectiveness and less liver fibrosis. *Pharmacol Res*. 2017;121:158-168.
510. Lynde CW, Gupta AK, Guenther L, Poulin Y, Levesque A, Bissonnette R. A randomized study comparing the combination of nbUVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept. *J Dermatolog Treat*. 2012;23:261-267.

511. Park KK, Wu JJ, Koo J. A randomized, “head-to-head” pilot study comparing the effects of etanercept monotherapy vs. etanercept and narrowband ultravioleta B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:899-906.
512. Yu Q, Tong y, Cui L, Zhang L, Gong Y, Diao H, *et al.* Efficacy and safety of etanercept combined plus methotrexate and comparison of expression of pro-inflammatory factors expression for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Int Immunopharmacol.* 2019;73:442-450.
513. Metyas S, Tomassian C, Messiah R, Gettas T, Chen C, Quismorio A. Combination therapy of apremilast and biologic agent as a safe option of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Rheumatol Rev.* 2019;15:234-237.
514. Bonomo L, Abittan BJ, Hashim PW, Karki C, Mason M, Lebwohl M. Combination use of systemic therapies in psoriasis: baseline characteristics from the corona psoriasis registry. *J Drugs Dermatol.* 2019;18:731-740.
515. Cather JC, Crowley JJ. Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15:467-478.
516. Di Chiacchio N, Belda Junior W, Criado PR. *Unhas: o que há de novo.* Rio de Janeiro: Atheneu; 2015. v. 1. (Série de dermatologia).
517. Prevezas C, Katoulis AC, Papadavid E, Panagakis P, Rigopoulos D. Short-term correlation of the psoriasis area severity index, the nail psoriasis area severity index, and the dermatology life quality index, before and after treatment, in patients with skin and nail psoriasis. *Skin Appendage Disord.* 2019;5:344-349.
518. Jong EM, Seegers BA, Gulincx MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology.* 1996;193:300-303.
519. Arruda LHF, Pontes LT, Arruda ACBB. Psoríase ungueal. In: Romiti R, editor. *Compêndio de psoríase.* 2a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. p. 87-97.
520. Rigopoulos D, Baran R, Chiheb S, Daniel 3rd CR, Di Chiacchio N, Gregoriou S, *et al.* Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: a dermatologist and nail expert group consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:228-240.
521. Ventura A, Mazzeo M, Gaziano R, Galluzzo M, Bianchi L, Campione E. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2527-2535.
522. Busard CI, Nolte JYC, Pasch MC, Spuls PI. Reporting of outcomes in randomized controlled trials on nail psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2018;178:640-649.
523. McClanahan DR, English 3rd JC. Therapeutics for adult nail psoriasis and nail lichen planus: a guide for clinicians. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:559-584.
524. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:1-27.
525. Langley RG, Daudén E. Treatment and management of psoriasis with nail involvement: a focus on biologic therapy. *Dermatology.* 2010;221:29-42.
526. Zaias N. Psoriasis of the nail. A clinical-pathologic study. *Arch Dermatol.* 1969;99:567-579.
527. Baran R. The burden of nail psoriasis: an introduction. *Dermatology.* 2010;221:1-5.
528. Armesto S, Esteve A, Coto-Segura P, Drake M, Galache C, Martínez-Borra J, *et al.* Nail psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: a study of 661 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:365-372.
529. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *Br J Dermatol.* 2013;169:314-319.
530. Holzberg M, Baran R. The nail in dermatological disease. In: Baran R, De Berker D, Holzberg M, Thomas L, editors. *Baran & Dawber’s diseases of the nails and their management.* 4th ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 257-314.
531. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg.* 2003;7:317-321.
532. Sánchez-Regaña M, Sola-Ortigosa J, Alsina-Gibert M, Vidal-Fernández M, Umbert-Millet P. Nail psoriasis: a retrospective study on the effectiveness of systemic treatments (classical and biological therapy). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:579-586.

533. Augustin M, Reich K, Blome C, Schäfer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol*. 2010;163:580-585.
534. Zenke Y, Ohara Y, Kobayashi D, Arai S, Kishimoto M, Okada M, *et al*. Nail findings in patients with psoriatic arthritis: a cross-sectional study with special reference to transverse grooves. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:863-867.
535. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61:233-239.
536. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The nail as musculoskeletal appendage – implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology* 2009;218:97-102.
537. Raposo I, Torres T. Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:452-457.
538. McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:9-13.
539. Gottlieb A, Merola JF. Psoriatic arthritis for dermatologists. *J Dermatolog Treat*. 2019;24:1-18.
540. Pasch MC. Nail psoriasis: a review of treatment options. *Drugs*. 2016;76:675-705.
541. Tosti A, Piraccini BM, di Chiacchio N. *Doenças das unhas*. 2a ed. São Paulo: Luana Livraria e Editora; 2007.
542. Schons KRR, Knob CF, Murussi N, Beber AAC, Neumaier W, Monticielo OA. Nail psoriasis: a review of the literature. *An Bras Dermatol*. 2014;89:312-317.
543. Bardazzi F, Starace M, Bruni F, Magnano M, Piraccini BM, Alessandrini A. Nail psoriasis: an updated review and expert opinion on available treatments, including biologics. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:516-523.
544. Parrish CA, Sobera JO, Elewski BE. Modification of the nail psoriasis severity index. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:745-746; author reply 746-747.
545. Baran RL. A nail psoriasis severity index. *Br J Dermatol*. 2004;150:568-569.
546. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Bastiaens MT, Plusjé LG, Baran RL, Pasch MC. Scoring nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:1061-1066.
547. Augustin M, Blome C, Costanzo A, Dauden E, Ferrandiz C, Girolomoni G, *et al*. Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA): development and validation of a tool for assessment of nail psoriasis outcomes. *Br J Dermatol*. 2014;170:591-598.
548. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D. Biologic agents in nail psoriasis: efficacy data and considerations. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13:1707-1714.
549. Iorizzo M, Dahdah M, Vincenzi C, Tosti A. Videodermoscopy of the hyponychium in nail bed psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:714-715.
550. Zabotti A, Errichetti E, Zuliani F, Quartuccio L, Sacco S, Stinco G, *et al*. Early psoriatic arthritis versus early seronegative rheumatoid arthritis: role of dermoscopy combined with ultrasonography for differential diagnosis. *J Rheumatol*. 2018;45:648-654.
551. Neves JM, Cunha N, João A, Lencastre A. Neutrophils in nail clipping histology: a retrospective review of 112 cases. *Skin Appendage Disord*. 2019;5:350-354.
552. Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:415-429.
