



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Psoríase**

## **O Papel dos Biossimilares no Tratamento da Psoríase**

**Inês Queixinho Martins**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Doutora Neide Pereira

**Covilhã, maio de 2016**



## Agradecimentos

À Doutora Neide Pereira, pela orientação exemplar, pelo rigor e profissionalismo. Mas também pelo apoio, disponibilidade, simpatia e acessibilidade.

À Universidade da Beira Interior, em especial à Faculdade de Ciências da Saúde pela formação de excelência, pela disponibilidade, pela simpatia e acolhimento de todos os que formam esta casa.

Ao meu Pai e Mãe. Pela educação, formação e escala de valores que me foram transmitidos, por me guiarem sempre na melhor direção. Mas também por toda a amizade, apoio, e por estarem sempre presentes. Por tudo o que são, porque todas as páginas desta dissertação seriam insuficientes para descrever o que representam para mim.

À minha avó. Pelo amor incondicional. Por ser uma amiga, uma confidente. Por toda a experiência de vida transmitida. Por estar sempre presente na minha vida.

Ao João, meu irmão. Pela amizade e cumplicidade. Pelo companheirismo, por ser o meu companheiro de viagens. Por tudo o que vivemos, juntos, desde sempre.

À Joana e à Sofia, pela amizade, companheirismo, suporte e cumplicidade. Por todos os momentos, bons e menos bons, por tudo o que vamos recordar destes 6 anos. Por terem sido as colegas, as amigas, e a família que a Covilhã me proporcionou.

Aos restantes amigos, à Diana, Vera e Raquel. Por todas as conversas infindáveis, pelos telefonemas que duram horas, pelos risos incontroláveis, pelas viagens animadas, pelos dias de estágios passados da melhor forma, pelos momentos que irão sempre deixar saudade.

Ao Guilherme, o meu afilhado, por todas as brincadeiras e momentos reconfortantes, por todos os sorrisos e gargalhadas que foram a melhor distração que poderia ter ao longo do último ano.

Ao tio Paulo, meu padrinho, por toda a amabilidade e prontidão em resolver todos os problemas informáticos que assombraram a realização deste trabalho.

Aos meus primos, pelos momentos em família, pelos Verões passados na melhor companhia. Por todos os momentos em que choramos de tanto rir, por todas as conversas.

A todos os que se cruzaram no meu caminho, familiares e colegas que, de alguma forma, contribuíram para a minha formação e para a realização deste percurso.



“Nothing in live is to be feared,  
it is only to be understood.  
Now is the time to understand more,  
so that we may fear less.”

*Marie Curie*



## Resumo

**Introdução:** A psoríase é uma doença cutânea crónica, com uma prevalência significativa em Portugal e no Mundo. Caracteriza-se pela presença de placas eritematodescamativas localizadas em várias zonas corporais, acarretando um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes. Nas últimas décadas, fármacos biológicos imunomoduladores começaram a ser usados no tratamento da psoríase com resultados bastante satisfatórios. No entanto, estes representam um fardo económico para o sistema nacional de saúde. Expiradas as patentes desses fármacos, uma nova geração de fármacos biológicos economicamente mais rentáveis, chamados de biossimilares, foi recentemente aprovada para uso nestes doentes.

**Objetivos:** Serve a presente dissertação para proporcionar um enquadramento da psoríase desde a sua fisiopatologia ao seu tratamento. Pretende de forma holística e integradora uma visão geral dos mais recentes fármacos aprovados para uso na população psoriática, dando destaque especial aos biossimilares. Sobre estes, pretende-se um esclarecimento do que são, da forma como são aprovados, e quais os principais pontos de discórdia que atualmente existem relativos ao seu uso no tratamento da psoríase.

**Métodos:** Este trabalho baseia-se numa revisão bibliográfica de artigos científicos originais e de revisão publicados. A recolha bibliográfica para a realização desta dissertação alicerçou-se nas bases de dados *online* como a Pubmed e Uptodate. Na seleção dos artigos foi dada especial relevância aos artigos publicados entre 2005 e 2015. Foi também importante para a realização deste trabalho o recurso a livros da especialidade, na sua maioria disponíveis na biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

**Resultados/Conclusões:** Percebeu-se, pela realização deste trabalho, que a psoríase é uma doença não totalmente conhecida, estando a sua fisiopatologia ainda envolta em algumas incertezas. Com o decorrer dos anos e aperfeiçoamento das técnicas de investigação, novas estratégias para o seu tratamento tendem a desenvolver-se. Atualmente, a comunidade científica, médica e farmacêutica tem enfoque especial nos tratamentos biológicos, nomeadamente nos mais recentes biossimilares por constituírem uma proposta economicamente mais apetecível. Os biossimilares são anticorpos monoclonais, cópias dos medicamentos biológicos já previamente aprovados mas, devido ao seu complexo mecanismo de produção, não são exatamente iguais aos produtos de referência. Existem várias regras que regularizam a sua liberalização para uso no tratamento da psoríase. Atualmente, os biossimilares são aprovados para todas as indicações do fármaco original assim que a sua similaridade molecular, farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e eficácia sejam atestadas para uma das indicações do fármaco de referência. Este mecanismo de aprovação

tem o nome de extrapolação e é o cerne de várias dúvidas e fonte de discórdia relativa aos novos fármacos.

Tendo em conta que o uso destes fármacos poderia trazer vantagens quer a nível de saúde, quer a nível económico, conclui-se que mais informação deve ser disponibilizada de forma a dissipar todas as questões que atualmente dificultam o uso dos biossimilares.

## Palavras-chave

Psoríase, Tratamento da Psoríase, Tratamento do futuro, Biológicos, Biossimilares.

## Abstract

**Introduction:** Psoriasis is a chronic skin disease, with significant prevalence in Portugal and worldwide. It is characterized by the presence of erythematous and scaly plaques located in various areas of the body, resulting in a negative impact on quality of life of patients. In recent decades, biological immunomodulatory drug began to be used in the treatment of psoriasis with very satisfactory results. However, these represent an economic burden on the national healthcare system. Expired patents of these drugs, a new generation of more profitable biological drugs, called biosimilars, was recently approved for use in these patients.

**Objectives:** This work intent to provide a context of psoriasis from its pathophysiology to its treatment. Purposes in a holistic and integrated form an overview of the latest drugs approved for use in psoriatic population, with special emphasis on biosimilars. On these, the aim is a clarification of what they are, how they are approved and what the main points of controversy that currently exists relating to its use in the treatment of psoriasis.

**Methods:** This study is based on a literature review of original research and review articles published in recent years. The bibliographic collection for the realization of this dissertation was its foundations in online databases such as Pubmed and Uptodate. In the selection of articles was given special importance to articles published between 2005 and 2015. It was also important to carry out this work the use of specialty books, mostly available in the library of the Faculdade de Ciências da Saúde of the University of Beira Interior.

**Results / Conclusions:** It can be seen, by the completion of this work, that psoriasis is a disease not fully understood, and its pathophysiology is still shrouded in some uncertainty. Over the years and the improvement of investigative techniques new strategies for treatment tend to develop. Currently, the scientific, medical and pharmaceutical has a special focus on biological treatments, including the latest biosimilars for being an economically more attractive proposal. Biosimilars are monoclonal antibodies, copies of biological drugs already approved but, due to its complex mechanism of production, are not exactly equal to the reference product. There are several rules that regulate its liberation for use in the treatment of psoriasis. Currently, the biosimilar is approved for all indications of the parent drug, as soon as its molecular similarity, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy are attested to one of the leading drug indications. This approval mechanism is called extrapolation and is at the heart of many questions and source of disagreement concerning new drugs.

Given that the use of these drugs could bring advantages both in terms of health or economic, it is concluded that more information should be made available so as to remove all the issues that currently hinder the use of biosimilars.

## **Keywords**

Psoriasis; Psoriasis' treatment, The future treatment, Biological, Biosimilars.

# Índice

Agradecimentos	iii
Prefácio	v
Resumo	Vii
Abstract	Ix
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1. Introdução	1
2. Metodologia	3
3. A Psoríase	5
3.1. Epidemiologia	5
3.2. Etiologia	5
3.3. Fisiopatologia	6
3.4. Alterações Histológicas	8
3.5. Manifestações clínicas	9
3.5.1- A lesão cutânea elementar	9
3.5.2 - Formas de apresentação clínica	10
3.5.3 - Manifestações associadas	13
3.6. Comorbilidades	15
3.7. Diagnóstico	16
3.7.1- Diagnóstico diferencial	17
3.8. Prognóstico	18
4. Tratamento da Psoríase	21
4.1. Tratamentos tópicos	21
4.1.1. Emolientes	21
4.1.2. Corticosteroides	22
4.1.3. Análogos da vitamina D	23
4.1.4. Ácido salicílico	24
4.1.5. Retinoides - Tazaroteno	24
4.1.6. Inibidores da Calcineurina	25
4.1.7. Antralina ou Ditranol	25
4.1.8. Derivados de alcatrão e carvão	25

4.2. Fototerapia	26
4.2.1. Terapia UVB	26
4.2.2. PUVA -Fotoquimioterapia	27
4.2.3. Laser Excimer	28
4.3. Tratamentos sistémicos	28
4.3.1. Metotrexato	28
4.3.2. Ciclosporina	29
4.3.3. Retinoides Sistémicos- Acitretina	30
4.3.4. Outros tratamentos sistémicos	30
4.4. Tratamentos imunomoduladores biológicos	31
4.4.1. Infliximab	32
4.4.2. Adalimumab	33
4.4.3. Etanercept	34
4.4.4. Ustekinumab	34
4.4.5. Secucinumab	35
5. Biossimilares	37
5.1. O que são Biossimilares?	37
5.2. Aprovação dos Biossimilares para uso clínico	38
5.3. Conceitos básicos relativos à aprovação dos biossimilares	39
5.3.1. Extrapolação	39
5.3.2. Imunogenicidade	39
5.3.3. Farmacovigilância	40
5.3.4. Substituição, Permutabilidade e Nomenclatura	40
5.3.5. Ensaio Clínicos	41
5.4. Uso de biossimilares na psoríase	42
5.4.1. Uma breve experiência	42
5.4.2. Principais controvérsias no uso de biossimilares na psoríase	42
5.5. Impacte económico dos biossimilares	44
6. Perspetivas futuras	45
7. Conclusão	47
8. Bibliografia	49

## Lista de Figuras

Figura 1 - Fisiopatologia psoríase	8
Figura 2 - Corte histológico de lesão psoriática	9
Figura 3 - Lesão Cutânea elementar da Psoríase	10
Figura 4 - Formas de apresentação clínica	13
Figura 5 - Sinais e sintomas extra dérmicos associados	15



## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Diagnóstico Diferencial de Psoríase	17
Tabela 2 - Efeitos adversos e contra indicações dos fármacos anti-TNF $\alpha$ e anti-IL12/23	32



## Lista de Acrónimos

AINE's	Anti-inflamatórios não esteroides
AMPc	Adenosina Monofosfato cíclico
Ang	Angiopoetina
AR	Artrite Reumatoide
bFGF	Fator básico de crescimento fibroblástico
CLA	Antígeno linfocitário <i>cutâneo</i>
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EA	Espondilite Anquilosante
EMA	European Medicine Agency
EU	União europeia
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HPV	Vírus do papiloma humano
ICAM-1	Moléculas de adesão intercelular
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
IL	Interleucina
INF $\gamma$	Interferão gama
LFA	<i>Antígeno associado a função leucocitária</i>
LTc	Linfócitos T CD8+
LTh	Linfócitos T CD4+
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PASI-75	75% de melhoria do PASI
PTH	Paratormona
PUVA	Psolareno mais UVB
TB	Tuberculose
TCR	T-cell receptor
TNF	Fator de necrose tumoral
UV	Ultra-violeta
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VHB	Vírus da hepatite B
VIH	Vírus da imunodeficiência adquirida



# 1.Introdução

A psoríase é uma doença cutânea crónica comum e complexa responsável por grande sofrimento físico e psíquico. <sup>(1-4)</sup> É uma das doenças dermatológicas mais prevalentes no mundo e também em Portugal. <sup>(1,2,4-10)</sup> A psoríase é especialmente prevalente em caucasianos, no início da vida adulta. <sup>(3,5,6,11)</sup>

A etiologia da psoríase ainda não está completamente estabelecida, no entanto, existe consenso sobre a existência de fatores genéticos, imunológicos e ambientais que desempenham um papel preponderante no desenvolvimento desta patologia. <sup>(1,3,10,12)</sup>

A psoríase apresenta-se geralmente como placas eritematodescamativas, mais ou menos infiltradas. <sup>(5,6,10)</sup> Existem várias formas de apresentação clínica da doença, sendo a mais comum a psoríase crónica em placas, também chamada de psoríase vulgar. <sup>(2,3,5,10,13)</sup> No entanto, como doença sistémica, tem também manifestações extra cutâneas, tais como alterações ungueais e articulares. <sup>(2,3,5,6,10,13)</sup>

O diagnóstico da psoríase é essencialmente clínico. <sup>(2,3,5,10)</sup> O prognóstico desta doença é altamente variável, sendo dependente da forma de apresentação da doença, de manifestações extra dérmicas e de comorbilidades. <sup>(13-15)</sup>

Clarificar o doente de que a psoríase não é uma doença contagiosa, nem que aumenta a probabilidade de desenvolver patologias malignas é um ponto fundamental no tratamento do doente. <sup>(5,14)</sup> Existe atualmente uma panóplia de fármacos que são aplicados de acordo com a forma de apresentação da doença, gravidade e preferência do doente. <sup>(2,5,10,16)</sup>

Os fármacos de aplicação tópica constituem um pilar no tratamento da psoríase, sendo alguns deles usados desde há vários séculos no tratamento desta doença. <sup>(5)</sup> Estes fármacos são muitas vezes usados em associação com fototerapia, outra forma de tratamento possível, que também pode ser aplicada de forma isolada. <sup>(3,14)</sup>

Terapias sistémicas estão também disponíveis para o tratamento de formas mais graves de psoríase. <sup>(2,5,15)</sup> De forma clássica têm sido usados retinoides e citostáticos tais como o metotrexato e a ciclosporina. <sup>(3,6,10,17)</sup> Estas moléculas têm alguma toxicidade associada, com efeitos adversos que não podem ser menosprezados. <sup>(3,5,6,10,14-17)</sup>

Nos últimos anos, o conhecimento mais profundo da fisiopatologia da psoríase, nomeadamente de vias moleculares, proporcionaram o desenvolvimento de novos fármacos imunomoduladores produzidos por organismos vivos. <sup>(2,17,18)</sup> Estas novas moléculas, produto da

biotecnologia, são direcionadas para neutralizar alvos específicos intervenientes na cascata inflamatória imunomediada. <sup>(19-21)</sup> Ficaram conhecidos como medicamentos biológicos e vieram revolucionar o tratamento de doentes com formas da doença refratária a tratamentos convencionais, ou com reações adversas que impossibilitava o seu uso. <sup>(6,10)</sup> No entanto, os medicamentos biológicos representam grandes encargos económicos para a saúde, razão pela qual não estão disponíveis a todos os doentes. <sup>(6,10)</sup>

Atualmente em Portugal estão disponíveis três classes de fármacos biológicos, os anti-TNF $\alpha$ , os anti-IL12/23 e os inibidores da IL17A. <sup>(2,19,22-28)</sup> Ao longo desta dissertação, estes serão analisados de forma mais exaustiva, nomeadamente no que concerne às suas indicações, mecanismo de ação e efeitos adversos.

Após a patente do fármaco biológico infliximab ter expirado, foi aprovado pela EMA, em 2013, o uso do primeiro biossimilar. <sup>(29-31)</sup> Os biossimilares são produtos de biotecnologia, produzidos por organismos vivos, cópias de fármacos biológicos já existentes e aprovados. No entanto, estes não são genéricos, na medida em que o princípio ativo não é exatamente igual, mas apenas similar. <sup>(22,29,32-35)</sup> Estas moléculas biossimilares têm os custos de produção diminuídos, uma vez que não têm de ser sujeitos a muitos dos testes realizados para a liberalização do fármaco original. Assim, apresentam-se no mercado com um preço competitivo relativamente aos fármacos de referência. <sup>(36,37)</sup> No entanto, atualmente existem ainda algumas dúvidas sobre o que são biossimilares e alguns pontos de discórdia relativos à sua utilização.

Esta dissertação tem como objetivo uma revisão bibliográfica que integre de forma holística várias temáticas relativas à psoríase. Desde a sua fisiopatologia, a forma como atualmente se percebe esta doença, passando pelos tratamentos convencionais até aos fármacos mais recentemente aprovados. Relativamente à atualidade, este trabalho tem como objetivo dar ênfase especial aos biossimilares, de forma a esclarecer o que são, a forma como são aprovados, e apresentar os vários pontos de discórdia que têm apaixonado médicos, farmacêuticos e investigadores ao longo dos últimos anos.

## 2. Metodologia

Esta dissertação baseia-se numa revisão bibliográfica de artigos originais e de revisão científica. A recolha bibliográfica para a sua realização alicerçou-se nas bases de dados *online*, *Pubmed* e *Uptodate*. A pesquisa foi realizada tendo por base os termos “Fisiopatologia da psoríase”, “Tratamento da psoríase”, “Tratamentos biológicos da psoríase”, “Bioequivalentes”, “Uso de Bioequivalentes na psoríase”, nos idiomas português, espanhol e inglês. Foi dada primazia aos artigos publicados entre 2005 e 2016, não descurando artigos cientificamente relevantes não incluídos neste intervalo temporal.

Foram também consultados livros da especialidade disponíveis na biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde, bem como exemplares que constituem a biblioteca pessoal da orientadora.



## 3. A psoríase

### 3.1. Epidemiologia

A psoríase é uma das doenças dermatológicas mais prevalentes no mundo. <sup>(5)</sup> A nível mundial estima-se que a psoríase afete entre 2% a 3% da população. <sup>(1,2,4-10,38)</sup> Só em Portugal cerca de 250 mil pessoas estão diagnosticadas com esta doença. <sup>(22)</sup>

A distribuição da psoríase não é uniforme em todos os países, podendo a prevalência variar entre os 0.1% até 11.8%. <sup>(3,13,16)</sup> Aparentemente há uma relação entre o aumento da latitude e a sua prevalência, possivelmente relacionado com o efeito da luz solar na doença, mas esse facto não é concordante em todos os estudos. <sup>(3,13,15)</sup> Verifica-se uma variação da prevalência entre raças, sendo os caucasianos os mais afetados. <sup>(3)</sup>

A incidência da psoríase rege-se por uma distribuição bimodal, em que são encontrados dois picos de idade onde a maioria dos casos são diagnosticados. <sup>(13)</sup> O primeiro entre os 20 e os 30 anos de idade, e o segundo entre os 50 e 60. <sup>(5,6,15)</sup> Ambos os sexos parecem ser afetados com a mesma prevalência, ainda que existam estudos que apontem para um diagnóstico mais precoce no género feminino. <sup>(5,6,11)</sup>

### 3.2. Etiologia

A psoríase é uma doença multifatorial resultante da hiperproliferação de queratinócitos na epiderme, que é acompanhada de um aumento da taxa de renovação celular e inflamação. <sup>(12)</sup> Embora a causa exata do despoletar da doença ainda não esteja completamente estabelecida, a comunidade científica concorda com a existência de fatores genéticos, imunológicos e ambientais que promovem o aparecimento desta patologia. <sup>(1,3,10,12,15,16)</sup>

Desde cedo foi possível observar que a incidência da psoríase era superior em doentes com familiares de primeiro ou segundo grau que já manifestavam a doença. <sup>(6,13)</sup> Sendo que cerca de um terço dos doentes relatava história familiar de psoríase aquando do seu diagnóstico. <sup>(5)</sup>

Hoje, do ponto de vista genético sabe-se que a suscetibilidade para a doença é de carácter poligénico. <sup>(10)</sup> Até ao momento foram encontradas pelo menos nove regiões do genoma associadas à psoríase (PSORS 1-9). <sup>(1,6,13)</sup> Um dos mais importantes e estudados é o PSORS-1, situado na terceira sub-banda, da banda 1 da região 2 do braço curto do cromossoma 6 (6p21.3). <sup>(1,3,5,6,10,13)</sup> Este locus é parte do complexo major de histocompatibilidade e contém genes como o HLA-C, no qual está incluído o alelo de risco HLA-Cw6. Este alelo está fortemente associado a formas de psoríase familiar de início precoce. <sup>(3,5,6,13,39)</sup>

Estudos comparativos em gêmeos monozigóticos, em que a penetrância da doença se mostrou inferior a 100%, evidenciaram não só a componente genética, mas também a influência ambiental que existe no desenvolvimento da doença. <sup>(3,5,6)</sup>

Quanto a fatores ambientais que possivelmente contribuem para a manifestação da psoríase existem muitos já conhecidos, tais como: <sup>(2,6,10,14,15,40)</sup>

- Fatores de *stress* local, como traumas físicos, cirúrgicos, elétricos ou por radiação;
- Infecções, tais como infecção por estreptococos e HIV;
- Vacinação;
- Fármacos, tais como o lítio, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroides, betabloqueantes, e inibidores da enzima de conversão da angiotensina;
- Fatores endócrinos, como hipocalcemia, gravidez e obesidade;
- Hábitos tais como o consumo de álcool, tabaco;
- *Stress* psicogénico.

### 3.3.Fisiopatologia

Historicamente a psoríase era considerada um distúrbio primariamente epidérmico, resultante de uma disfunção do metabolismo queratinocitário. <sup>(1,3,6,40)</sup> Este paradigma foi alterado quando se verificou que alguns agentes imunomoduladores, bem como transplantes de medula óssea levavam a uma melhoria dos sinais e sintomas provocados pela doença. <sup>(6,15,16)</sup>

Atualmente ainda não existem certezas sobre a fisiopatologia da doença, mas é unânime que esta resulta de uma contribuição multifatorial do sistema imunológico, dos queratinócitos e da microcirculação, num indivíduo com suscetibilidade genética onde fatores endógenos e exógenos se conjugam. <sup>(1,6,14,16)</sup> O sistema imunitário inato, constituído pelos queratinócitos, células dendríticas, macrófagos, mastócitos e células endoteliais, interage com células do sistema imune adaptativo, os linfócitos T, promovendo uma cascata inflamatória que culmina com o desenvolvimento da placa psoriática. <sup>(1,2,41)</sup>

O mecanismo exato pelo qual ocorre a ativação do sistema imunitário não é totalmente conhecido. Postula-se que fatores ambientais, tais como trauma, fármacos ou infecções, ativem os queratinócitos. Estes iniciam a produção de IL1- $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e proteínas de choque térmico desenvolvendo um processo inflamatório local que culmina com a ativação das células dendríticas, nomeadamente das células de langerhans, residentes na derme e epiderme. <sup>(41)</sup>

Uma vez ativas, as células dendríticas processam e expressam antígenos, até ao momento desconhecidos, através do complexo major de histocompatibilidade (MHC). Estas células têm capacidade de produzir citocinas pró inflamatórias, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ),

interleucinas (IL) nomeadamente IL6, IL23, IL12 e interferão gama (INF $\gamma$ ). Migram até aos gânglios linfáticos regionais onde apresentam os antígenos a células T *naive*. <sup>(1,3,6,7,40,41)</sup>

O mecanismo de apresentação está dependente da ligação do antígeno ao recetor de membrana da célula T (TCR). Para o mecanismo de ativação das células T ser completo, é necessário um estímulo adicional, chamado de sinapse imunológica, entre a célula apresentadora de antígenos e a célula T *naive* no qual intervêm interações entre as moléculas ICAM/LFA-1, LFA-3/CD2 ou CD80(86)/CD28 da célula dendrítica e da célula T *naive* respetivamente. <sup>(1,3,6,7,41)</sup> Estas moléculas são atualmente alvo de estudo para finalidades terapêuticas. <sup>(1,41)</sup>

As células T *naive* diferenciam-se preferencialmente em linfócitos T CD4+ tipo 1 (LTh1), tipo 17 (LTh17) e tipo 22 (LTh22) e também em linfócitos T CD8+ tipo 1 (LTc1). <sup>(1,6,7,41)</sup> Diferenciam-se nestes subtipos em particular por ação de mediadores inflamatórios produzidos pelas células dendríticas, especialmente a IL-12, responsável pela diferenciação em LTh1 e a IL-23 que promove a diferenciação em LTh17. <sup>(1,2,6,7,41)</sup>

Os LTh1, LTh17 e LTh22 e LTc1 migram através da circulação linfática e sanguínea até à pele atraídos por quimiocinas produzidas pelos queratinócitos. Um aspeto chave desta migração é a interação entre os recetores de superfície das células T, os CLA e LFA-1 e os recetores da célula endotelial ativa ICAM-1 e E-selectina. <sup>(3,6,7,41)</sup> Os LTh concentram-se especialmente na derme, e os LTc na epiderme. <sup>(41)</sup>

Na derme, os LTh1 produzem IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-2 que vão propagar a resposta inflamatória atuando sobre queratinócitos e células dendríticas. Os LTh17 segregam IL-17, IL-17F, IL-22, e IL-6 que vão atuar sobre os queratinócitos, estimulando a sua proliferação, libertação de  $\beta$ -defensina, e de quimiocinas recrutadoras de neutrófilos. <sup>(1-3,6,7)</sup> Os LTh22 vão produzir IL-22 que vai estimular a proliferação dos queratinócitos e a produção de mais quimiocinas dirigidas ao recrutamento de células T. <sup>(6)</sup> As células dendríticas mieloides são as mais abundantes na psoríase, além de atuarem como apresentadoras de antígenos, são também células inflamatórias sendo as principais produtoras de IL-20, que vai contribuir para a proliferação dos queratinócitos e vasodilatação. <sup>(41)</sup>

Consequentemente os queratinócitos vão proliferar e sofrer alterações, verificando-se uma hiperplasia da epiderme associada à perda dos marcadores de diferenciação dos queratinócitos. <sup>(13)</sup> São também os queratinócitos os responsáveis pela produção de fatores angiogénicos como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator básico de crescimento fibroblástico (bFGF) e angiopoetina (Ang), estimulando a neoangiogénese. <sup>(6,13)</sup> O TNF- $\alpha$  apresenta-se, também nesta fase, como um mediador importante na via de sinalização promotora da neovascularização. <sup>(13)</sup>

Desta forma estão criadas condições para que alterações da vascularização e da proliferação de queratinócitos, típicas da psoríase, ocorram. Estas não constituem apenas uma disfunção dermatológica local, mas sim uma resposta inflamatória sistêmica e complexa em que as interações entre células dérmicas locais e células do sistema imunitário têm um papel preponderante. (2,3)

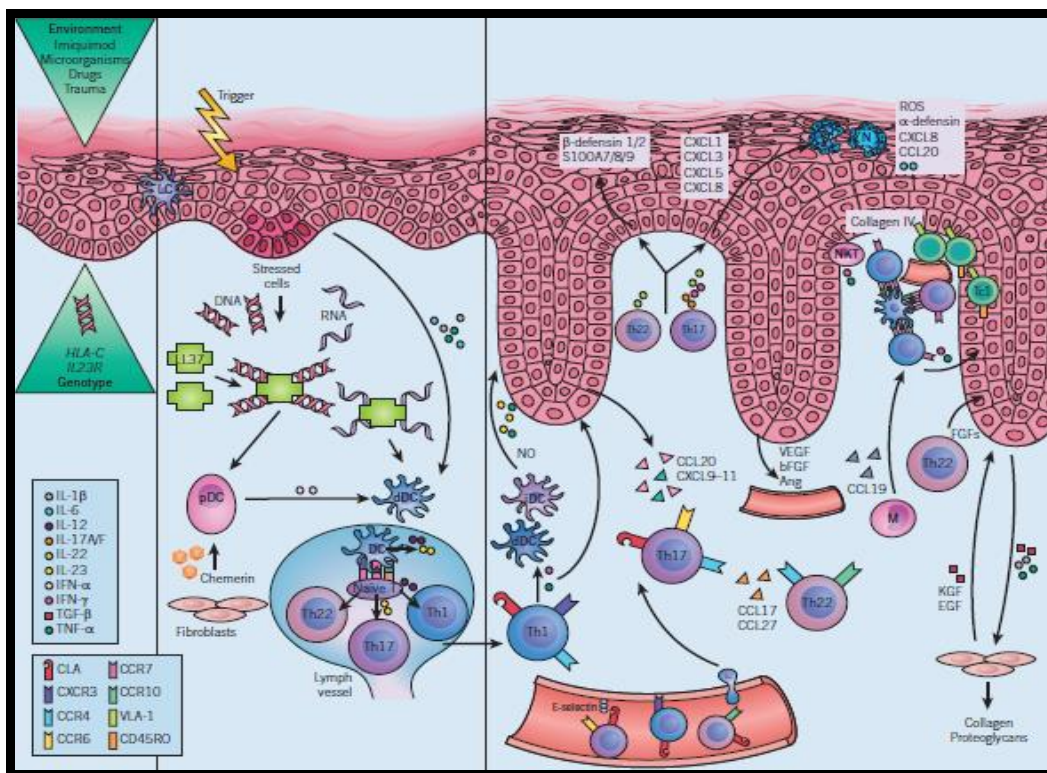


Figura 1- Fisiopatologia da psoríase. A imagem ilustra a interação entre as moléculas intervinientes na formação das lesões psoriáticas. (6)

### 3.4. Alterações Histológicas

Do ponto de vista histológico, as lesões psoriáticas totalmente desenvolvidas têm uma morfologia inconfundível em que os aspetos inflamatórios e as alterações da derme e epiderme são preponderantes. (14,42) Estas alterações apenas se observam em zonas onde existe lesão macroscópica, sendo que as restantes áreas apresentam uma histologia totalmente normal, idêntica à dos indivíduos não portadores da doença. (13)

Na epiderme há uma evidente acantose, com a camada de células espinhosas expandida formando cristas epidérmicas engorgitadas, de forma retangular que invadem a derme. (5,6) A camada granular está ausente e a camada córnea contém queratinócitos com núcleos - paraqueratose. (5,6,15) Também na epiderme são visíveis infiltrados leucocitários sob duas formas consideradas de elevado valor diagnóstico para a psoríase: a acumulação de neutrófilos formando pústulas espongíóticas - Pústula espongiforme de Kogoj, e aglomeração

de detritos de neutrófilos no estrato córneo, devido à paraqueratose, formando microabscessos- Microabscessos de Munro. <sup>(5,6,10,13,15)</sup>