553. Rigopoulos D, Papanagioutou V, Daniel R 3rd, Piraccini BM. Onychomycosis in patients with nail psoriasis: a point to point discussion. *Mycoses*. 2017;60:6-10.
554. De Berker D. Management of nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:357-362.
555. Armstrong AW, Tuong W, Love TJ, Carneiro S, Grynszpan R, Lee SS, *et al*. Treatments for nail psoriasis: a systematic review by the GRAPPA Nail Psoriasis Work Group. *J Rheumatol*. 2014;41:2306-2314.
556. Dehesa L, Tosti A. Treatment of inflammatory nail disorders. *Dermatol Ther*. 2012;25:525-534.
557. Nakamura RC, Abreu L, Duque-Estrada B, Tamler C, Leverone AP. Comparison of nail lacquer clobetasol efficacy at 0.05%, 1% and 8% in nail psoriasis treatment: prospective, controlled and randomized pilot study. *An Bras Dermatol*. 2012;87:203-211.

558. Tzung TY, Chen CY, Yang CY, Lo PY, Chen YH. Calcipotriol used as monotherapy or combination therapy with betamethasone dipropionate in the treatment of nail psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:279-280.
559. Fischer-Levancini C, Sánchez-Regaña M, Llambí F, Collgros H, Expósito-Serrano V, Umbert-Millet P. Nail psoriasis: treatment with tazarotene 0.1% hydrophilic ointment. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:725-728.
560. Lin YK, Chang YC, Hui RC, See LC, Chang CJ, Yang CH, et al. A chinese herb, indigo naturalis, extracted in oil (Lindioil) used topically to treat psoriatic nails: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2015;151:672-674.
561. Lin YK, See LC, Huang YH, Chang YC, Tsou TC, Lin TY, et al. Efficacy and safety of Indigo naturalis extract in oil (Lindioil) in treating nail psoriasis: a randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial. *Phytomedicine.* 2014;21:1015-1020.
562. Lin YK, See LC, Chang YC, Huang YH, Chen JL, Tsou TC, et al. Treatment of psoriatic nails with indigo naturalis oil extract: a non-controlled pilot study. *Dermatology.* 2011;223:239-243.
563. Cantoresi F, Caserini M, Bidoli A, Maggio F, Marino R, Carnevale C, et al. Randomized controlled trial of a water-soluble nail lacquer based on hydroxypropyl-chitosan (HPCH), in the management of nail psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:185-190.
564. Cantoresi F, Sorgi P, Arcese A, Bidoli A, Bruni F, Carnevale C, et al. Improvement of psoriatic onychodystrophy by a water-soluble nail lacquer. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:832-834.
565. Kushwaha AS, Repka MA, Narasimha Murthy S. A novel apremilast nail lacquer formulation for the treatment of nail psoriasis. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18:2949-2956.
566. Magdaleno-Tapiál J, Valenzuela-Oñate C, Ortiz-Salvador JM, Subiabre-Ferrer D, Hernández-Bel P. Effective treatment of nail psoriasis with apremilast: report of two cases and review of the literature. *Dermatol Online J.* 2018;24:13030/qt27x34947.
567. De Berker DA, Lawrence CM. A simplified protocol of steroid injection for psoriatic nail dystrophy. *Br J Dermatol.* 1998;138:90-95.
568. Grover C, Daulatabad D, Singal A. Role of nail bed methotrexate injections in isolated nail psoriasis: conventional drug via an unconventional route. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42:420-423.
569. Gerstein W. Psoriasis and lichen planus of nails. Treatment with triamcinolone. *Arch Dermatol.* 1962;86:419-421.
570. Handfield-Jones SE, Boyle J, Harman RR. Local PUVA treatment for nail psoriasis. *Br J Dermatol.* 1987;116:280-281.
571. Marx JL, Scher RK. Response of psoriatic nails to oral photochemotherapy. *Arch Dermatol.* 1980;116:1023-1024.
572. Fernández-Guarino M, Harto A, Sanchez-Ronco M, García-Morales I, Jaén P. Pulsed dye laser vs. photodynamic therapy in the treatment of refractory nail psoriasis: a comparative pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:891-895.
573. Goldust M, Raghifar R. Clinical trial study in the treatment of nail psoriasis with pulsed dye laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2013.
574. Treewittayapoom C, Singvahanont P, Chanprapaph K, Haneke E. The effect of different pulse durations in the treatment of nail psoriasis with 595-nm pulsed dye laser: a randomized, double-blind, inpatient left-to-right study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:807-812.
575. Al-Mutairi N, Noor T, Al-Haddad A. Single blinded left-to-right comparison study of excimer laser versus pulsed dye laser for the treatment of nail psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2014;4:197-205.
576. Demirsoy EO, Kiran R, Salman S, Caglayan C, Akturk AS, Bayramgurler D, et al. Effectiveness of systemic treatment agents on psoriatic nails: a comparative study. *J Drugs Dermatol.* 2013;12:1039-1043.
577. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Štolfá J, Šipek-Dolnicar A, Thaçi D, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:464-470.
578. Thaçi D, Kimball A, Foley P, Poulin Y, Levi E, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, improves patient-reported outcomes in the treatment of moderate to severe psoriasis: results of two phase III randomized, controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:498-506.
579. Papp KA, Menter MA, Abe M, Elewski B, Feldman SR, Gottlieb AB, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol.* 2015;173:949-961.

580. Cassell S, Kavanaugh AF. Therapies for psoriatic nail disease. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006;33:1452-1456.
581. Gumusel M, Ozdemir M, Mevlitoglu I, Bodur S. Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: a one-blind, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1080-1084.
582. Ozmen I, Erbil AH, Koc E, Tunca M. Treatment of nail psoriasis with tumor necrosis factor-alpha blocker agents: an open-label, unblinded, comparative study. *J Dermatol*. 2013;40:755-756.
583. Saraceno R, Pietroleonardo L, Mazzotta A, Zangrilli A, Bianchi L, Chimenti S. TNF-alpha antagonists and nail psoriasis: an open, 24-week, prospective cohort study in adult patients with psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13:469-473.
584. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D. Anti-TNF agents and nail psoriasis: a single-center, retrospective, comparative study. *J Dermatolog Treat*. 2013;24:162-168.
585. Fabroni C, Gori A, Troiano M, Prignano F, Lotti T. Infliximab efficacy in nail psoriasis. A retrospective study in 48 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:549-553.
586. Torii H, Nakagawa H. Japanese Infliximab Study I. Long-term study of infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma. *J Dermatol*. 2011;38:321-334.