Na derme, verifica-se um aumento do número, tamanho e tortuosidade dos capilares. <sup>(5,6,10,13-15)</sup> As papilas dérmicas encontram-se alongadas, com os capilares dilatados à superfície, devido à fina camada epidérmica que cobre as papilas. É também visível um edema marcado. <sup>(6)</sup> Estes achados são acompanhados por uma infiltração perivascular de linfócitos, neutrófilos, e macrófagos. <sup>(6,10)</sup>

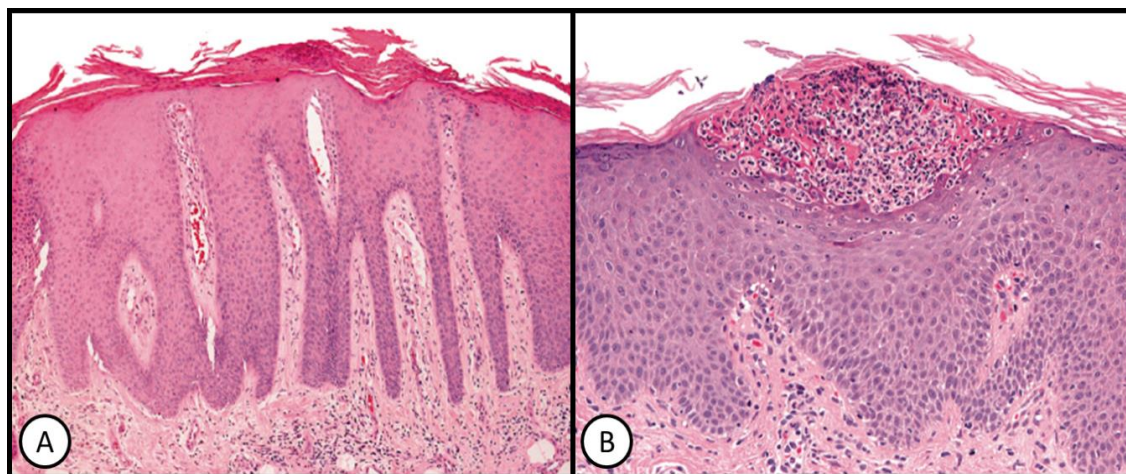


Figura 2- Corte histológico de lesão psoriática. A- Placa psoriática desenvolvida. Observa-se hiperplasia da epiderme com cristas epidérmicas engorgitadas, de forma retangular que invadem a derme. Na derme visualizam-se papilas alongadas, com capilares dilatados. É visível paraqueratose. <sup>(6)</sup> B- Pústula espongiiforme de Kogoj. Coleção de neutrófilos na epiderme. <sup>(6)</sup>

### 3.5. Manifestações clínicas

#### 3.5.1. A lesão cutânea elementar

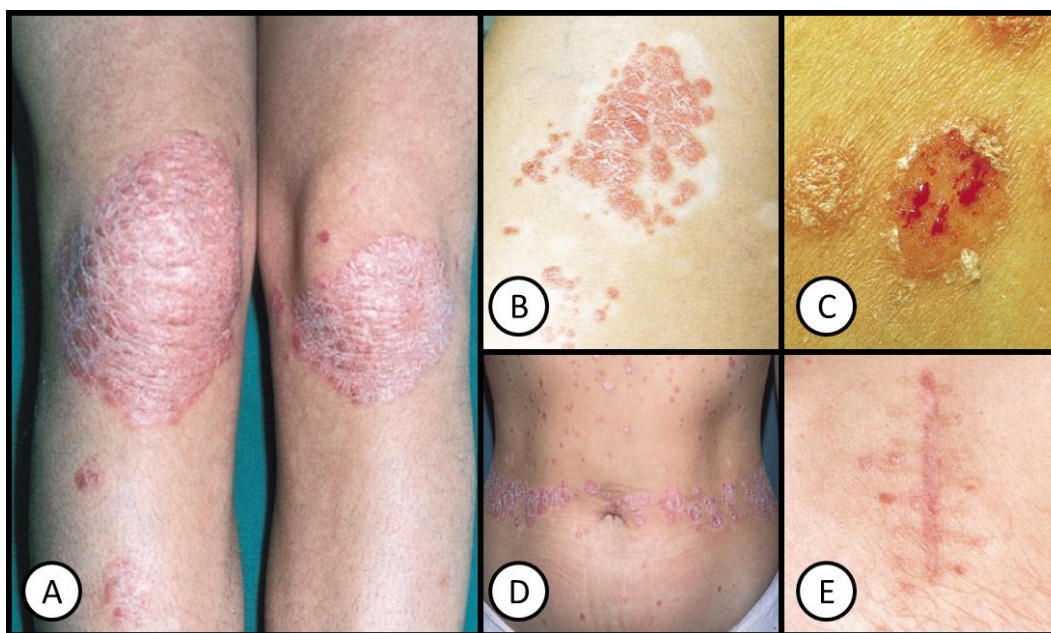
A lesão cutânea elementar da psoríase apresenta-se como uma placa espessa eritematodescamativa, com um bordo bem delimitado. <sup>(5,6,10,14-16)</sup> Inicialmente as lesões são, na sua maioria, de pequenas dimensões, com bordos redondos ou ovais, distribuídas simetricamente ao eixo longitudinal do corpo. Com a evolução da doença podem confluir, apresentar bordos policíclicos e cobrir uma vasta área corporal. <sup>(6,10,14-16)</sup>

Durante exacerbações é comum as lesões apresentarem-se pruriginosas, com um bordo eritematoso mais exuberante e algum grau de expansão. Lesões de coceira também podem estar presentes nestas alturas. <sup>(6)</sup>

Não é raro que a placa psoriática seja circundada por um halo esbranquiçado, chamado anel de Woronoff, muitas vezes este aparece em consequência de alguns tratamentos, pensa-se que possa corresponder a uma região com déficit local de prostaglandina E2. <sup>(6,10)</sup>

As escamas presentes nas lesões são habitualmente espessas, aderentes com aspeto similar a uma lâmina de cera. <sup>(10)</sup> Ao se remover uma escama, por raspagem sistemática, é revelada uma base eritematosa, húmida, subjacente, na qual surge um ponteadado hemorrágico devido ao trauma provocado nos capilares dilatados mais superficiais, este sangramento é característico da lesão psoriática, e tem o nome de sinal de Auspitz. <sup>(5,6,14-16)</sup>

O fenómeno de Koebner é outra característica da psoríase. Este refere-se ao surgimento de lesões psoriáticas em zonas onde ocorreu um trauma recente. O intervalo de tempo entre a lesão e o surgimento da placa psoriática pode variar, sendo o mais habitual, entre duas a quatro semanas. <sup>(5,13,16)</sup> As lesões que originam este fenómeno são variadas, tais como queimaduras solares, exantemas virais, reações adversas a medicamentos com manifestações cutâneas, feridas cirúrgicas, fricção mecânica, entre outras. <sup>(5,6)</sup> Este fenómeno explica-se pelo facto da afeção traumática despoletar a cascata de reações a nível imunitário com resultante resposta hiperproliferativa epidérmica. <sup>(5)</sup> Embora não seja exclusivo da psoríase, quando presente, ajuda a estabelecer um diagnóstico. <sup>(16)</sup>



**Figura 3-** Lesão cutânea elementar da Psoríase. A- Placas psoriáticas de grandes dimensões; B- Anel de Woronoff. Halo esbranquiçado em redor de placa em regressão; C- Sinal de Auspitz. Pontos de hemorragia capilar após remoção de escamas; D e E- Fenómeno de Koebner. Lesões psoriáticas surgem em zonas de lesão pregressa, num local de trauma devido ao vestuário, e numa cicatriz de cirurgia anterior, respetivamente. <sup>(14)</sup>

### 3.5.2 - Formas de apresentação clínica

#### Psoríase vulgar

Psoríase crónica em placas, ou psoríase vulgar, é a forma mais comum de psoríase sendo responsável por cerca de 80% a 90% dos casos. <sup>(2,3,5,10,13-16)</sup> Inicia-se, na maioria das vezes, no adulto jovem, embora as crianças também possam ser afetadas. <sup>(10)</sup>

A lesão típica é uma placa descamativa, com base eritematosa. Inicialmente pequenas, posteriormente aumentam e confluem podendo chegar a atingir grandes áreas corporais. Os sinais de Auspitz e de Koebner estão muitas vezes presentes, o último especialmente em fases de atividade da doença. (5,10,13,15)

A distribuição das lesões é, na maioria dos doentes, caracteristicamente simétrica. (6,13-16) Sendo as zonas mais afetadas as superfícies extensoras dos membros, cotovelos e joelhos, o couro cabeludo, região lombo sagrada, região nadegueira e peri-umbilical. (3,5,6,10,14-16) O envolvimento das mãos, pés e genitais, embora menos frequente, não é incomum. (5,6) Tipicamente as lesões não são pruriginosas, no entanto, há doentes que descrevem um prurido de leve a moderado. Sinais sistémicos estão habitualmente ausentes. (10,15)

### **Psoríase Gutata**

É uma forma aguda de psoríase, mais prevalente em crianças e adolescentes. Caracteriza-se pelo aparecimento de pápulas eritematosas, descamativas, com menos de um centímetro de diâmetro. Caracteristicamente, as lesões distribuem-se especialmente no tronco e regiões proximais dos membros, poupando as palmas e as plantas. Nos adultos pode atingir áreas incomuns como a face. (2,3,5,13-16)

Há evidências que este tipo de psoríase se encontra associado a uma infeção estreptocócica antecedente, normalmente uma amigdalite ou faringite nas duas semanas precedentes. (2,3,5,6,13-16) Existem também fortes indícios de associação entre este tipo de psoríase e o alelo de risco HLA-Cw6. (15,16)

### **Psoríase Inversa**

É uma variante da psoríase que afeta zonas específicas do corpo, normalmente áreas de flexura e intertriginosas tais como região axilar, fossa poplítea, fossa cubital anterior, pregas submamárias, região inguinal e interglútea. (2,3,10,15,16) Indivíduos com excesso de peso e obesos são mais predispostos a este tipo de psoríase. (15)

Normalmente as lesões de psoríase inversa são zonas eritematosas, brilhantes, com aspeto inflamatório, macerado e exsudativo. Geralmente não têm escamas devido à maior fricção e humidade dos locais onde se localizam. (2,10,13-16)

### **Psoríase Eritrodérmica**

Este tipo de afeção psoriática é caracterizada por um exantema generalizado, com lesões descamativas dispersas. Envolve praticamente toda a superfície corporal, chegando a atingir 100%. (3,5,6,10,13,15)

Nesta forma de psoríase o eritema é a alteração cutânea mais exuberante. (16) O tegumento apresenta-se vermelho vivo, com escamas superficiais finas, diferentes das típicas escamas

espessas aderentes. Também nesta forma de psoríase está presente um aumento da proliferação e diminuição da diferenciação dos queratinócitos. <sup>(14,16)</sup>

Esta condição pode por em causa a vida do doente, necessitando, muitas vezes de internamento. O aumento do fluxo sanguíneo devido à vasodilatação compromete a regulação térmica. Outras complicações conhecidas são a falência cardíaca, hipoalbuminémia e infeções graves, existindo casos de sepsis relatados. <sup>(3,5,6,10,13-16)</sup>

A causa precipitante mais comum desta forma de psoríase é a retirada de corticoterapia sistémica, razão pela qual esta deve ser evitada em doentes com psoríase. <sup>(3,14,15)</sup>

### **Psoríase Pustulosa**

A psoríase pustulosa disseminada, ou psoríase de von Zumbusch é caracterizada pelo desenvolvimento de pústulas estéreis, sobre pele eritematosa. Normalmente acomete adultos com psoríase vulgar ou eritrodérmica pré existente, embora também possa surgir em doentes sem histórico de qualquer forma de psoríase. <sup>(2,10,14,15)</sup>

Este tipo de psoríase desenvolve-se devido à invasão dermoepidérmica por neutrófilos. As pústulas coalescem acabando por formar “lagos de pus” estéreis, com uma fina camada de pele à superfície que rompe com facilidade. Este fenómeno acaba por originar erosões de dimensão variada que põem em causa a integridade da barreira protetora da pele. <sup>(2,3,6,10,14)</sup> A psoríase de Von Zumbusch está muitas vezes associada a fatores externos e biológicos tais como uma rápida retirada de corticosteroides, gravidez, infeções e hipocalcemia. <sup>(15)</sup>

A evolução da doença é grave, verificando-se deterioração do estado geral, com sintomas sistémicos tais como febre, neutrofilia, aumento da proteína C reativa e velocidade de sedimentação eritrocitária. Comumente à psoríase eritrodérmica, também esta forma pode por em causa a vida do doente devido a uma perda excessiva de fluidos e eletrólitos, maior suscetibilidade a infeções, e consequentemente maior risco de sepsis. Achados como hipoalbuminemia, hipocalcemia, necrose tubular aguda renal, hepatite tóxica, e falência cardíaca são outras complicações que podem estar associadas ao quadro clínico. <sup>(2,3,5,10,15,16)</sup>

Outra forma de apresentação clínica é a psoríase pustulosa localizada, sendo a mais frequente a psoríase pustulosa palmo-plantar. Esta atinge preferencialmente as extremidades superiores e inferiores de doentes do sexo feminino, com história de psoríase vulgar, e parece ter uma relação com hábitos tabágicos. O seu início acontece habitualmente entre a quarta e quinta década de vida. <sup>(13,14)</sup> Esta forma de psoríase tem uma evolução crónica, com remissões e agudizações, as pústulas podem estar associadas a ardor e prurido. Normalmente não tem implicações clínicas ameaçadoras da vida, no entanto, pode reduzir a qualidade de vida dos doentes ao causar problemas no uso das mãos e na locomoção. É habitualmente pouco influenciada pela terapêutica. <sup>(3,10,13,16)</sup> Outra forma de psoríase pustulosa é a Acrodermatite

Contínua de Hallopeau. Esta forma da doença é caracterizada pelo aparecimento de pústulas estéreis, dolorosas, especialmente nos dedos das mãos e pés. Progressivamente leva a distrofia ungueal, e nos casos mais graves, a atrofia das falanges distais. <sup>(15,16)</sup>

### Psoríase Seborreica

Esta forma de psoríase apresenta-se com escamas oleosas, em áreas restritas tais como supraciliares, sulcos nasolabiais, retroauriculares, couro cabeludo e zona pré-esternal. <sup>(13,14,16)</sup> É importante fazer diagnóstico diferencial com dermatite seborreica, devido à sobreposição entre a clínica e os locais onde mais frequentemente surgem estas patologias, este pode ser complicado. <sup>(13,14,16)</sup>

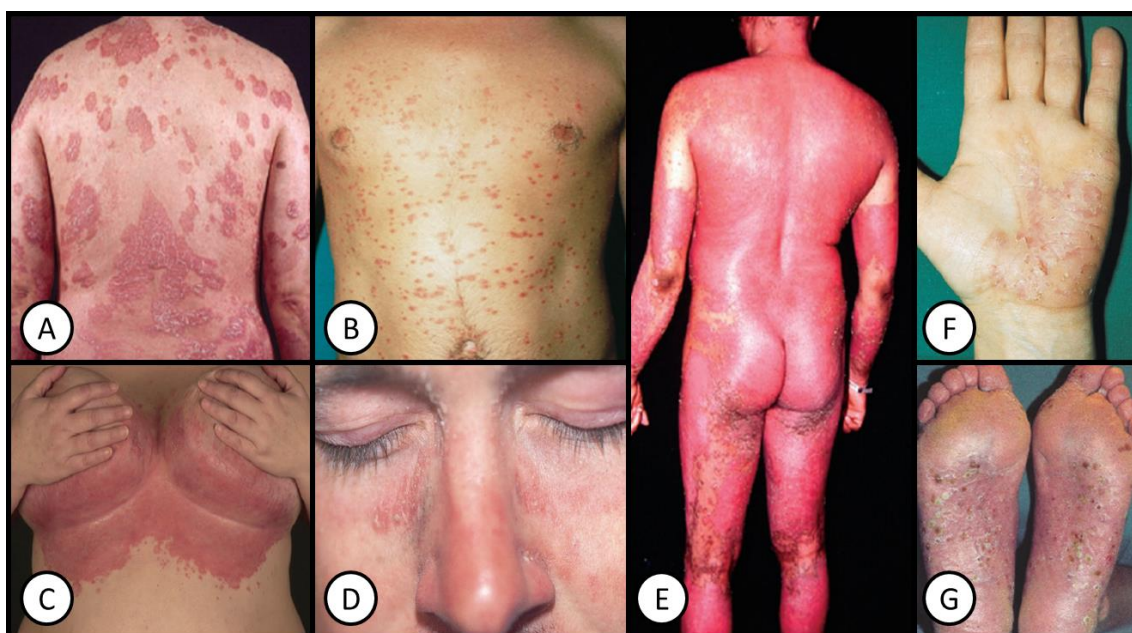


Figura 4 - Formas de apresentação clínica. A- Psoríase crônica em placas; B- Psoríase Gutata; C- Psoríase Inversa; D- Psoríase Seborreica; E- Psoríase Eritrodérmica; E e F- Psoríase Pustulosa nas mãos e pés respetivamente. <sup>(6,14,16)</sup>

### 3.5.3 - Manifestações associadas

#### Envolvimento ungueal

O envolvimento ungueal é um achado frequente na população psoriática. <sup>(5,6,10,13)</sup> Estão descritas incidências que variam desde os 10% a 80% dependendo das populações analisadas. Existem estudos que afirmam que entre 80-90% dos doentes com psoríase vão desenvolver alterações ungueais ao longo da vida. <sup>(2,6,15,16)</sup> Esta manifestação parece ser especialmente comum em formas difusas e persistentes de psoríase. <sup>(10)</sup> E também em doentes com artrite psoriática concomitante. <sup>(5,6,13,15)</sup> Habitualmente está presente em todas as unhas, havendo estudos onde se verificou especial predominância nas unhas dos dedos das mãos. A afeção de uma só unha de forma isolada é raro. <sup>(10)</sup>

A alteração visível mais comum é um picotado característico “*pitting ungueal*”, que é especialmente visível com a utilização de uma fonte luminosa incidindo de forma oblíqua sob as unhas. <sup>(2,5,6,10,13-16)</sup> Além desta manifestação, outras formas de apresentação podem-se manifestar: discromia, onicólise parcial ou total, fendas, fragmentação, pontos hemorrágicos, hiperqueratose com diversos graus de espessura, e até completo desaparecimento da unha, persistindo apenas a hiperqueratose do leito ungueal. <sup>(5,6,10,14-16)</sup> Todas estas alterações são devidas a alterações histológicas presentes nas lesões psoriáticas, nomeadamente a infiltração leucocitária, fragilidade capilar, paraqueratose e hiperqueratose. <sup>(6)</sup>

### Artrite psoriática

A artrite psoriática é uma artropatia seronegativa que ocorre em doentes com manifestações cutâneas de psoríase. <sup>(10,13-16)</sup> Esta é evidente em cerca de 5-50% de doentes com psoríase, embora alguns autores defendam que a sua prevalência é subestimada. <sup>(3,6,13,15)</sup> Existem casos, entre 5-16%, em que a patologia articular precede a dermatológica, nestes, outras causas de artropatia têm de ser excluídas e uma minuciosa história pessoal e familiar pode ser importante para o diagnóstico. <sup>(5,6,10,14,15)</sup> Esta manifestação é mais prevalente em doentes com psoríase vulgar relativamente severa, especialmente de longa duração e com envolvimento ungueal exuberante. De forma menos comum está também associada à forma eritrodérmica e pustulosa de psoríase. <sup>(5,6,10)</sup>

A faixa etária em que predomina é entre os 35 e os 45 anos, não se verifica aparente predomínio de sexo. <sup>(10)</sup> A forma de apresentação normalmente é insidiosa, iniciando-se com dores articulares noturnas e rigidez matinal, quadro que nos remete para patologia articular inflamatória. Quanto às articulações afetadas estão descritos vários padrões, o mais frequente é uma monoartrite periférica ou oligoartrite assimétrica especialmente nas articulações interfalângicas das mãos e pés, podendo ser acompanhadas de afeção das grandes articulações. Alguns doentes apresentam outras formas de artrite psoriática, são elas: artrite assimétrica, com compromisso das articulações distais; poliartrite simétrica (padrão similar ao da artrite reumatoide); artrite destrutiva e mutilante; artrite e espondilite axial, com envolvimento das articulações da coluna vertebral e sacroilíacas. <sup>(3,6,10,14,16)</sup> O comprometimento de tecidos moles também é comum neste tipo de artrite. São comuns entesopatias, e sinovites que comprometem ainda mais a funcionalidade dos membros. Uma forma comum de apresentação deste tipo de lesões é um edema generalizado de um ou mais dedos, dactilite, vulgarmente chamado de “dedos em Salsicha”. <sup>(6,10,13,15,16)</sup>

Não existem testes serológicos diagnósticos específicos. O diagnóstico consiste na relação entre a clínica, aumentos das proteínas de fase aguda e achados radiográficos de lesões erosivas das articulações afetadas, às quais se juntam outras alterações tais como estreitamento da entrelinha articular, pontos de calcificação do perióstio, reabsorção óssea e espessamento dos pontos de inserção tendinosa. <sup>(6,10)</sup>

Pode ser altamente incapacitante, com perda de função se o diagnóstico não for feito precocemente. Existem alguns fatores de risco que indicam uma maior agressividade da doença, são eles: início em idade jovem, sexo feminino, envolvimento poliarticular, predisposição genética, e achados radiográficos precoces. <sup>(3,6,10,16)</sup>



**Figura 5-** Manifestações extra cutâneas associadas. A e B- Dactilite; C- Deformação decorrente de artrite psoriática nas articulações interfalângicas proximais e distais; D- *Pitting ungueal*; E- Onicólise; F- Hiperqueratose e distrofia ungueal. <sup>(14,15)</sup>

#### Língua geográfica

Lesões eritematosas anelares, migratórias, são observadas na língua de alguns doentes com psoríase, nomeadamente naqueles acometidos com a forma vulgar e pustulosa da doença. Estas lesões são conhecidas como língua geográfica, ou glossite migratória benigna. <sup>(6,15,16)</sup> Representam a perda de papilas filiformes em alguns locais da língua, normalmente são assintomáticos. Do ponto de vista histológico as lesões parecem-se com a histologia das lesões psoriáticas, na medida em que é encontrada acantose, paraqueratose e infiltrado neutrófilo. Estes achados fazem com que a língua geográfica seja considerada uma variação oral da psoríase. Por ser um achado muito comum na população, a sua relação com a psoríase tem de ser estudada de forma mais exaustiva. <sup>(15,16)</sup>

### 3.6. Comorbilidades

Diversos estudos demonstraram uma prevalência aumentada de determinadas doenças em doentes com psoríase. Estas, devido à sua gravidade, são muitas vezes causadoras de uma diminuição da qualidade e mesmo da esperança média de vida destes doentes. <sup>(2,6,13)</sup>

Doenças oncológicas parecem estar aumentadas em doentes com psoríase, ainda não se tendo chegado a um consenso se esse aumento deriva apenas da terapêutica a que esses doentes

estão expostos, tais como fototerapia e imunossupressores, ou se a psoríase constitui um fator de risco independente para o desenvolvimento dessas doenças. <sup>(6,13)</sup>

Existe uma clara associação entre o aumento da incidência de obesidade, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 e esteatose não alcoólica, todos fatores de risco cardiovasculares. <sup>(2,6,13)</sup> Um aumento das doenças cardiovasculares é um achado transversal a vários estudos. Esta é a comorbilidade com maior impacto na mortalidade dos doentes com psoríase. Esta relação pode ser explicada indiretamente pelo aumento da prevalência de síndrome metabólico e diabetes na população que sofre de psoríase, mas também diretamente pelo estado pró-inflamatório que se verifica nestes doentes. Como é sabido, um nível alto de proteína C reativa, bem como de alguns fatores pró-inflamatórios, interagem com a estrutura endotelial favorecendo a aterogênese, e consequentemente aumentando a prevalência de fenômenos tromboembólicos. <sup>(2,6,13,16)</sup> A IL-6 o TNF- $\alpha$  e a IL-17 são citocinas envolvidas na fisiopatologia da psoríase cujo papel no desenvolvimento da aterosclerose está bem definido. <sup>(41)</sup>

Outras doenças encontram-se também associadas à psoríase, não sendo raro encontrar doentes com várias patologias. São elas a doença de Crohn, colite ulcerosa, sacroileíte, artrite reumatóide, espondilite anquilosante, doença tiroideia autoimune e diabetes mellitus tipo 1. <sup>(2,6,13)</sup> Na sua maioria estão geneticamente associadas à psoríase, sendo que partilham locais de alterações genéticas sobreponíveis aos encontrados na psoríase. <sup>(6)</sup>

Facilmente se percebe o grande peso emocional que esta doença acarreta, de modo que a existência de estudos demonstrando uma prevalência aumentada de depressão e ansiedade nesta população, não é surpreendente. <sup>(2,13,16)</sup>

### 3.7. Diagnóstico

Habitualmente o diagnóstico da psoríase assenta nas suas características clínicas e sintomatologia associada. <sup>(2,3,5,10)</sup> Uma história clínica adequada com inclusão de pormenores relativos à história familiar de psoríase, artrite psoriática ou de outra doença potencialmente relacionada com a psoríase, deve ser pesquisada. É igualmente importante procurar possíveis fatores desencadeantes, como infeções recentes ou novas medicações. <sup>(2)</sup>

Valorizam-se achados clínicos tais como a localização e aspeto das lesões, normalmente placas eritematodescamativas, bem limitadas, com preferência para algumas localizações tais como os cotovelos, joelhos, couro cabeludo, região lombo sagrada, região nadegueira e peri-umbilical. <sup>(3,10)</sup> A evidência de alguns sinais clínicos, tais como o sinal de Auspitz, fenómeno de Koebner e alterações ungueais, podem ajudar a estabelecer um diagnóstico. <sup>(3,6,10)</sup> Nos casos excepcionais onde permanecem dúvidas sobre o diagnóstico, a realização de biopsias cutâneas e estudos histológicos podem fornecer diagnóstico definitivo. <sup>(2,5,10)</sup>

Existem vários *scores* que podem ser utilizados para caracterizar a gravidade da doença e também a qualidade de vida, nomeadamente o Psoriasis Area Severity Index (PASI) e o Dermatology Life Quality Index (DLQI), estes podem ainda ser úteis, numa primeira fase, para estabelecer qual a terapia mais adequada e posteriormente para monitorizar a evolução clínica. <sup>(2,8,10)</sup>

Todos os doentes recém-diagnosticados com psoríase devem ser triados para a presença de dores articulares com carácter inflamatório de forma a despistar uma possível artrite psoriática. Nos casos de psoríase severa, um rastreio de alterações metabólicas, cardiovasculares e mentais deve ser realizado dada a alta prevalência destas nestes doentes. <sup>(2)</sup>

### 2.7.1- Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de psoríase é feito com diversas patologias que provocam descamação dérmica, especialmente quando associadas a uma componente inflamatória. Nem sempre é claro, e as hipóteses de diagnóstico diferencial variam dependendo da forma de apresentação da psoríase. <sup>(2,5,16)</sup> A tabela que se segue sintetiza os possíveis diagnósticos diferenciais a considerar em caso de suspeita de psoríase.

Tabela 1- Diagnóstico Diferencial de Psoríase. <sup>(2,5,14-16)</sup>

Variantes Clínicas	Diagnóstico Diferencial
Psoríase Vulgar	Eczema <i>Tinea Corporis</i> Linfoma cutâneo de células T Doença de Bowen
Psoríase Gutata	Pitiríase versicolor Pitiríase rósea Sífilis secundária Líquen plano
Psoríase Inversa	Infeção por <i>cândida</i> Eritrasma Dermatite alérgica de contacto Dermatite seborreica
Psoríase Eritrodérmica	Eczema Eritrodermia induzida por fármacos Síndrome de Sézary Dermatite atópica
Psoríase Pustulosa generalizada	Impetigo Candidíase superficial Pustulose Exantemática Aguda Generalizada
Psoríase Pustulosa palmo-plantar	Dermatofitoses Eczema infetado
Psoríase Seborreica	Dermatite seborreica
Psoríase Ungueal	Dermatofitoses

### 3.8. Prognóstico

A psoríase é uma doença dermatológica com uma apresentação e curso altamente variáveis entre doentes, e ao longo do tempo. <sup>(15)</sup> Os estudos existentes sobre a progressão da doença são, na sua maioria, realizados por entidades especializadas que lidam essencialmente com as formas graves da doença, conjugando este dado com o facto de uma percentagem significativa da população com um grau leve da doença não procurar auxílio médico, existem ainda muitas lacunas na compreensão da história natural da doença. <sup>(13,14)</sup> Admite-se que a forma de apresentação clínica, bem como fatores individuais, têm influência na gravidade e curso da doença, e consequentemente, no prognóstico. <sup>(13)</sup>

A forma de apresentação mais comum, psoríase crónica em placas, representa, tal como o próprio nome indica, uma forma crónica da doença. <sup>(16,43)</sup> Esta cursa, em mais de 50% dos doentes com períodos de agudização e remissão. A forma aguda caracteriza-se por um rápido aumento do tamanho das lesões, um bordo ativo, bem como eritema e descamação exuberante. Novas pápulas psoriáticas podem surgir em zonas anteriormente não afetadas. <sup>(15)</sup> Os períodos de remissão caracterizam-se pela involução das lesões, normalmente a partir do centro destas, originando lesões anelares em que apenas o seu bordo permanece ativo. <sup>(14-16)</sup> Estas ocorrem de forma espontânea, a intervalos variados, e por períodos de tempo imprevisíveis. <sup>(16)</sup> Existem casos de remissão completa e duradora ao longo de anos após um ou vários períodos de exacerbação anteriores. <sup>(13)</sup> Apesar de terem sido feitos vários esforços nesse sentido, atualmente não existe forma de prever agudizações através de biomarcadores, sendo apenas percebidas pelas suas manifestações clínicas. <sup>(13)</sup>

Algumas características estão habitualmente associados a uma forma mais grave da doença, são elas: início precoce, antes dos 10 anos de idade; doentes obesos; doença extensa e persistente; doença que se inicia na face e no tronco. De forma oposta, o início da doença após os 25 anos de idade está associado a um melhor prognóstico. <sup>(14)</sup> Também fatores externos estão identificados como potenciais causadores de exacerbações ou mesmo de formas mais graves da doença. Destaca-se o *stress*, o tabagismo, e a toma de alguns fármacos tais como IECA, antimaláricos, betabloqueadores, AINE's, lítio, e IFN- $\alpha$ . <sup>(16)</sup>