587. Reich K, Ortonne JP, Kerkmann U, Wang Y, Saurat JH, Papp K, *et al*. Skin and nail responses after 1 year of infliximab therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a retrospective analysis of the EXPRESS Trial. *Dermatology*. 2010;22:172-178.
588. Rich P, Griffiths CE, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, *et al*. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:224-231.
589. Rigopoulos D, Gregoriou S, Stratigos A, Larios G, Korfitis C, Papaioannou D, *et al*. Evaluation of the efficacy and safety of infliximab on psoriatic nails: an unblinded, nonrandomized, open-label study. *Br J Dermatol*. 2008;159:453-456.
590. Bianchi L, Bergamin A, de Felice C, Capriotti E, Chimenti S. Remission and time of resolution of nail psoriasis during infliximab therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:736-737.
591. Rigopoulos D, Gregoriou S, Makris M, Ioannides D. Efficacy of ustekinumab in nail psoriasis and improvement in nail-associated quality of life in a population treated with ustekinumab for cutaneous psoriasis: an open prospective unblinded study. *Dermatology*. 2011;223:325-329.
592. Elewski BE, Baker CS, Crowley JJ, Poulin Y, Okun MM, Calimlim B, *et al*. Adalimumab for nail psoriasis: efficacy and safety over 52 weeks from a phase-3, randomized, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:2168-2178.
593. Barrera MV, Habicheyn S, Mendiola MV, Herrera Ceballos E. Etanercept in the treatment and retreatment of psoriasis in daily clinical practice. *Eur J Dermatol*. 2008;18:683-687.
594. Rallis E, Stavropoulou E, Rigopoulos D, Verros C. Rapid response of nail psoriasis to etanercept. *J Rheumatol*. 2008;35:544-545.
595. Coelho JD, Diamantino F, Lestre S, Ferreira AM. Treatment of severe nail psoriasis with etanercept. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77:72-74.
596. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, *et al*. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2504-2517.
597. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, *et al*. Effect of certolizumabpegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:48-55.
598. Patsatsi A, Kyriakou A, Sotiriadis D. Ustekinumab in nail psoriasis: an open-label, uncontrolled, nonrandomized study. *J Dermatolog Treat*. 2013;24:96-100.
599. Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakhrazadeh S, Wasfi Y, Wang Y, *et al*. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol*. 2014;170:398-407.
600. Vitiello M, Tosti A, Abuchar A, Zaiac M, Kerdel FA. Ustekinumab for the treatment of nail psoriasis in heavily treated psoriatic patients. *Int J Dermatol*. 2013;52:358-362.

601. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, *et al.* Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366:1190-1199.
602. Van de Kerkhof P, Guenther L, Gottlieb AB, Sebastian M, Wu JJ, Foley P, *et al.* Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:477-482.
603. Reich K, Arenberger P, Jazayeri S, Augustin M, Parneix A, Tao A, *et al.* Secukinumab shows high and sustained efficacy in nail psoriasis: week 80 results from the TRANSFIGURE study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:AB232.
604. Reich K, Arenberger P, Mrowietz U, Jazayeri S, Augustin M, Parneix A, *et al.* Secukinumab shows high and sustained efficacy in nail psoriasis: 2.5-year results from the TRANSFIGURE study. *Br J Dermatol.* 2017;177:E258-E259.
605. Foley P, Gordon K, Griffiths CEM, Wasfi Y, Randazzo B, Song M, *et al.* Efficacy of guselkumab compared with adalimumab and placebo for psoriasis in specific body regions: a secondary analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2018;154:676-683.
606. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Palmoplantar lesions in psoriasis: a study of 3065 patients. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:192-195.
607. Pettey A, Balkrishnan R, Rapp S, Fleischer A, Feldman S. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:271-275.
608. Adisen E, Tekin O, Gulekon A, Gurer MA. A retrospective analysis of treatment responses of palmo-plantar psoriasis in 114 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:814-819.
609. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimete S, Krueger G, *et al.* A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol.* 2007;156:258-262.
610. Farley E, Masrouf S, McKey J, Menter A. Palmo-plantar psoriasis: a phenotypical and clinical review with introduction of a new quality-of-life assessment tool. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:1024-1031.
611. van der Kerkhof PCM. Papulosquamous And Eczematous Dermatoses: psoriasis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ. *Dermatology.* Amsterdam: Elsevier; 2012. p. 125-150.
612. Raposo I, Torres T. Palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: current treatment and future prospects. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17:349-358.
613. Engin B, Askin O, Tuzun Y. Palmoplantar psoriasis. *Clin Dermatol.* 2017;35:19-27.
614. Chung J, Duffin KC, Takeshita J, Shin DB, Krueger GG, Robertson AD, *et al.* Palmoplantar psoriasis is associated with greater impairment of health-related quality of life compared with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:623-632.
615. Isabelle S, Eric S, Ethan L, Wilson L. The efficacy of biologic therapy for the management of palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7:425-446.
616. Duman D. Topical treatments of psoriasis. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Spec Top.* 2008;1:55-62.
617. Castela E, Archier E, Devaux S, Gallini A, Aractingi S, Cribier B, *et al.* Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of efficacy and treatment modalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:36-46.
618. Duweb GA, Abuzariba O, Rahim M, al-Taweel M, al-Alem S, Abdulla SA. Occlusive versus nonocclusive calcipotriol ointment treatment for palmoplantar psoriasis. *Int J Tissue React.* 2001;23:59-62.
619. Zeichner JA. Use of Topical coal tar foam for the treatment of psoriasis in difficult to treat areas. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3:37-40.
620. Richer V, Obaida S, Kharazmi P, Lee TK, Kalia S, Lui H. Old is gold? Retrospective evaluation of efficacy and safety of topical psoralen-ultraviolet A phototherapy for palmoplantar psoriasis and dermatitis. *Br J Dermatol.* 2019;181:417-418.
621. Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu G, Zhang M. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD009481.
622. Sarah G, Joshua A. Combination therapy with acitretin for psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:108-111.

623. Carrascosa JM, Plana A, Ferrándiz C. Effectiveness and safety of psoralen-UVA (PUVA) topical therapy in palmoplantar psoriasis: a report of 48 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:418-425.
624. Handa S. Newer trends in the management of psoriasis at difficult to treat locations: scalp, palmoplantar disease and nails. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76:634-644.
625. Splus PI, Hadi S, Rivera L, Lebwohl M. Retrospective analysis of the treatment of psoriasis of the palms and soles. *J Dermatolog Treat.* 2003;14:21-25.
626. Janagond AB, Kanwar AJ, Handa S. Efficacy and safety of systemic methotrexate vs. acitretin in psoriasis patients with significant palmoplantar involvement: a prospective, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:e384-e389.
627. Wald JM, Klufas DM, Strober BE. The use of methotrexate, alone or in combination with other therapies, for the treatment of palmoplantar psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2015;14:888-892.
628. Adışen E, Tekin O, Gülekan A, Gurer M. A retrospective analysis of treatment responses of palmoplantar psoriasis in 114 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:814-819.
629. Adışen E, Gürer MA. Therapeutic options for palmoplantar pustulosis. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:219-222.
630. Wang TS, Tsai TF. Managing scalp psoriasis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18:17-43.
631. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Kyrgidis A, Apalla Z, Ioannides D. Scalp psoriasis and biologic agents: a retrospective, comparative study from a tertiary psoriasis referral centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:2091-2096.
632. Egeberg A, Thyssen JP, Wu JJ, Skov L. Risk of first-time and recurrent depression in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2019;180:116-121.
633. Rendon A, Schäkkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1-28.
634. Schlager JG, Rosumeck S, Werner RN, Jacobs A, Schmitt J, Schlager C, *et al.* Topical treatments for scalp psoriasis: summary of a Cochrane Systematic Review. *Br J Dermatol.* 2017;176:604-614.
635. George SMC, Taylor MR, Farrant PBJ. Psoriatic alopecia. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40:717-721.
636. Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. *Dermatol Ther.* 2018;31:1-15.
637. Kim TW, Shim WH, Kim JM, Mun JH, Song M, Kim HS, *et al.* Clinical characteristics of pruritus in patients with scalp psoriasis and their relation with intraepidermal nerve fiber density. *Ann Dermatol.* 2014;26:727-732.
638. Eichenfield LF, Ganslandt C, Kurvits M, Schlessinger J. Safety and efficacy of calcipotriene plus betamethasone dipropionate topical suspension in the treatment of extensive scalp psoriasis in adolescents ages 12 to 17 years. *Pediatr Dermatol.* 2015;32:28-35.
639. Gual A, Pau-Charles I, Molin S. Topical treatment for scalp psoriasis: comparison of patient preference, quality of life and efficacy for non-alcoholic mometasone emulsion versus calcipotriol/betamethasone gel in daily clinical practice. *J Dermatolog Treat.* 2016;27:228-234.
640. Rajabi-Estarabadi A, Hasanzadeh H, Taheri A, Feldman SR, Firooz A. The efficacy of short-term clobetasol lotion in the treatment of scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:111-115.
641. Zhou J, Yi X, Li Y, Ding Y. Efficacy assessment of UVA1 and narrowband UVB for treatment of scalp psoriasis. *Lasers Med Sci.* 2018;33:1979-1982.
642. Rattanakaemakorn P, Phusuphitchayanan P, Pakornphadungsit K, Thadanipon K, Suchonwanit P. Efficacy and safety of 308-nm excimer lamp in the treatment of scalp psoriasis: a retrospective study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019;35:172-177.
643. Thaçi D, Unnebrink K, Sundaram M, Sood S, Yamaguchi Y. Adalimumab for the treatment of moderate to severe psoriasis: subanalysis of effects on scalp and nails in the BELIEVE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:353-360.
644. Feldman SR, Green L, Kimball AB, Siu K, Zhao Y, Herrera V, *et al.* Secukinumab improves scalp pain, itching, scaling and quality of life in patients with moderate-to-severe scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2017;28:716-721.
645. Rompoti N, Katsimbri P, Kokkalis G, Boumpas D, Ikonomidis I, Theodoropoulos K, *et al.* Real world data from the use of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis, including scalp and palmoplantar psoriasis: a 104-week clinical study. *Dermatol Ther.* 2019;32:1-9.

646. Rich P, Gooderham M, Bachelez H, Goncalves J, Day RM, Chen R, *et al.* Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:134-142.
647. Ryan C, Sadlier M, De Vol E, Patel M, Lloyd AA, Day A, *et al.* Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:978-983.
648. Saraswat PK, Garg A, Mishra D, Garg S. A study of pattern of nonvenereal genital dermatoses of male attending skin OPD at a tertiary care center. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2014;35:129-134.
649. Maaty ASHA, Goma AHA, Mohammed GFA, Youssef IM, Eyada MMK. Assessment of female sexual function in patients with psoriasis. *J Sex Med.* 2013;10:1545-1548.
650. Ciocon DH, Horn EJ, Kimball AB. Quality of life and treatment satisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis and patients with psoriasis only: results of the 2005 Spring US National Psoriasis Foundation Survey. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:111-117.
651. Yang EJ, Beck KM, Sanchez IM, Koo J, Liao W. The impact of genital psoriasis on quality of life: a systematic review. *Psoriasis (Auckl).* 2018;8:41-47.
652. Schielein MC, Tizek L, Schuster B, Ziehfrennd S, Biedermann T, Zink A. Genital psoriasis and associated factors of sexual avoidance - a people-centered cross-sectional study in germany. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:adv00151.
653. Mahajan R, Kumaran MS, Narang T, Handa S, Dogra S. Genital psoriasis among Indians: a prospective cross-sectional study. *Australas J Dermatol.* 2015;56:e18-e20.
654. Meeuwis KA, de Hullu JA, Massuger LF, van de Kerkhof PCM, van Rossum MM. Genital psoriasis: a systematic literature review on this hidden skin disease. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:5-11.
655. Meeuwis KAP, Potts Bleakman A, van de Kerkhof PCM, Dutronc Y, Hennege C, Kornberg LJ, *et al.* Prevalence of genital psoriasis in patients with psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:754-760.
656. Larsabal M, Ly S, Sbidian E, Moyal-Barracco M, Dauendorffer JN, Dupin N, *et al.* GENIPSO: a French prospective study assessing instantaneous prevalence, clinical features and impact on quality of life of genital psoriasis among patients consulting for psoria- sis. *Br J Dermatol.* 2019;180:647-656.
657. Wang G, Li C, Gao T, Liu Y. Clinical analysis of 48 cases of inverse psoriasis: a hospital-based study. *Eur J Dermatol.* 2005;15:176-178.
658. Czuczwar P, Stepniak A, Goren A, Wrona W, Paszkowski T, Pawlaczyk M, *et al.* Genital psoriasis: a hidden multidisciplinary problem - a review of literature. *Ginekol Pol.* 2016;87:717-721.
659. Dopytalska K, Sobolewski P, Błaszczak A, Szymańska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia.* 2018;56:392-398.