A psoríase Gutata cursa habitualmente com bom prognóstico. Normalmente é autolimitada, regredindo de forma espontânea nos 3 a 4 meses subsequente ao aparecimento. Quando não resolve naturalmente é altamente responsiva ao tratamento, especialmente à fototerapia. <sup>(3,14-16)</sup> Dos doentes afetados com psoríase gutata, entre um a dois terços vai, ao longo da vida, desenvolver psoríase crónica em placas. Este facto é ainda mais provável em doentes com história familiar de psoríase. <sup>(2,13-16)</sup>

A psoríase eritrodérmica e a psoríase pustulosa generalizada são os tipos de psoríase com pior prognóstico. Estas formas estão associadas a doença grave e persistente. <sup>(15,16)</sup> Tanto a

psoríase eritrodérmica como a pustulosa generalizada podem levar a situações ameaçadoras da vida, especialmente causadas por infecções secundárias, distúrbios hidroeletrólíticos e disfunções orgânicas decorrentes destes. <sup>(2,3,5,10,15,16)</sup>



## 4. Tratamento da Psoríase

A escolha do tratamento indicado para cada doente é um processo complexo. O processo terapêutico começa com consciencialização do doente para o carácter crónico da doença e para os efeitos limitados que a medicação tem sobre ela. <sup>(5,10)</sup> É igualmente importante mostrar disponibilidade para esclarecer o doente sobre qualquer questão que o preocupe. <sup>(5,14)</sup>

Antes de estabelecer qual a terapêutica mais apropriada para cada caso, é importante determinar a severidade da doença, para isso, pode-se recorrer a um dos vários *scores* existentes, e já falados anteriormente. <sup>(2,5,10,16)</sup> A perceção que o doente tem da gravidade da sua doença e da forma como afeta a sua vida é algo que também deve ser discutido, especialmente na hora de decisão terapêutica. É importante ter em consideração que uma percentagem significativa de doentes não está satisfeita com a efetividade da terapia. <sup>(5,16)</sup> Assim, fatores como a idade, sexo, atividade e estado geral, área do corpo envolvida, profissão, *hobbies*, e até mesmo a personalidade do doente, devem ser tidos em conta. O tratamento deve ser selecionado de forma a potenciar a manutenção do estilo e qualidade de vida anterior ao diagnóstico. <sup>(5,10,14,17)</sup>

Desta forma, a escolha do tratamento é um processo individualizado e complexo, e pode, sempre que necessário ser reajustado às necessidades do doente, fatores psicossociais não devem ser descurados durante este processo. <sup>(17)</sup>

### 4.1- Tratamentos tópicos

Os tratamentos tópicos são, à semelhança do que acontece noutras doenças dermatológicas, um pilar na terapia da psoríase. Estes podem ser usados isoladamente, especialmente em formas de doença ligeira, ou em coadjuvância com tratamentos sistémicos ou fototerapia. <sup>(2,14-16)</sup> Embora esta forma de terapêutica seja a preferida na maioria dos doentes com psoríase, a taxa de adesão é baixa, sendo que cerca de 40% admitem não aderir à terapêutica prescrita. <sup>(16)</sup> Existem vários fármacos que podem ser aplicados desta forma, que serão explicados neste ponto.

#### 4.1.1- Emolientes

A hidratação é fundamental no tratamento da psoríase. Embora os emolientes não intervenham na inflamação, nem previnam o desenvolvimento de novas lesões, são eficazes no controlo da escamação e prevenção de fissuras. Por não existirem efeitos secundários referidos ao seu uso, estes são amplamente instituídos em combinação com outros fármacos. Ainda que o seu benefício seja reportado por grande parte dos dermatologistas, não existem estudos que comprovem a sua utilidade terapêutica. <sup>(5)</sup>

#### 4.1.2- Corticosteroides

Corticosteroides tópicos são, desde a sua introdução em 1950, um pilar no tratamento da psoríase ligeira a moderada bem como no tratamento de placas em áreas específicas, tais como genitais e flexuras, onde outros fármacos podem ser irritantes. <sup>(6,15,16)</sup>

Existem várias classes de corticosteroides tópicos, sendo classificados de acordo com a sua potência. Essa classificação é relevante na escolha do fármaco mais adequado ao tipo, gravidade e localização da lesão a tratar. <sup>(6)</sup> Existem também vários veículos de aplicação que incluem champôs, cremes, pomadas, *sprays*, géis e loções, também estes devem ser escolhidos de acordo com a região corporal a tratar, de forma a maximizar a absorção. Esta pode ainda ser potenciada pelo uso de um penso oclusivo, plástico ou hidrocoloide após a aplicação do corticoide. <sup>(3,6,14,15,17)</sup>

Quanto ao mecanismo de ação, os corticosteroides atuam através da sua ligação aos recetores de glucocorticoides. <sup>(16)</sup> Eles atuam tanto no sistema imunitário inato como no adaptativo, diminuem o número e atividade das células de langerhans apresentadoras de antigénios, diminuem o número de neutrófilos locais através da diminuição da sua adesão endotelial e consequente migração para os locais afetados. Também os linfócitos são afetados, estando a sua toxicidade celular diminuída. Fatores pró inflamatórios tais como a IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF e fator de crescimento de granulócitos e monócitos também são diminuídos por ação dos corticosteroides. <sup>(15,16)</sup>

Na epiderme, os corticosteroides exercem o seu efeito diminuindo a taxa mitótica das células, levando a uma diminuição da espessura do estrato córneo e granuloso, bem como das camadas cutâneas mais basais. Também a produção de colagénio e glicosaminoglicanos pelos fibroblastos é inibida. <sup>(15)</sup>

Os corticosteroides mostraram-se bastante eficazes no tratamento da psoríase. Sendo que a maioria dos doentes refere clearance das lesões nas primeiras duas a quatro semanas de tratamento, seguidas de uma terapia de manutenção que mantém a remissão. <sup>(6,16)</sup>

Estes fármacos são apenas recomendados para curtos períodos de tempo. Quando usados por períodos mais longos, verifica-se o desenvolvimento do fenómeno de taquifilaxia, isto é, a progressiva ineficácia ao medicamento de forma a ter de se aumentar progressivamente a potência ou dosagem do corticosteroide para garantir o seu efeito. <sup>(6,10,15-17)</sup>

O tratamento com corticosteroides não é isento de efeitos secundários. Estes podem ser divididos em sistémicos ou locais. <sup>(15,16)</sup> Os efeitos sistémicos da terapia tópica raramente são encontrados, apenas em situações excecionais, em que o fármaco é aplicado a uma grande área corporal, especialmente em crianças, e em doentes com insuficiência hepática ou renal. <sup>(15)</sup> Estes efeitos passam pela supressão do eixo hipotálamo-hipófise-supra renal, com todos os

eventos que daí advêm tais como supressão do crescimento pela fusão prematura das epífises de crescimento ósseo e síndrome de Cushing. <sup>(15-17)</sup> A nível local, os efeitos secundários mais frequentes são a atrofia cutânea, púrpura, formação de estrias e telangiectasias. Após a retirada do fármaco pode-se verificar reaparecimento e até mesmo agravamento das lesões. <sup>(3,14-17)</sup>

Os corticosteroides podem ser conjugados com outras terapias tópicas ou sistémicas. <sup>(6)</sup>

#### 4.1.3- Análogos da vitamina D

Comercializados pela primeira vez no início de 1990, os análogos da vitamina D<sub>3</sub> tornaram-se rapidamente opção terapêutica de primeira linha no tratamento da psoríase em placas. <sup>(6,17)</sup>

Estão disponíveis vários análogos da vitamina D<sub>3</sub> sendo o calcitriol, o calcipotrieno e o tascalitol os agentes tópicos antipsoriáticos mais usados. <sup>(3,6,10,14,17)</sup> Estes atuam através da ligação aos recetores de vitamina D<sub>3</sub>, surtindo efeitos por duas vias distintas. Por um lado têm uma interferência moduladora da proliferação das células epidérmicas, promovendo a diferenciação dos queratinócitos. Por outro lado atuam como anti-inflamatório ao agirem de forma inibitória nos LTh, e nos LTC, por inibirem a produção de citocinas pró-inflamatórias tais como IFN- $\gamma$  IL-6 e IL-2, e favorecendo a produção de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10. <sup>(5,6,10,14-16)</sup>

São fármacos bastante eficazes, comparáveis a corticosteroides de potência média, o seu efeito máximo pode ser apreciado em 3 a 4 semanas após o início, no entanto, as lesões nem sempre desaparecem por completo. <sup>(5,10,17)</sup> Não existem indícios de desenvolvimento de taquifilaxia nem de agravamento das lesões após a descontinuação do tratamento, desta forma são tratamentos apropriados para terapia de manutenção. <sup>(5,10,16,17)</sup> Outro aspeto positivo dos análogos da vitamina D deve-se à sua aplicação prazerosa, por não terem nenhum odor desagradável, ou mancharem a pele e tecidos. <sup>(5)</sup>

Ainda que consideravelmente seguros, também os análogos da vitamina D<sub>3</sub> podem ter efeitos colaterais sistémicos e locais. A nível sistémico o problema prende-se com alterações do metabolismo do cálcio, hipercalcemia e supressão da PTH. No entanto, estes são raramente encontrados uma vez que estão estabelecidos doses máximas diárias que podem ser aplicadas: calcipotrieno -15g, Tascalitol-10g, e calcitriol- 30g. Ainda assim, é aconselhada a monitorização dos níveis séricos de cálcio em crianças, doentes com uma grande área afetada e doentes com insuficiência renal ou hepática. <sup>(10,14,16,17)</sup> A nível local, os efeitos secundários passam por irritação, nomeadamente com a presença de prurido, ardor, edema, descamação e eritema. <sup>(3,10,14,16,17)</sup>

O seu uso em combinação com outros tratamentos locais e sistémicos tem-se mostrado produtivo. Especialmente o seu uso com glucocorticoides têm demonstrado vários benefícios,

visto que apresentam uma ação sinérgica. Desta forma, são conseguidos os efeitos benéficos de ambos com minimização dos efeitos adversos. <sup>(5,6,10,15,17)</sup>

#### 4.1.4- Ácido salicílico

O ácido salicílico é um agente queratolítico. Atua através da redução da adesão dos queratinócitos e da diminuição do pH do estrato córneo. Estas ações levam a um amolecimento das escamas, facilitando a sua remoção e conseqüente diminuição da espessura da placa psoriática. Este feito vai atenuar o desconforto dos doentes, pela redução do prurido e da formação de fissuras dolorosas. A menor espessura das lesões vai contribuir para uma melhor absorção de fármacos tópicos usados concomitantemente. <sup>(6,10,15,16)</sup>

São especialmente proveitosos no tratamento do couro cabeludo e em placas muito espessas, nomeadamente na psoríase palmoplantar. <sup>(5)</sup> O seu uso deve ser limitado a áreas restritas (<20% da superfície corporal) devido ao risco de absorção sistémica com conseqüente intoxicação por salicilatos - Salicilismo. <sup>(10,15,16)</sup> Este efeito secundário ocorre com maior frequência em crianças e doentes com função renal ou hepática diminuída, populações onde o seu uso deve ser cauteloso. <sup>(6,10,15,16)</sup> Efeitos adversos locais também podem ocorrer, como é o caso de irritação tópica, também mais frequente em crianças. <sup>(10)</sup>

Embora o seu uso esteja largamente vulgarizado, não existem estudos controlo que verifiquem a sua segurança e eficácia em monoterapia. <sup>(10,16)</sup>

#### 4.1.5- Retinoides - Tazaroteno

O tazaroteno pertence à classe dos retinoides, que são derivados da vitamina A. <sup>(10,17)</sup> O seu mecanismo de ação atua através da ligação ao recetor de ácido retinoico, mas os seus alvos específicos são desconhecidos. <sup>(6)</sup> Os seus efeitos na placa psoriática passam por uma maior diferenciação da pele psoriática, o que leva a uma diminuição da escamação e da espessura da placa. <sup>(5,6,16)</sup>

Não são fármacos extremamente eficazes, existindo estudos que demonstram ter uma eficácia inferior aos corticoides e aos análogos da vitamina D. <sup>(3)</sup> Usados em monoterapia apresentam alguns efeitos secundários locais, tais como irritação cutânea, prurido, ardor e eritema. <sup>(3,6,14,16)</sup> Desta forma, são indicados como tratamento de segunda linha, especialmente usados em combinação com corticosteroides. Esta coadjuvância além de potenciar os efeitos do tratamento, reduz significativamente os efeitos colaterais indesejáveis de ambos. <sup>(6,17)</sup>

Devido ao risco de absorção sistémica, e potencial teratogénico do tazaroteno, este não deve ser usado em grávidas. <sup>(5,14,17)</sup>

Atualmente este fármaco não é comercializado em Portugal. <sup>(10)</sup>

#### 4.1.6- Inibidores da Calcineurina

Para o tratamento da psoríase estão disponíveis dois inibidores da Calcineurina tópicos, o tacrolimus e o pimecrolimus. <sup>(2,14,16,17)</sup> O seu mecanismo de ação é através da inibição da calcineurina, inibindo a ativação dos linfócitos T e a transcrição de IL-2. <sup>(15,16)</sup>

São usados no tratamento de lesões psoriáticas em zonas de pele mais fina, tais como na psoríase facial, em zonas intertriginosas e genitais. <sup>(2,6,14-17)</sup> Não mostraram eficácia no tratamento da psoríase em placas, provavelmente devido à sua baixa absorção dificultada pela camada escamosa presente nestas lesões. <sup>(14,16,17)</sup>

Por não causarem atrofia dérmica, a sua aplicação na face é segura. <sup>(14,15,17)</sup> No entanto não estão isentos de efeitos secundários, o mais frequentemente relatado é a sensação de queimadura aquando da sua aplicação. <sup>(14,15,16)</sup>

#### 4.1.7- Antralina ou Ditranol

O ditranol é uma substância natural derivada da casca da árvore da araroba, existente na América do Sul. <sup>(6,14-16)</sup> O seu uso no tratamento da psoríase é conhecido há mais de 100 anos, no entanto, devido aos seus efeitos adversos e ao surgimento de terapêuticas mais cómodas, o seu uso tem diminuído ao longo do tempo. <sup>(6,17)</sup>

O mecanismo de ação do ditranol deve-se ao efeito antiproliferativo na epiderme, nomeadamente nos queratinócitos, e por efeitos anti-inflamatórios ao inibir a proliferação de linfócitos T e a quimiotaxia de neutrófilos para as zonas afetadas. <sup>(5,6)</sup> Tem indicação na psoríase crónica em placas, sendo o seu uso contra-indicado noutras formas da doença. <sup>(6,14)</sup>

É um agente bastante potente, as lesões desaparecem habitualmente entre 2 a 4 semanas após o início do tratamento. <sup>(5,14)</sup> No entanto o seu uso tem alguns inconvenientes. O ditranol tem um efeito irritante na pele saudável em redor das lesões, podendo condicionar a continuidade do tratamento. <sup>(10,14-17)</sup> Desta forma, é contra-indicado no tratamento de lesões da face, áreas intertriginosas, e na proximidade de mucosas. <sup>(10,14)</sup> Outro efeito colateral que se manifesta com elevada frequência é uma coloração cinzenta acastanhada das áreas afetadas que perdura durante semanas após o tratamento. Também as unhas, cabelo, roupas, lençóis e objetos pessoais do doente podem ficar irreversivelmente manchados. <sup>(5,10,14-17)</sup> Apesar dos efeitos adversos, este fármaco é ainda usado ocasionalmente em regime hospitalar, especialmente em combinação com outras formas terapêuticas tais como a fototerapia. <sup>(10,17)</sup>