660. Beck KM, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Treatment of genital psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2018;8:509-525
661. Kelly A, Ryan C. Genital psoriasis: impact on quality of life and treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20:639-646.
662. Bissonnette R, Nigen S, Bolduc C. Efficacy and tolerability of topical tacrolimus ointment for the treatment of male genital psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2008;12:230-234.
663. Stern RS. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The photochemotherapy follow-up study. *N Engl J Med.* 1990;322:1093-1097.
664. Thomas C, Matthies M, Homey B, Meller S. Intertriginous psoriasis. *Hautarzt.* 2020;71:263-268.
665. Carrera CG, Dapavo P, Malagoli P, Naldi L, Arancio L, Gaiani F, *et al.* PACE study: real-life Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 100 response with biological agents in moderate-severe psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:481-486.
666. Ryan C, Menter A, Guenther L, Blauvelt A, Bissonnette R, Yang F, *et al.* Efficacy and safety of ixekizumab in a randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 3b clinical trial in patients with moderate-to-severe genital psoriasis. *J Sex Med.* 2018;15:S6-S7.
667. Lebrun D, Hentzien M, Cuzin L, Rey D, Joly V, Cotte L, *et al.* Epidemiology of autoimmune and inflammatory diseases in a French nationwide HIV cohort. *AIDS.* 2017;31:2159-2166.

668. Centers for Disease Control - CDC. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1981;30:305-308.
669. Ho D. Plenary abstrat Th19* In: 11th International Conference on AIDS; 7-12 Jul 1996; Vancouver. Vancouver: International Conference on AIDS; 1996.
670. Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, *et al.* Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet.* 2005;366:378-384.
671. Ameen M. Marcadores cutâneos da infecção e progressão do HIV. *Curr HIV Res.* 2010;8:450-455.
672. Mallon E, Bunker CB. HIV-associated psoriasis. *AIDS Patient Care STDS.* 2000;14:239-246.
673. Marques SA, Rezende MF, Buttros RCM, Miot LDB, Marques MEA. Psoríase associada à infecção pelo HIV/AIDS. *Diagn Tratamento.* 2010;15:117-121.
674. Munoz-Pérez MA, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F, Colmenero MA. Dermatological findings correlated with CD4 lymphocyte counts in a prospective 3 year study of 1161 patients with human immunodeficiency virus disease predominantly acquired through intravenous drug abuse. *Br J Dermatol.* 1998;139:33-39.
675. Stevens RW, Baltch AL, Smith RP, McCreedy BJ, Michelsen PB, Bopp LH, *et al.* Antibody to human endogenous retrovirus peptide in urine of human immunodeficiency virus type 1-positive patients. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999;6:783-786.
676. Chevalier MF, Weiss L. The split personality of regulatory T cells in HIV infection. *Blood.* 2013;121:29-37.
677. Valdimarsson H, Baker BS, Jónsdóttir I, Powles A, Fry L. Psoriasis: a T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? *Immunol Today.* 1995;16:145-149.
678. Travers JB, Hamid QA, Norris DA, Kuns C, Giorno RC, Schlievert PM, *et al.* Epidermal HLA-DR and the enhancement of cutaneous reactivity to superantigenic toxins in psoriasis. *J Clin Invest.* 1999;104:1181-1189.
679. Alpalhão M, Borges-Costa J, Filipe P. Psoriasis in HIV infection: an update. *Int J STD AIDS.* 2019;30:596-604.
680. Doring HF. Treatment of seborrheic dermatitis. A clinical trial – an etiological approach. *Dermatologica.* 1984;169:125-133.
681. Fabbri P, Gelmetti C, Leigh G. *Manuale di dermatologia medica.* 2nd ed. Milano, Italy: Edra Masson; 2014.
682. Tripathi SV, Leslie KS, Maurer TA, Amerson EH. Psoriasis as a manifestation of HIV-related immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:e35-e36. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.09.032>.
683. Dover JS, Johnson RA. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus infection. Part II. *Arch Dermatol.* 1991;127:1549-1558.
684. Romani J, Puig L, Baselga E, De Moragas JM. Reiter's syndrome-like pattern in AIDS-associated psoriasiform dermatitis. *Int J Dermatol.* 1996;35:484-488.
685. Ruiz MDFA, Gaburri D, Almeida JRPD, Oyafuso LK. Regressão de psoríase em paciente HIV-positivo após terapia anti-retroviral. *An Bras Dermatol.* 2003;78:729-733.
686. Van Voorhees AS, Feldman SR, Koo JY, Lebwohl MG, Menter A. The psoriasis and psoriatic arthritis pocket guide treatment algorithms and management options. Portland: National Psoriasis Foundation; 2009.
687. Van Zander J, Orlow SJ. Efficacy and safety of oral retinoids in psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4:129-138.
688. Finkelstein M, Berman B. HIV and AIDS in patient dermatology. *Dermatol Clin.* 2000;18:509-520.
689. Dattilo G, Borgia F, Guarneri C, Casale M, Bitto R, Morabito C, *et al.* Cardiovascular risk in psoriasis: current state of the art. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17:85-91.
690. Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:470-478.
691. Morar N, Dlova N, Gupta AK, Naidoo DK, Aboobaker J, Ramdial PK. Erythroderma: a comparison between HIV positive and negative patients. *Int J Dermatol.* 1999;38:895-900.
692. Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF Jr, Gladman DD, Hsu S, Kalbet RE, *et al.* Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:291-299.
693. Kedzierska K, Crowe SM, Turville S, Cunningham AL. The influence of cytokines, chemokines, and their receptors on HIV-1 replication in monocytes and macrophages. *Rev Med Virol.* 2003;13:39-56.

694. Emer JJ. Is there a potential role for anti-tumor necrosis factor therapy in patients with human immunodeficiency virus? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009;2:29-35.
695. Bartke U, Venten I, Kreuter A, Gubbay S, Altmeyer P, Brockmeyer NH, *et al.* Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab. *Br J Dermatol.* 2004;150:784-786.
696. Sellam J, Bouvard B, Masson C, Rousière M, Villoutreix C, Lacombe K, *et al.* Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Joint Bone Spine.* 2007;74:197-200. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.05.012>.
697. Di Lernia V, Zoboli G, Ficarelli E. Long-term management of HIV/hepatitis C virus associated psoriasis with etanercept. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:444. doi: <http://doi.org/10.4103/0378-6323.110807>.
698. Lindsey SF, Weiss J, Lee ES, Romanelli P. Treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab in an HIV-positive patient. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:869-871.
699. Saeki H, Ito T, Hayashi M, Fukuchi O, Umezawa Y, Nobeyama Y, *et al.* Successful treatment of ustekinumab in a severe psoriasis patient with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1653-1655.