#### 4.1.8- Derivados do alcatrão e carvão

Os derivados do alcatrão fazem parte da terapia da psoríase há vários séculos, são considerados o tratamento mais antigo da psoríase ainda em uso. <sup>(5,14,16,17)</sup> São compostos por uma mistura de mais de 10 000 substâncias, daí que o seu mecanismo de ação não esteja completamente estabelecido. <sup>(5,6,15)</sup> Recentemente, uma das substâncias constituintes, o

carbazole foi apontado como o potencial responsável pelos seus efeitos anti mitóticos na camada basal da epiderme, atuando através da inibição da síntese do DNA. <sup>(16)</sup> Os derivados do alcatrão têm também um conjunto de ações anti-inflamatórias, antifúngicas, antiparasitárias, vasoconstritoras, antipruriginosas e antiproliferativas, que provavelmente derivam de compostos não identificados. <sup>(5,6,15,16)</sup> Está indicado apenas para o tratamento de psoríase crónica em placas devendo ser evitado nas formas agudas sob pena de potencial agravamento. <sup>(14)</sup>

Como efeitos colaterais são referidos irritação local, reações alérgicas, reações acneiformes, queratoacantomas e foliculite estéril. É cosmeticamente inaceitável devido ao seu cheiro desagradável, e coloração de roupas e objetos pessoais. <sup>(5,14-17)</sup> Estes efeitos adicionados a um potencial mutagénico têm limitado o uso desde fármaco, com diminuição do uso ao longo dos anos. <sup>(5,14,15,17)</sup> Está contraindicado em mulheres grávidas e a amamentar. <sup>(6)</sup>

## 4.2. Fototerapia

Quando os tratamentos tópicos são insuficientes no controlo da psoríase, ou quando as lesões atingem áreas demasiadamente grandes e dispersas para o uso de agentes tópicos, a fototerapia apresenta-se como uma alternativa. <sup>(3,14)</sup>

A ação benéfica da radiação ultra-violeta (UV) sob a psoríase é conhecida há vários séculos, sendo verificada uma melhoria incontestável com esta modalidade terapêutica. <sup>(10)</sup> Desta forma, presentemente, a luz ultravioleta é usada isoladamente - fototerapia, ou em associação com fármacos- fotoquimioterapia, no tratamento de doentes com psoríase. <sup>(14)</sup>

### 4.2.1. Terapia UVB

Desde 1925 que a fototerapia por UVB de banda larga (Broadband), com comprimento de onda situado entre os 290nm e os 320nm tem sido usada no tratamento da psoríase. <sup>(3,14,16)</sup> No decorrer da década de 80, percebeu-se que o comprimento de onda mais efetivo no tratamento da psoríase rondava os 311nm, surgiu assim a fototerapia de banda estreita (Narrowband) <sup>(3,14,16,17)</sup> Embora mais dispendiosa, esta mostrou-se mais efetiva que a fototerapia convencional, com uma eficácia próxima da terapia PUVA mas com um perfil de segurança superior. <sup>(3,5,10,16,17)</sup> Consequentemente a fototerapia de banda estreita tem substituído a fototerapia de banda larga. <sup>(10)</sup>

O mecanismo de ação da terapia com UVB deve-se à depleção seletiva de células T residentes na epiderme através de mecanismos de apoptose. Verifica-se também uma alteração do padrão de resposta inflamatória, existindo uma alteração para uma resposta inflamatória mediada por Th2, ao invés da habitual resposta Th1 responsável pelos mecanismos fisiopatológicos da psoríase. <sup>(16)</sup>

Normalmente são necessárias entre 20 a 25 sessões para se obter melhoria clínica significativa, as doses de radiação e a frequência das sessões variam entre doentes, de acordo com diversas variáveis, nomeadamente o fototipo do doente em causa. <sup>(10,17)</sup> Usualmente inicia-se com um plano de dois a três tratamentos semanais, sendo posteriormente escalonado de acordo com a resposta individual. <sup>(10,16)</sup> Durante os tratamentos com UVB, os doentes protegem a face com protetor solar, o uso de óculos é obrigatório, bem como o uso de protetores de genitais impermeáveis à radiação UVB. <sup>(10,16,17)</sup>

Tal como todos os tratamentos também a fototerapia com radiação UVB tem efeitos adversos. De forma aguda, as queimaduras são o efeito colateral mais importante, podendo também existir eritema, desconforto, e hiperpigmentação. <sup>(14-16)</sup> De forma crónica pode-se verificar um envelhecimento precoce da pele, bem como um aumento da frequência de neoplasias cutâneas. <sup>(14,16)</sup>

#### 4.2.2. PUVA - Fotoquimioterapia

Este tratamento foi desenvolvido nos anos 70, consiste na associação de um agente fotossensibilizante oral, um psoraleno, seguido, aproximadamente 2h depois, de exposição corporal a radiação ultravioleta na gama UVA (320 a 365nm) numa cabine própria. <sup>(2,3,5,6,10,14,16,17)</sup>

Está indicado apenas como terapia de indução, é extremamente efetivo, e associa-se a uma significativa remissão duradora das lesões nas formas crónicas e extensas de psoríase vulgar. <sup>(3,5,10,14,16,17)</sup> O seu mecanismo de ação deve-se à ativação do psoraleno pela radiação UVA, posteriormente combina-se ao ADN das células constituintes da placa psoriática, nomeadamente queratinócitos e linfócitos T, de forma a impedir a sua proliferação e o desenvolvimento de inflamação. <sup>(14,15)</sup>

Como efeitos secundários imediatos, estão relatados casos de náuseas, cefaleias, queimaduras de pele, fotossensibilidade, prurido, dor e distúrbios psíquicos tais como insónia e depressão. <sup>(14,15,17)</sup> Existem evidências crescentes de que este tratamento está relacionado com o aumento da incidência de melanoma e de outras neoplasias cutâneas especialmente verificado com tratamentos de longa duração e altas doses, risco que se mantém após o tratamento ser interrompido. Este risco tem sido causa da redução da utilização desta modalidade. <sup>(2,3,5,14)</sup> Outro efeito colateral diferido no tempo é envelhecimento prematuro, com o aparecimento de manchas pigmentadas, lentiginosas, dispersas ao longo de toda a área sujeita a radiação. <sup>(10,14,16,17)</sup> Para minimizar alguns dos efeitos colaterais os doentes devem usar óculos do sol durante o tratamento, bem como durante as 24h seguintes. <sup>(5,10,16)</sup>

Durante a vida de um doente o limite máximo de radiação UVA recomendado é de 1 000 J/m<sup>2</sup>. <sup>(5)</sup> Os doentes propostos para esta modalidade terapêutica devem ser cuidadosamente selecionados, devendo ser ponderado excluir aqueles que têm pele fototipo I ou II, idade

inferior a 10 anos, fotossensibilidade conhecida, mulheres grávidas ou a amamentar, doentes com cataratas ou afaquia, história de neoplasia cutânea, ou com tratamento imunossupressor à data. <sup>(10,16,17)</sup>

Existe também uma forma terapêutica que combina a PUVA com retinoides orais, a chamada RePUVA. <sup>(5)</sup> Esta pode ser usada em casos selecionados como tratamento de controlo, uma vez que a ação sinérgica dos componentes terapêuticos permite a redução das doses de ambos. <sup>(5,17)</sup>

#### 4.2.3. Laser Excimer

A terapia Laser excimer de 308 nm é a mais recente forma de fototerapia. Tem sido usada desde há 10 anos no tratamento de placas psoriáticas resistentes a outras formas terapêuticas. <sup>(14,15)</sup> Tem efeitos secundários mínimos uma vez que é direcionada diretamente à lesão poupando as zonas cutâneas saudáveis envolventes. <sup>(16)</sup>

### 4.3. Tratamentos sistémicos

Os tratamentos tópicos disponíveis conseguem controlar a maioria das formas de psoríase. No entanto, alguns doentes, com psoríase moderada a severa, são refratários a essas formas terapêuticas. Estes vão requerer tratamentos sistémicos para controlo da doença. <sup>(2,5,15)</sup> O objetivo maior destes fármacos é induzir remissão da doença, aliviar sintomas e melhorar a qualidade de vida dos doentes, com o mínimo de efeitos deletérios colaterais. <sup>(15)</sup> Nenhum destes tratamentos é isento de efeitos adversos, daí que devem apenas ser aplicados quando as terapêuticas tópicas são infrutíferas. <sup>(5,14,15)</sup>

#### 4.3.1. Metotrexato

O metotrexato é um fármaco citostático antagonista do ácido fólico. <sup>(10,17)</sup> É altamente efetivo, e por isso considerado terapia sistémica de primeira linha no tratamento de todas as formas de psoríase moderada e severa. <sup>(3,5,6,10,14,16,17)</sup> É usado há mais de 50 anos, tendo por isso o seu perfil de segurança e efeitos colaterais bem estabelecidos. <sup>(15)</sup>

O metotrexato pode ser administrado por diversas vias, oral, intravenosa ou intramuscular, sendo que a mais frequentemente usada é a via oral, com uma toma semanal do medicamento. <sup>(5,10,14-17)</sup> O controlo da doença consegue-se habitualmente com uma dose baixa. <sup>(5)</sup> Efeitos máximos do tratamento normalmente são apreciados entre 8 a 12 semanas após o seu início. <sup>(6,16)</sup>

O seu efeito na psoríase deve-se a mecanismos antiproliferativos, anti-inflamatórios e imunossupressores. <sup>(6,15)</sup> Atua sobre a síntese do ADN, inibe a replicação e diferenciação das células inflamatórias e torna-as mais susceptíveis à apoptose. Além disso, os metabólitos do metotrexato acumulam-se no interior das células e suprimem a secreção de citocinas pró

inflamatórias, bem como a expressão de moléculas de adesão pelos neutrófilos e macrófagos, dificultando a sua deslocação para as placas psoriáticas inflamatórias. <sup>(15-17)</sup>

Os efeitos colaterais mais comuns são a imunossupressão, depressão medular e hepatotoxicidade <sup>(5,10,15)</sup> A inibição medular habitualmente apenas ocorre com elevadas doses do fármaco. <sup>(5)</sup> A hepatite tóxica aguda irreversível constitui um efeito colateral temido e, devido a isso, doentes com história de doença hepática e consumo de álcool obrigam a um estudo e orientação cuidada aquando da decisão terapêutica. <sup>(10)</sup> Fibrose hepática é outro efeito colateral com o uso deste fármaco, especialmente em regimes de longa duração. <sup>(3,5,10,17)</sup> Outros efeitos adversos incluem inflamação e erosões ao longo do tubo digestivo, estomatite, náuseas, vômitos e anorexia. <sup>(3,10,16,17)</sup> Existem correntes que defendem o uso de ácido fólico em coadjuvância com o metotrexato para diminuir a frequência destes efeitos indesejáveis. <sup>(3,6,16,17)</sup> A sua excreção é renal pelo que o seu uso deve ser evitado em doentes com insuficiência renal. <sup>(10,16)</sup> A função hematológica, hepática e renal devem ser cuidadosamente monitorizadas ao longo de todo o período de tratamento. <sup>(5,10)</sup>

O metotrexato é teratogénico, pelo que não pode ser usado em mulheres grávidas ou a amamentar. Mulheres em idade fértil devem ser informadas sobre o seu efeito e aconselhadas a fazer uma contraceção eficaz. Mesmo após o término do tratamento os efeitos teratogénicos perduram por cerca de 3 meses, razão pela qual uma gravidez neste período é contraindicada. <sup>(10,16,17)</sup> Também os homens que estão a fazer tratamento com metotrexato devem ser aconselhados a usar contraceção eficaz. <sup>(17)</sup>

#### 4.3.2. Ciclosporina

A ciclosporina é um citostático com elevada eficácia imunossupressora. <sup>(10)</sup> É bastante útil e efetiva no tratamento de curta duração, para indução de remissão da psoríase do adulto, grave e refratária a outras formas terapêuticas. <sup>(3,6,10,17)</sup>

É administrado por via oral, e tem uma ação rápida verificando-se melhoria na primeira semana após o início do tratamento. <sup>(5,10,15)</sup> O seu mecanismo de ação deve-se à inibição da calcineurina o que leva a um impedimento da ativação dos linfócitos T, bem como da produção de citosinas pró inflamatórias, nomeadamente a IL-2. <sup>(5,6,15-17)</sup> É igualmente proposto que exerça funções anti-inflamatórias ao diminuir a expressão das ICAM-1 nos queratinócitos e células endoteliais, desta forma impedindo o afluxo de células inflamatórias para o local. <sup>(15,17)</sup>

É um fármaco nefrotóxico, sendo este o efeito colateral mais comum. <sup>(5,6,10,15)</sup> A hipertensão, o aumento de suscetibilidade a infeções e neoplasias são outros problemas associados ao uso de ciclosporina. <sup>(10)</sup> Deve-se ter especial atenção ao potencial desenvolvimento de neoplasias cutâneas em doentes anteriormente tratados com PUVA. <sup>(6,17)</sup> A existência prévia de qualquer um destes problemas é contraindicação para o início do tratamento. <sup>(10,14)</sup> Hipertricrose,

hiperlipemia, hipomagnesemia, hiperplasia gengival, parestesias, cefaleias, tremores e distúrbios gastrointestinais são outros efeitos colaterais que se podem manifestar ao longo do tratamento. <sup>(6,14,15,17)</sup> Antes de iniciar tratamento com ciclosporina é obrigatório verificar função renal e perfil lipídico, bem como assegurar ausência de infecções ativas. <sup>(10,14,15)</sup> Durante o tratamento todos estes parâmetros devem ser monitorizados. <sup>(5,14,15)</sup>

#### 4.3.3. Retinoides Sistêmicos- Acitretina

É conhecido há vários anos que a deficiência de vitamina A causa hiperqueratose. <sup>(6,14)</sup> Sendo a presença desta vitamina fundamental para uma queratinização normal. <sup>(5)</sup> Com base nestes achados surgiram os retinoides sistêmicos, derivados sintéticos da vitamina A, nomeadamente a acitretina. <sup>(5,6,14,17)</sup>

É considerado o tratamento sistémico menos agressivo, o seu uso está indicado em combinação com outras classes de fármacos para o tratamento da psoríase crónica em placas, por não ser totalmente eficaz nesta forma da doença. <sup>(10)</sup> No tratamento da psoríase eritrodérmica e pustulosa é altamente eficaz, usado normalmente em monoterapia. <sup>(6,15,17)</sup>

O seu mecanismo é conseguido pela ligação da acitretina a recetores nucleares de retinoides, a partir dessa ligação a transcrição genética é alterada, restabelecendo uma normal diferenciação e proliferação dos queratinócitos. <sup>(15-17)</sup>

A acitretina é teratogénica, contraindicada de forma absoluta na gravidez e lactação. <sup>(3,5,6,10,14-17)</sup> Mesmo após a suspensão do fármaco, não é aconselhada uma gravidez num período que pode ir dos 2 até 3 anos. Desta forma é importante garantir uma contraceção eficaz em mulheres em idade fértil sujeitas a este tratamento. <sup>(3,5,6,10,14-17)</sup> Mucosas secas, conjuntivite, osteoporose, calcificações ligamentares, rarefação capilar transitória bem como elevação do colesterol sérico e triglicérideos, são outros achados colaterais ao tratamento com acitretina. <sup>(3,5,10,14-17)</sup>