700. Torres T, Puig L. Apremilast: a novel oral treatment for psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:23-32.
701. Reddy SP, Shah VV, Wu JJ. Apremilast for a psoriasis patient with HIV and hepatitis C. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:e481-e482.
702. Orrell KA, Vakharia PP, Hagstrom EL, Brieva J, West DP, Nardone B. Prevalence of chronic hepatitis B and C in psoriasis patients: a cross-sectional study in a large US population. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:572-573.
703. Snast I, Atzmony L, Braun M, Hodak K, Pavlovsky L. Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: a retrospective cohort study and systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:88-97.
704. Chiu HY, Hui RC, Huang YH, Huang RY, Chen KL, Tsai YC, *et al.* Safety profile of secukinumab in treatment of patients with psoriasis as current hepatitis B or C: a multicentric prospective cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2018;98:829-834.
705. Piaserico S, Messina F, Russo FP. Managing psoriasis in patients with HBV or HCV infection: practical considerations. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20:829-845.
706. Chiu HY, Chiu YM, Liao NFC, Chi CC, Tsai TF, Hsieh CY, *et al.* Predictors of hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis treated with biological agents: a nine-year multicenter cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;S0190-9622.
707. Chularojanamontri L, Nimanong S, Wongpraparut C, Silpa-Archa N, Chaiyabutr C, Charoenpipatsin N. How do we treat psoriasis patients with hepatitis C infections in real-world situations? A retrospective analysis of 34 patients. *J Dermatolog Treat.* 2019:1-7.
708. Brasil. Ministério da Saúde. ABCDE do diagnóstico para as hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
709. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, *et al.* Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1029-1072.
710. Ruiz V, Manubens E, Puig L. Psoriasis in pregnancy: a review (I). *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:734-743.
711. Seeger JD, Lanza LL, West WA, Fernandez C, Rivero E. Pregnancy and pregnancy outcome among women with inflammatory skin diseases. *Dermatology.* 2007;214:32-39.
712. Raychaudhuri SP, Navare T, Gross J, Raychaudhuri SK. Clinical course of psoriasis during pregnancy. *Int J Dermatol.* 2003;42:518-520.
713. Boyd AS, Morris LF, Phillips CM, Menter MA. Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol.* 1996;35:169-172.
714. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol.* 2005;141:601-606.
715. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:985-991.
716. Oumeish OY, Al-Fouzan A-WS. Miscellaneous diseases affected by pregnancy. *Clin Dermatol.* 2006;24:113-117.
717. Landau JL, Moody MN, Kazakevich N, Goldberg LH. Psoriasis and the pregnant woman: what are the key considerations? *Skin Therapy Lett.* 2011;16:1-3.

718. Sasseville D. Dermatological therapy during pregnancy and lactation. In: Harap MWR, editor. *Skin changes and disease in pregnancy*. New York: Marcel Dekker; 1996. p. 249-329.
719. Bae Y-SSC, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, *et al*. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:459-477.
720. Vena GA, Cassano N, Bellia G, Colombo D. Psoriasis in pregnancy: challenges and solutions. *Psoriasis (Auckl)*. 2015;5:83-95.
721. Chi C-C, Mayon-White RT, Wojnarowska FT. Safety of topical corticosteroids in pregnancy: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol*. 2011;131:884-891.
722. Babalola O, Strober BE. Management of psoriasis in pregnancy. *Dermatol Ther*. 2013;26:285-292.
723. Draelos Z, Nayak A, Pariser D, Shupack JL, Chon K, Abrams B, *et al*. Pharmacokinetics of topical calcineurin inhibitors in adult atopic dermatitis: a randomized, investigator-blind comparison. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:602-609.
724. Lam J, Polifka JE, Dohil MA. Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:295-315.
725. Hyoun SC, Običan SG, Scialli AR. Teratogen update: methotrexate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94:187-207.
726. Kozłowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med*. 1990;88:589-592.
727. Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology*. 1993;47:533-539.
728. Nguyen C, Duhl AJ, Escallon CS, Blakemore KJ. Multiple anomalies in a fetus exposed to low-dose methotrexate in the first trimester. *Obstet Gynecol*. 2002;99:599-602.
729. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:401.e1-14; quiz 415.
730. Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:S59-S69.
731. Levy RA. O uso de drogas anti-reumáticas na gravidez. *Rev Bras Reumatol*. 2005;45:124-133.
732. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E, Moritz M, Keller M, Smith B, *et al*. Cyclosporin use during pregnancy. *Drug Saf*. 2013;36:279-294.
733. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Dermatology in General Medicine*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill; 2012.
734. Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ. Management of psoriasis in pregnancy. *BMJ*. 2007;334:1218-1220.
735. Gunnarskog JG, Källén AJ, Lindelöf BG, Sigurgeirsson B. Psoralen photochemotherapy (PUVA) and pregnancy. *Arch Dermatol*. 1993;129:320-323.
736. Carman WJ, Accortt NA, Anthony MS, Iles J, Enger C. Pregnancy and infant outcomes including major congenital malformations among women with chronic inflammatory arthritis or psoriasis, with and without etanercept use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26:1109-1118.
737. Johansen CB, Jimenez-Solem E, Haerskjöld A, Sand FL, Thomsen SF. The use and safety of TNF inhibitors during pregnancy in women with psoriasis: a review. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1349.
738. Pottinger E, Woolf RT, Exton LS, Burden AD, Nelson-Piercy C, Smith CH. Exposure to biological therapies during conception and pregnancy: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018;178:95-102.
739. Azulay-Abulafia L, Felix PAO, Souza C, Carvalho A, Levy R, Valenzuela F, *et al*. Immunobiologics in pregnancy: case reports from Latin America. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:18.
740. Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:417.e1-10; quiz 427.
741. Goldberg LD. Transmission of a vitamin-D metabolite in breast milk. *Lancet*. 1972;2:1258-1259.
742. Scheepers PTJ, van Houtum JLM, Anzion RBM, Harder R, Bos RP, van der Valk PGM. Uptake of pyrene in a breast-fed child of a mother treated with coal tar. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:184-187.

743. Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in pregnancy and lactation*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
744. Kurizky PS, Ferreira CC, Nogueira LSC, Mota LMH. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis during pregnancy and breastfeeding. *An Bras Dermatol*. 2013;90:367-375.
745. Berthelsen BG, Fjeldsøe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2225-2227.
746. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1793-1794.