#### 4.3.4. Outros tratamentos sistêmicos

Além dos fármacos já referidos existem ainda outros com propriedades antipsoriáticas. Devido à sua menor eficácia, ou efeitos adversos, são normalmente usados apenas quando todas as hipóteses terapêuticas anteriores se mostraram infrutíferas. <sup>(5,10,17)</sup> Estes são a hidroxiureia, o micofenolato de mofetil, a sulfassalazina, as tioguaninas, e a azatioprina. Muitos destes fármacos são usados na psoríase por extrapolação da sua eficácia em doenças com carácter inflamatório similar, no entanto, poucos estudos direcionados à psoríase foram concretizados. <sup>(5,10,16,17)</sup>

#### 4.4. Tratamentos imunomoduladores biológicos

O conhecimento mais profundo da fisiopatologia da psoríase, nomeadamente das vias específicas desencadeantes da resposta inflamatória e imunitária, ocasionou o desenvolvimento de fármacos biológicos para tratamento desta doença. <sup>(2,8,9,17,18)</sup> Os fármacos biológicos são compostos por moléculas produzidas por organismos vivos, através de biotecnologia recombinante, capazes de alterar ou bloquear etapas imunológicas específicas intervenientes na patogénese da psoríase. <sup>(14,19-21)</sup>

Embora relativamente recentes, os medicamentos biológicos mostraram eficácia no tratamento de formas de psoríase moderada a severa, assim como no tratamento da artrite psoriática. <sup>(6,9,10,44)</sup> São considerados uma das opções terapêuticas mais efetivas na indução de remissão e manutenção da doença, de forma a devolver a função física, psíquica e uma melhoria da qualidade de vida aos doentes. <sup>(15,16,45)</sup>

Habitualmente usam-se apenas em doentes carecidos destes tratamentos, quando todas as opções terapêuticas ditas convencionais foram tentadas sem surtir efeitos favoráveis, ou quando existe alguma contraindicação ao uso desses fármacos, ou seja, são usados apenas como recurso de última linha. <sup>(6,10)</sup> Existem atualmente autores que defendem que esses fármacos deveriam ser oferecidos a todos os doentes logo que fossem sujeitos a um tratamento clássico sem efeito positivo na sua doença. <sup>(6)</sup> No entanto, essa abordagem tem de ser cuidadosamente ponderada tendo em conta o alto custo económico que os tratamentos biológicos acarretam. <sup>(6,10)</sup> Ainda assim, a proporção de doentes que recebem terapêutica biológica tem aumentado nos últimos anos. <sup>(46)</sup>

Os fármacos aprovados, para o tratamento da psoríase em Portugal, podem ser agrupados de acordo com o alvo terapêutico, assim temos três grupos farmacológicos. Os bloqueadores de citocinas anti-TNF $\alpha$ , do qual fazem parte o infliximab, o adalimumab e o etanercept. Os anti-IL12/23 grupo ao qual pertence o ustecinumab. <sup>(2,8,9,16,19,22,23)</sup> E os mais recentes antagonistas da IL-17A, grupo ao qual pertence o secucinumab. <sup>(24-28)</sup>

Embora tenham um risco de hepatotoxicidade diminuto, comparativamente a alguns fármacos sistémicos, como o metotrexato, estes fármacos não são isentos de efeitos colaterais. <sup>(16)</sup> Os principais efeitos adversos e contra indicações dos fármacos anti-TNF $\alpha$  e anti-IL12/23, transversais a todos os elementos destas classes, são resumidos na tabela que se segue. É de ter em conta que alguns efeitos a longo prazo podem ainda ser desconhecidos. <sup>(16)</sup>

**Tabela 2-** Efeitos adversos e contra indicações dos fármacos anti-TNF $\alpha$  e anti-IL12/23. <sup>(3,6,15,16,19,47-51)</sup>

	Anti-TNF $\alpha$	Anti-IL12/23
Contra indicações	Neoplasias recentes (<10 anos), com exceção do basalioma Insuficiência cardíaca congestiva (classe III-IV, NYHA) Doença desmielinizante	Neoplasias recentes (<5 anos) com exceção de basalioma ou carcinoma espinhocelular tratados
	Hipersensibilidade ao fármaco ou algum dos seus excipientes Infeção ativa - Inclui infeção crónica por HIV, VHB e VHC Tuberculose latente Administração de vacinas vivas ou atenuadas Gravidez ou amamentação	
Reações adversas	Tuberculose Reações cutâneas Condições desmielinizantes Hepatotoxicidade	Artralgias Tosse Cefaleias Fadiga Prurido Mialgias
	Reações durante a infusão - hipotensão, reações alérgicas Reações no local de administração Neoplasias Eventos cardiovasculares Infeções	

Existem procedimentos universais que devem ser realizados antes de iniciar terapêutica com agentes anti-TNF $\alpha$  ou Anti-IL12/23, nomeadamente no que diz respeito à pesquisa de infeção ativa ou latente por tuberculose. <sup>(17)</sup> Deve ser feita a pesquisa de tuberculose por prova de Mantoux ou *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA) antes de iniciar tratamento com qualquer medicamento biológico, e este deve ser repetido anualmente. <sup>(10)</sup>

Também um exame geral deve ser feito, para despiste de infeções, doenças desmielinizantes e neoplasias bem como para quantificação do PASI. Análises sanguíneas com monitorização do hemograma e função renal e hepática bem como serologias para HIV e hepatite B e C devem ser feitas a intervalos regulares. <sup>(10)</sup>

#### 4.4.1- Infliximab

O infliximab é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico homem-murino produzido por tecnologia ADN recombinante. <sup>(3,6,8,14,16,19)</sup> O seu uso na psoríase foi aprovado em 2006. <sup>(8,15)</sup>

O infliximab é administrado por via endovenosa. <sup>(3,5,16,19)</sup> Normalmente é ministrada uma dose de 5mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e posteriormente a intervalos regulares de 8 semanas. <sup>(6,8,15,17,19)</sup> Atua através da formação de complexos estáveis com o TNF- $\alpha$  circulante impedindo a sua ligação aos recetores das membranas celulares, inibindo a sua atividade. <sup>(3,8,16,19)</sup> A melhoria clínica associada ao infliximab pode ser verificada logo após 2 semanas de tratamento, sendo que em média as alterações são visíveis após 4 semanas. <sup>(3,14,15)</sup> Deve ser considerada a interrupção do tratamento em doentes que não tenham demonstrado resposta até às 14 semanas de tratamento. <sup>(48)</sup>

A eficácia do infliximab está documentada em ensaios clínicos, tendo-se mostrado eficaz tanto como terapêutica de indução como de manutenção da psoríase. <sup>(8,9,19,44,52,53)</sup> A grande maioria dos doentes alcança uma redução do PASI superior a 75% (PASI 75), bem como uma melhoria significativa na qualidade de vida. <sup>(8,9,15,16,19,44,52,53)</sup> O primeiro ensaio publicado foi o estudo SPIRIT <sup>(52)</sup>, um ensaio randomizado duplamente cego, placebo controlo, realizado em 249 doentes com psoríase crónica em placas. Neste o PASI 75 foi atingido às 10 semanas por 72, 88 e 6% dos doentes sujeitos a terapia com infliximab 3mg/kg, 5mg/kg e placebo respetivamente. O grupo em que a remissão foi mantida de forma mais duradora foi no grupo sujeito a infliximab 5mg/kg. <sup>(52)</sup>

Também estudos comparativos entre o infliximab e o metotrexato foram realizados, ensaio RESTORE1 <sup>(54)</sup> comparou a eficácia e segurança destes fármacos, sendo que neste estudo 78% dos doentes tratados com infliximab atingiram o PASI 75, comparativamente aos 42% dos doentes tratados com metotrexato que obtiveram melhorias semelhantes. Quanto à segurança, o grupo tratado com infliximab obteve mais efeitos adversos, 7% comparativamente com os 3% relatados no grupo sujeitos a metotrexato, na sua maioria, estes efeitos adversos encontram-se relacionados com a infusão. <sup>(54)</sup>

Anticorpos neutralizantes do infliximab podem desenvolver-se em alguns doentes. Nesses casos, as reações durante a infusão são mais frequentes. O desenvolvimento destes anticorpos, e reações adversas associadas, podem ser prevenidos pela administração prévia de corticoides sistémicos ou anti-histamínicos. <sup>(3)</sup>

#### 4.4.2- Adalimumab

Adalimumab é um anticorpo monoclonal anti-TNF $\alpha$  completamente humano. <sup>(6,8,15,17)</sup> Foi aprovado para o tratamento da psoríase em 2008. <sup>(8,15)</sup>

Liga-se especificamente ao TNF $\alpha$  e neutraliza a sua atividade biológica ao bloquear a sua interação com os recetores celulares do TNF p55 e p75. <sup>(15,19)</sup> Desta forma bloqueia também todas as respostas induzidas ou reguladas pelo TNF $\alpha$ , com consequente diminuição dos níveis de moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária. <sup>(19)</sup>

É auto administrado de forma subcutânea, com uma primeira dose de indução de 80mg, seguida de uma dose de manutenção de 40mg em semanas alternadas. <sup>(15,17,19)</sup> Vários estudos demonstraram a sua eficácia sendo que os doentes tratados com adalimumab manifestaram melhoria dos sintomas tanto da psoríase como da artrite psoriática, o que leva a um aumento substancial da qualidade de vida. <sup>(9,15,17,44)</sup> No ensaio REVEAL <sup>(55)</sup>, o primeiro estudo randomizado, duplamente cego, placebo-controlo realizado em 1212 doentes com psoríase, 71% dos doentes sujeitos a terapia com adalimumab atingiram o PASI 75, comparativamente aos 7% dos doentes sob placebo que atingiram esse PASI à semana 16. <sup>(55)</sup> A interrupção do

tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem resposta até às 16 semanas. <sup>(49)</sup>

O perfil de segurança do adalimumab é similar aos restantes inibidores do TNF $\alpha$ . <sup>(15)</sup>

#### 4.4.3- Etanercept

O etanercept é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do TNF $\alpha$ , produzida através de tecnologia de DNA recombinante. <sup>(3,6,8,15-17,19)</sup> Está aprovado para uso na psoríase desde 2004. <sup>(6,8)</sup>

O seu mecanismo de ação deve-se à inibição competitiva da ligação do TNF $\alpha$  ao recetor do TNF na superfície celular inibindo, desta forma, todas as respostas celulares desencadeadas pelo TNF $\alpha$ . <sup>(15,19)</sup> A via de administração é subcutânea, sendo administradas 25mg duas vezes por semana ou 50mg uma vez por semana, em alternativa pode utilizar-se uma dose de 50mg duas vezes por semana até 12 semanas, seguida de uma dose de 25mg duas vezes por semana ou 50mg uma vez por semana. <sup>(19)</sup> Este fármaco é administrado pelo próprio doente. <sup>(3,17,19)</sup>

O etanercept mostrou-se eficaz no tratamento da psoríase sendo que, os resultados mostraram ser dose-dependentes. <sup>(8,9,14,44)</sup> Num estudo duplamente cego, placebo-controlo em grupos paralelos foram encontradas diferenças significativas na percentagem de doentes que atingia o PASI 75. Às 12 semanas os doentes que foram sujeitos a placebo, sujeitos ao etanercept 25mg semanalmente, 25mg duas vezes por semana e 50mg duas vezes por semana atingiram PASI 75 de 4, 14, 34 e 49% respetivamente. <sup>(8,44)</sup>

A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem resposta até às 12 semanas. <sup>(50)</sup>

Como efeitos adversos específicos destacam-se reações no local de injeção, nomeadamente eritema, prurido, dor e inchaço. <sup>(6)</sup>

#### 4.4.4- Ustecinumab

O ustecinumab é apropriado para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave, em adultos que não respondem ou, têm alguma contra indicação a outras formas de tratamentos sistémicos. <sup>(6,10)</sup> Foi aprovado para uso na psoríase em 2009. <sup>(8,20,47)</sup>

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 completamente humano produzido através de tecnologia de DNA recombinante. <sup>(6,8,15,16,19,38)</sup> Liga-se com elevada afinidade e especificidade à subunidade p40 presente tanto na IL12 como na IL23, que desta forma não se conseguem ligar ao seu recetor expresso na superfície de células imunitárias, perdendo a sua atividade biológica. <sup>(8,19,20,38,56)</sup> Tanto a IL12 como a IL23 são elementos com papel essencial na função imunitária contribuindo para a ativação de células natural Killer, bem como para a ativação e

diferenciação de células T helper em células Th1 e Th17, que estão associadas a respostas inflamatórias intervenientes na fisiopatologia da psoríase. <sup>(8,15,16,19,20,38,56)</sup>

O seu mecanismo de ação difere dos anteriores por não estar relacionado com a inibição do TNF $\alpha$ . Por essa razão, o seu uso pode ser proveitoso nas situações em que fármacos anti-TNF $\alpha$  não apresentam resultados desejados. <sup>(10)</sup>

É administrado por via subcutânea sendo recomendada uma dose de 45mg nas semanas 0 e 4 para indução, seguindo-se uma dose de manutenção de 45mg a cada 12 semanas. Para doentes com peso superior a 100Kg a dose recomendada é de 90mg. <sup>(6,10,19,47)</sup>

A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem resposta até às 28 semanas. <sup>(51)</sup>

A sua eficácia foi demonstrada por diversos estudos, na sua maioria placebo-controlo, em que o PASI 75 nas primeiras 12 semanas de tratamento foi alcançado por uma percentagem significativa de doentes, relativamente aos que eram submetidos a tratamento placebo. <sup>(6,8,9,19,38,44,47,56)</sup>

#### 4.4.5- Secucinumab

O secucinumab foi aprovado em 2015 para comercialização na Europa, após a sua eficácia na redução do PASI em doentes com psoríase ter sido atestada. É um anticorpo monoclonal IgG1k totalmente humano, que tem como mecanismo de ação a inibição da IL-17A. <sup>(24-28)</sup> Esta interleucina tem funções relevantes no desenvolvimento da placa psoriática, nomeadamente no estímulo da angiogénese, ativação dos queratinócitos, macrófagos e células dendríticas, bem como na indução de produção de citosinas e quimiocinas pró-inflamatórias. <sup>(25,26)</sup>

A dose recomendada é de 300mg por injeção subcutânea nas semanas 0,1,2 e 3 seguida de uma dose de manutenção mensal iniciada na semana 4. Deve ser considerada a interrupção do tratamento em doentes que não tenham demonstrado resposta até às 16 semanas de tratamento. <sup>(25,57)</sup> Os efeitos adversos mais comuns são infeções do trato respiratório superior, nasofaringites, artralgias, eritema no local de injeção, cefaleias, neutropenia, diarreia e prurido. <sup>(24-26,28,57)</sup>

O seu uso é contraindicado em doentes com infeções graves, tais como tuberculose. <sup>(24)</sup> Mulheres em idade fértil devem usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e, posteriormente durante 20 semanas após o tratamento. <sup>(57)</sup>

Por ser um fármaco bastante recente, é relevante reforçar a importância da vigilância pós aprovação, com intuito de atestar a sua segurança a longo prazo e monitorizar possíveis efeitos adversos ainda não descritos. <sup>(25)</sup>