747. Stengel J-Z, Arnold H-L. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol*. 2008;14:3085-3087.
748. Kane S, Ford J, Cohen R, Wagner C. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:613-616.
749. Fritzsche J, Pilch A, Mury D, Schaefer C, Weber-Schoendorfer C. Infliximab and adalimumab use during breastfeeding. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:718-719.
750. Caroppo F, Zacchino M, Milazzo E, Fontana E, Nobile F, Marogna C, *et al*. Quality of life in children with psoriasis: results from a monocentric study. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06368-5.
751. Bruins FM, Bronckers IMGJ, Groenewoud HMM, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ, Seyger MMB. Association between quality of life and improvement in psoriasis severity and extent in pediatric patients. *JAMA Dermatol*. 2020;156:72-78.
752. Manzoni AP, Pereira RL, Townsend RZ, Weber MB, Nagatomi AR, Cestari TF. Assessment of the quality of life of pediatric patients with the major chronic childhood skin diseases. *An Bras Dermatol*. 2012;87:361-368.
753. Fortina AB, Bardazzi F, Berti S, Carnevale C, Di Lernia V, El Hachem M, *et al*. Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group. *Eur J Pediatr*. 2017;176:1339-1354
754. Janniger CK, Schwartz A, Musumeci ML, Tedeschi A, Mirona B, Micali G. Infantile psoriasis. *Cutis*. 2005;76:173-177.
755. Cestari TF, Dantas LDP, Prati C. Psoríase na infância In: Romiti R, editor. *Compêndio de psoríase*. 2a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. p. 115-138.
756. Morris A, Rogers M, Fisher G, Arch B, Williams K. Childhood psoriasis: review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol*. 2001;18:188-198.
757. Lewkowicz D, Gottlieb AB. Pediatric psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther*. 2004;17:364-375.
758. Ozden MG, Tekin NS, Gurer MA, Akdemir D, Dođramacı C, Utaş S, *et al*. Environmental risk factors in pediatric psoriasis: a multicenter case-control study. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:306-312.
759. Osier E, Wang AS, Tollefson MM, Cordero KM, Daniels SR, Eichenfield A, *et al*. Pediatric psoriasis comorbidity screening guidelines. *JAMA Dermatol*. 2017;153:698-704.
760. Flato B, Lien G, Smerdel-Ramoya A, Vinje O. Juvenile psoriatic arthritis: long term outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36:642-650. Badaoui A, Tounian P, Mahé E. Psoriasis and metabolic and cardiovascular comorbidities in children: a systematic review. *Arch Pediatr*. 2019;26:86-94.
761. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schafer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010;162:633-636.
762. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, *et al*. Epidemiology and comorbidity in children with psoriasis and atopic eczema. *Dermatology*. 2015;231:35-40.
763. Gutmark-Little I, Shah KN. Obesity and the metabolic syndrome in pediatric psoriasis. *Clin Dermatol*. 2015;33:305-315.
764. de Jager ME, van de Kerkhof PC, de Jong EM, Seyger MM. A cross-sectional study using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) in childhood psoriasis: negative effect on quality of life and moderate correlation of CDLQI with severity scores. *Br J Dermatol*. 2010;163:1099-1101.
765. Tollefson MM. Diagnosis and management of psoriasis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61:261-277.
766. Ros S, Puig L, Carrascosa JM. Cumulative life course impairment: the imprint of psoriasis on the patient's life. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:128-134.

767. Prati C, Comparin J, Catucci BJ, Ferreira CT. Brazilian-portuguese version of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): validity study. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 2010;38:229-233.
768. Herz G, Blum G, Yawalkar S. Halobetasol propionate cream by day and halobetasol propionate ointment at night for the treatment of pediatric patients with chronic, localized plaque psoriasis and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:1166-1169.
769. de Jager ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:1013-1030.
770. Morison WL, Atkinson DF, Werthman L. Effective treatment of scalp psoriasis using the excimer (308 nm) laser. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006;22:181-183.
771. Hadi SM, Al-Quran H, de Sa Earp AP, Hadi AS, Lebwahl M. The use of the 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. *Photomed Laser Surg.* 2010;28:693-695.
772. Le Duff F, Fontas E, Giaccherio D, Sillard L, Lacour J-P, Ortonne J-P, *et al.* 308-nm excimer lamp vs. 308-nm excimer laser for treating vitiligo: a randomized study. *Br J Dermatol.* 2010;163:188-192.
773. Neumann NJ, Mahnke N, Korpusik D, Stege H, Ruzicka T. Treatment of palmoplantar psoriasis with monochromatic excimer light (308-nm) versus cream PUVA. *Acta Derm Venereol.* 2006;86:22-24.
774. Pavlovsky M, Baum S, Shapiro D, Pavlovsky L, Pavlotsky F. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:727-729.
775. Wong Y, Koh MJ, Chong WS. Role of narrowband ultraviolet B phototherapy in the treatment of childhood psoriasis in Asian children. *Pediatr Dermatol.* 2015;32:e221-e223.
776. van Geel MJ, Oostveen AM, Hoppenreijns EP, Hendriks JC, van de Kerkhof PC, de Jong EM, *et al.* Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: long-term daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry. *J Dermatolog Treat.* 2015;26:406-412.
777. Bronckers I, Seyger MMB, West DP, Lara-Corrales I, Tollefson M, Tom WL, *et al.* Safety of systemic agents for the treatment of pediatric psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2017;153:1147-1157.
778. Langley RG, Paller AS, Hebert AA, Creamer K, Weng HH, Jahreis A, *et al.* Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:64-70.
779. Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, Pariser D, Langley RG, Creamer K, *et al.* Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:762-768.
780. Papp K, Thaçi D, Marcoux D, Landells I, Hoeger P, Kotkin C, *et al.* Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:40-49.
781. Cline A, Bartos GJ, Strowd LC, Feldman SR. Biologic treatment options for pediatric psoriasis and atopic dermatitis. *Children (Basel).* 2019;6:103.
782. Lansang P, Bergman JN, Fiorillo L, Joseph M, Lara-Corrales I, Marcoux D, *et al.* Management of pediatric plaque psoriasis using biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:213-221.
783. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, *et al.* European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1792-1799.
784. Gooderham MJ, Van Voorhees AS, Lebwahl MG. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15:907-919.
785. Ly K, Beck KM, Smith MP, Thibodeaux Q, Bhutani T. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. *Psoriasis (Auckl).* 2019;9:37-42.
786. Bachelez H. Pustular psoriasis: the dawn of a new era. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:adv00034.
787. Romiti R, Maragno L, Arnone M, Takahashi MD. Psoriasis in childhood and adolescence. *An Bras Dermatol.* 2009;84:9-20.
788. Zhou LL, Georgakopoulos JR, Ighani A, Yeung J. Systemic monotherapy treatments for generalized pustular psoriasis: a systematic review. *J Cutan Med Surg.* 2018;22:591-601.

789. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, Tey KE, Chew SF. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol*. 2014;53:676-684.
790. Hausteiner UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14:382-388.
791. Dai Y-X, Chen -C-C. Flare-up of pustular psoriasis after ustekinumab therapy: case report and literature review. *Dermatol Sin*. 2018;36:222-225.
792. Boehner A, Navarini AA, Eyerich K. Generalized pustular psoriasis - a model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review. *Exp Dermatol*. 2018;27:1067-1077.
793. Morita A, Yamazaki F, Matsuyama T, Takahashi K, Arai S, Asahina A, *et al*. Adalimumab treatment in Japanese patients with generalized pustular psoriasis: results of an open-label phase 3 study. *J Dermatol*. 2018;45:1371-1380.
794. Arakawa A, Ruzicka T, Prinz JC. Therapeutic efficacy of interleukin 12/interleukin 23 blockade in generalized pustular psoriasis regardless of IL36RN mutation status. *JAMA Dermatol*. 2016;152:825-828.
795. Imafuku S, Honma M, Okubo Y, Komine M, Ohtsuki M, Morita A, *et al*. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: a 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study. *J Dermatol*. 2016;43:1011-1017.
796. Yamasaki K, Nakagawa H, Kubo Y, Ootaki K, Japanese Brodalumab Study Group. Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study. *Br J Dermatol*. 2017;176:741-751.
797. Saeki H, Nakagawa H, Ishii T, Morisaki Y, Aoki T, Berclaz P-Y, *et al*. Efficacy and safety of open-label ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1148-1155.
798. Saeki H, Nakagawa H, Nakajo K, Ishii T, Morisaki Y, Aoki T, *et al*. Japanese Ixekizumab Study Group. Efficacy and safety of ixekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis: results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). *J Dermatol*. 2017;44:355-362.
799. Viguier M, Guigue P, Pagès C, Smahi A, Bachelez H. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with the interleukin-1-receptor antagonist Anakinra: lack of correlation with IL1RN mutations. *Ann Intern Med*. 2010;153:66-67.
800. Huffmeier U, Watzold M, Mohr J, Schön MP, Mössner R. Successful therapy with anakinra in a patient with generalized pustular psoriasis carrying IL36RN mutations. *Br J Dermatol*. 2014;170:202-204.
801. Skendros P, Papagoras C, Lefaki I, Giatromanolaki A, Kotsianidis I, Speletas M, *et al*. Successful response in a case of severe pustular psoriasis after interleukin-1beta inhibition. *Br J Dermatol*. 2017;176:212-215.
802. Mansouri B, Richards L, Menter A. Treatment of two patients with generalized pustular psoriasis with the interleukin-1beta inhibitor gevokizumab. *Br J Dermatol*. 2015;173:239-241.
803. Ferreira ACAF, Anjos FSA, Yoshino PM, Hall LS, Pinto SCC, Lima RB. Psoríase eritrodérmica: relato de caso e revisão bibliográfica. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2014;47:185-193.
804. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2018.
805. Azulay-Abulafia L, Felix PAO. *Atlas de psoríase*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014.
806. Mumoli N, Vitale J, Gambaccini L, Sabatini S, Brondi B, Cei M. Erythrodermic psoriasis. *QJM*. 2014;107:315.
807. Khatri A, Eckert D, Oberoi R, Suleiman A, Pang Y, Cheng L, *et al*. Pharmacokinetics of risankizumab in asian healthy subjects and patients with moderate to severe plaque psoriasis, generalized pustular psoriasis, and erythrodermic psoriasis. *J Clin Pharmacol*. 2019;59:1656-1668.
808. Megna M, Gallo L, Balato N, Balato A. A case of erythrodermic psoriasis successfully treated with ixekizumab. *Dermatol Ther*. 2019;32:e12825.
809. Okubo Y, Mabuchi T, Iwatsuki K, Elmaraghy H, Torisu-Itakura H, Morisaki Y, *et al*. Long term efficacy and safety of ixekizumab in Japanese patients with erythroderma or generalized pustular psoriasis: subgroup analyses of an open label, phase 3 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:325-332.

810. Sano S, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, a human Interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. *J Dermatol*. 2018;45:529-539.
811. Havnaer A, Weinberg JM, Han G. Systemic therapies in psoriasis: an update on newly approved and pipeline biologics and oral treatments. *Cutis*. 2019;104:17-20.
812. Esquivel-García R, Estévez-Delgado G, Rodríguez-Orozco AR, Ochoa-Zarzosa A, García-Pérez ME. La psoriasis: de la investigación básica y clínica al desarrollo de nuevos tratamientos. *Gac Med Mex*. 2018;154:502-508.
813. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, Van-De-Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, *et al*. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol*. 2006;155:729-736.
814. Kocic H, Damiani G, Stamenkovic B, Tirant M, Jovic A, Tiodorovic D, *et al*. Dietary compounds as potential modulators of microRNA expression in psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:2040622319864805.
815. Hawkes JE, Nguyen GH, Fujita M, Florell SR, Callis Duffin K, Krueger GG, *et al*. MicroRNAs in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2016;136:365-371.
816. Papp KA, Merola JF, Gottlieb AB, Griffiths CEM, Cross N, Peterson L, *et al*. Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: results from BE ABLE 1, a 12-week randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2b trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:277-286.e10.
817. Chiricozzi A, De Simone C, Fossati B, Peris K. Emerging treatment options for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: evaluating bimekizumab and its therapeutic potential. *Psoriasis (Auckl)*. 2019;9:29-35.
818. Glatt S, Baeten D, Baker T, Griffiths M, Ionescu L, Lawson ADG, *et al*. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:523-532.
819. Banaszczyk K. Tildrakizumab in the treatment of psoriasis - literature review. *Reumatologia*. 2019;57:234-238. doi: 10.5114/reum.2019.87620.
820. Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Riaz IB, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018;29:569-578. doi: 10.1080/09546634.2017.1422591.
821. Sakkas LI, Zafiriou E, Bogdanos DP. Mini review: new treatments in psoriatic arthritis. Focus on the IL-23/17 axis. *Front Pharmacol*. 2019;10:872.
822. Özcan A, Sahin D, Impellizzeri D, Nguyen TT, Hafner J, Yawalkar N, *et al*. Nanoparticle-coupled topical methotrexate can normalize immune responses and induce tissue remodeling in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2020;140:1003-1014.e8.