## 5. Biossimilares

O tratamento da psoríase, bem como de outras doenças autoimunes e inflamatórias foi revolucionado com o aparecimento das terapias biológicas. Nos últimos anos, estas são já consideradas a chave do tratamento das formas mais graves da doença, tendo devolvido qualidade de vida a inúmeros doentes a nível mundial. <sup>(29,58)</sup> No entanto, acarretam um peso económico substancial para os sistemas de saúde. <sup>(59)</sup> Com as patentes desses fármacos a expirarem, muitos têm sido os esforços produzidos no sentido do desenvolvimento de biossimilares. <sup>(29-31)</sup>

Em setembro de 2013 a EMA aprovou o uso do primeiro anticorpo monoclonal, biossimilar do infliximab, o CT-P13 também chamado de Remsima® ou Inflectra®, nomes comerciais. <sup>(22,60)</sup> O CT-P13 é uma imunoglobulina monoclonal IgG1 quimérica homem-murino, produzido pela mesma linhagem de células e com uma sequência de aminoácidos idêntica à do infliximab de referência. <sup>(61,62)</sup>

### 5.1. O que são Biossimilares?

Os biossimilares são reproduções dos medicamentos biológicos já previamente estudados e aprovados para uso humano no tratamento de diversas patologias. <sup>(22,29,32-35)</sup> Ou seja, são produtos de biotecnologia que têm a mesma substância ativa que os fármacos de referência, e são usados para o tratamento das mesmas patologias, habitualmente sob as mesmas doses e vias de administração. <sup>(35,59)</sup>

É importante esclarecer que os biossimilares não são genéricos. <sup>(22,32,33,63)</sup> Os genéricos, por serem moléculas pequenas sintetizadas de forma química, são cópias integrais da substância ativa dos produtos originais. Pelo contrário, os biossimilares, na sua maioria produtos de elevadas dimensões, obtidos a partir de organismos vivos, têm sempre algum grau de variabilidade. <sup>(21,22,35,63)</sup> Como o próprio nome indica, são altamente similares aos biológicos de referência, mas não exatamente iguais. <sup>(59,64)</sup> Atualmente é virtualmente impossível produzir biossimilares exatamente iguais aos produtos biológicos originais. <sup>(21,22,32-34,63-66)</sup>

Cada passo do processo de fabrico através de técnicas de bioengenharia representa uma ocasião para possível ocorrência de alterações das características originais dos produtos de referência. <sup>(67)</sup> Desta forma, os produtos biofarmacêuticos finais são influenciados por diversas variáveis, tais como o organismo selecionado para a sua produção, condições de crescimento, processo de purificação e condições de armazenamento e transporte. Mesmo modificações pós traducionais nomeadamente glicosilação, fosforilação, sulfatação, metilação, acetilação, e hidroxilação podem afetar a atividade biológica e resultar em heterogeneidade molecular

intrínseca. <sup>(21,31,58,65)</sup> É ainda de referir que o processo de produção dos produtos de referência não pode ser exatamente replicado uma vez que este processo, após perda de patente do produto original, não tem de ser divulgado. <sup>(22,34,65)</sup>

Desta forma, embora a sequência de aminoácidos seja habitualmente a mesma, as alterações presentes a nível molecular podem ter impacte tanto na eficácia como na segurança dos biossimilares. <sup>(58)</sup>

## 5.2. Aprovação dos biossimilares para uso clínico

As autoridades de saúde, baseadas em evidências científicas, têm de garantir a equivalência química e biológica entre os biossimilares e os biológicos de referência. <sup>(21,33,59,68)</sup> Os novos fármacos têm de ser análogos do produto de referência e as diferenças existentes têm de ser justificadas, garantindo que tais modificações não afetam a segurança, eficácia, farmacocinética ou farmacodinâmica do fármaco. <sup>(21,33,59)</sup> Esta condição requer que os biossimilares sejam sujeitos a uma série de ensaios previamente à sua aprovação. <sup>(21,59)</sup>

As diretrizes da EMA estabelecem que a qualidade, segurança, eficácia e perfil de imunogenicidade dos biossimilares têm de ser atestadas. <sup>(59,63,68)</sup> Para isso, estudos não clínicos, e ensaios clínicos têm de ser realizados. Os primeiros, iniciam-se em estudos *in vitro* com o objetivo de averiguar a existência de qualquer diferença molecular entre o biossimilar e o produto de referência. Estudo *in vivo*, realizados em espécies animais podem também ser necessários para assegurar a bioequivalência das moléculas, no entanto, estes não são obrigatórios. <sup>(63,68)</sup>

Após demonstração da similaridade bioquímica entre as moléculas, ensaios clínicos comparativos entre o biossimilar e o biológico de referência devem ser sempre realizados. <sup>(68)</sup> Estes devem ser duplamente cegos, e desenvolvidos de forma aleatória em grupos paralelos. <sup>(21,59,61,62,68)</sup> Nestes ensaios clínicos o objetivo não é estabelecer o benefício farmacológico do biossimilar, mas sim garantir a similaridade em termos de farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia e segurança relativamente ao fármaco de referência já testado e aprovado. <sup>(68)</sup> Os ensaios devem ser concretizados em populações representativas, para as quais o fármaco de referência é aprovado, e devem ser suficientemente abrangentes para detetar diferenças entre o fármaco de referência e o biossimilar a ser testado. <sup>(21,59,68)</sup> É ainda importante salientar que garantir a bioequivalência, qualidade, e segurança deve sobrepor-se a quaisquer interesses económicos. <sup>(22,58)</sup>

## 5.3. Conceitos básicos relativos à aprovação dos biossimilares

### 5.3.1. Extrapolação

Os medicamentos biológicos estão, na sua grande maioria, aprovados para o tratamento de várias patologias. Atualmente é aprovado o uso do biossimilar para várias indicações do fármaco de referência assim que a sua eficácia e segurança seja demonstrada para uma delas. A este processo chama-se extrapolação. <sup>(21,22,58,59,66,68)</sup>

A aprovação dos biossimilares baseada em extrapolação tem gerado alguma insegurança e discórdia entre profissionais de saúde. <sup>(22)</sup> Prova disso é a diminuta aceitação e uso de biossimilares entre a comunidade médica. Especialmente nas indicações cuja autorização foi conseguida por extrapolação. <sup>(69)</sup> No caso específico do uso do biossimilar do infliximab, a sua aprovação foi conseguida a partir de extrapolação dos estudos PLANETAS <sup>(62)</sup> E PLANETRA <sup>(61)</sup> referidos posteriormente. <sup>(22,30,59-62)</sup> Neste caso, a partir de estudos realizados em doentes com espondilite anquilosante e artrite reumatoide foi licenciado o seu uso para todas as indicações do fármaco original. <sup>(22,30,59-62,70)</sup>

### 5.3.2. Imunogenicidade

A imunogenicidade de um fármaco pode ser definida como a capacidade deste desencadear uma resposta imune, com produção de anticorpos antifármaco. <sup>(22,58)</sup> Estes podem originar efeitos colaterais importantes, como reações alérgicas e autoimunes, bem como levar à perda de eficácia do fármaco. <sup>(22,29,30,58)</sup>. Esta é uma preocupação central tanto de médicos como de farmacêuticos no que concerne à segurança dos biossimilares. <sup>(71,72)</sup>

A imunogenicidade pode ser influenciada por fatores relativos ao doente, à forma de administração, à própria doença e a condições relacionados com o fármaco <sup>(29,71,72)</sup> Nos fármacos compostos por anticorpos é difícil prever o potencial grau de imunogenicidade no decorrer da terapia. <sup>(29)</sup> Desta forma, este é um problema transversal a todos os medicamentos biológicos, incluindo os biossimilares. <sup>(22,74)</sup>

A presença de impurezas, modificações estruturais e até mesmo as condições de armazenamento podem alterar a imunogenicidade dos fármacos. <sup>(72,73)</sup> Deste modo é impossível prever que a resposta imune desencadeada pelos biossimilares seja igual à dos biológicos já conhecidos. <sup>(22,30,35,58,72)</sup> É também impossível prever a imunogenicidade de um fármaco através de análises químicas ou estruturais. <sup>(72,75)</sup> Por conseguinte existe ainda pouca informação sobre a imunogenicidade destas novas moléculas. <sup>(29)</sup> Além de ensaios clínicos de longa duração com objetivo principal de monitorizar a segurança e imunogenicidade dos fármacos, também estudos pós licenciamento e vigilância farmacológica ativa são preponderantes para garantir a segurança e benefício terapêutico destas novas moléculas. <sup>(35,72,73)</sup>

### 5.3.3. Farmacovigilância

Todos os fármacos disponibilizados no mercado são sujeitos a uma avaliação prévia, onde os benefícios se demonstram superiores aos riscos. Desta forma é garantido que os doentes não são submetidos a efeitos colaterais inaceitáveis. <sup>(76)</sup>

No entanto, os ensaios clínicos incluem um número limitado de doentes e ocorrem durante um período de tempo relativamente curto. Além disso, os participantes dos estudos são cautelosamente selecionados e estreitamente monitorizados, desta forma, os ensaios clínicos estão longe de representar o contexto real em que o fármaco irá posteriormente ser usado. Assim, para que estes produtos possam entrar no mercado, um plano de farmacovigilância deve ser elaborado e rigorosamente cumprido. <sup>(22,29,59,68,76)</sup>

A farmacovigilância dos produtos biológicos no período pós-comercialização deve incidir na segurança do fármaco, efeitos adversos, e dados que reflitam a sua imunogenicidade uma vez que estes são aspetos não completamente conhecidos ao longo dos ensaios. <sup>(22,29,58,67,68,74)</sup> Consequentemente é fundamental que a segurança destes fármacos continue a ser monitorizada após a sua entrada para o mercado. <sup>(76)</sup>

### 5.3.4. Substituição, Permutabilidade e Nomenclatura

A EU não estabeleceu regras específicas sobre a substituição de medicamentos biológicos por biossimilares deixando essa decisão a cargo das entidades responsáveis de cada país. <sup>(21,59,77)</sup>

Em Portugal a substituição de um medicamento original por um biossimilar ou vice-versa deve ser vista como uma alteração do medicamento. <sup>(22,58,77,78)</sup> Devendo, por isso, depender do conhecimento e do consentimento do médico prescriptor e do doente. Não podendo, desta forma, ser realizada de forma automática. <sup>(22,58,77)</sup>

Relativamente à permutabilidade entre o fármaco original e o biossimilar existe algum consenso entre a comunidade científica. Em doentes com doenças crónicas de origem imune, como é o caso da psoríase, a troca entre o biossimilar e o medicamento original pode propiciar ao desenvolvimento de anticorpos, pondo em causa a eficácia e segurança da terapia. <sup>(58,72,79)</sup> Além disso, essas alterações dificultam os procedimentos de farmacovigilância. <sup>(22,58)</sup> Estas questões não se colocam apenas entre a troca do produto original pelo biossimilar, mas também entre biossimilares produzidos por diferentes laboratórios. <sup>(29)</sup>

A nomenclatura dos biossimilares deve ser outra preocupação. Tendo ainda em conta a farmacovigilância é importante que os produtos estejam identificados não só pelo nome da substância ativa, mas também pelo nome comercial ou do laboratório que o comercializa. Desta forma a monitorização de reações adversas torna-se mais simples, e as hipóteses de troca involuntária dos fármacos tornam-se mais diminutas. <sup>(58,67,77)</sup>

### 5.3.5. Ensaios Clínicos

Para a aprovação do CT-P13, o único anticorpo monoclonal biossimilar aprovado em Portugal, foram realizados dois estudos randomizados, duplamente cegos, em doentes com espondilite anquilosante e artrite reumatoide, o estudo PLANETAS <sup>(62)</sup> e PLANETRA <sup>(61)</sup> respetivamente. <sup>(22,30,59-62,70)</sup> Estes realizaram-se após estudos *in vitro* onde o CP-T13 e o infliximab de referência revelaram ser equivalentes em termos farmacodinâmicos. <sup>(61-63)</sup>

O estudo PLANETAS <sup>(62)</sup>, um ensaio clínico de fase I, foi realizado para atestar a equivalência farmacocinética, eficácia e segurança entre o infliximab de referência e o seu biossimilar CT-P13. <sup>(62,63)</sup>

Após a aplicação de critérios de exclusão e inclusão foram selecionados 250 doentes provenientes de diversas regiões da Europa, América Latina e Ásia. Esses foram aleatoriamente distribuídos 1:1, sendo que cada um deles recebeu 5mg/kg de CT-P13 ou a mesma dose do fármaco de referência. Em ambos os grupos o fármaco foi administrado por via intravenosa ao longo de 2h, com administração prévia de anti-histamínico (30 a 60min antes). A infusão foi realizada às semanas 0, 2, 6 e posteriormente de 8 em 8 semanas para ambos os grupos. Foi permitido, em ambos os grupos a toma de glucocorticoides e anti-inflamatórios não esteroides, se estes fizessem parte da sua medicação habitual. Pontos-chave foram estabelecidos para avaliação. Em cada visita os doentes foram inquiridos sobre efeitos adversos e medicação concomitante. O estudo decorreu ao longo de 30 semanas. <sup>(62,63)</sup>

Após a análise dos resultados conseguidos, o CT-P13 e o infliximab de referência mostraram ser equivalentes em termos de farmacocinética, tendo apresentado curvas de tempo-concentração e níveis séricos de fármaco similares, sem variações significativas. Também quanto à eficácia clínica os dois fármacos mostraram-se altamente similares na capacidade de redução dos scores de gravidade da espondilite anquilosante. Ao longo das 30 semanas em que o estudo decorreu CT-P13 foi bem tolerado, com um perfil de imunogenicidade e segurança comparável ao infliximab de referência em igual período. <sup>(62,63)</sup>

Para a realização do estudo PLANETRA <sup>(61)</sup> foram selecionados 606 doentes após critérios de exclusão e inclusão serem aplicados. Também neste estudo os doentes foram distribuídos aleatoriamente 1:1, um grupo recebeu 3mg/kg de CT-P13 e outro recebeu a mesma dose do fármaco de referência. A infusão realizou-se sob as mesmas condições do estudo PLANETAS, durante 30 semanas. Os doentes em estudo continuaram a terapia habitual com metotrexato, ácido fólico, glucocorticoides e anti-inflamatórios não esteroides. Foram monitorizadas as reações adversas, bem como a administração de fármacos adicionais. <sup>(61,63)</sup>

O objetivo do estudo PLANETRA <sup>(61)</sup> baseia-se em demonstrar a equivalência em termos de eficácia, farmacocinética, farmacodinâmica e segurança. À semelhança do que aconteceu no estudo realizado em doentes com espondilite anquilosante, também este apresentou

resultados equivalentes em ambos os grupos, atestando a equivalência entre os dois fármacos. <sup>(61,63)</sup>

## 5.4. Uso de biossimilares na psoríase

### 5.4.1. Uma breve experiência

Em doentes com psoríase não foram realizados ensaios clínicos comparativos, sendo que a aprovação do CT-P13 para este uso foi conseguida através de extrapolação. <sup>(22,30,59,60)</sup> No entanto, Tichy *et al* <sup>(64)</sup> publicaram a sua experiência com o uso do biossimilar do infliximab num pequeno grupo de doentes com psoríase. <sup>(64)</sup> Nesta pequena experiência três homens e uma mulher, com formas graves de psoríase e resistentes a terapias convencionais, com indicação para o uso de biológicos, foram submetidos a tratamento com o biossimilar do infliximab. <sup>(64)</sup>

Os doentes receberam uma dose do biossimilar do infliximab de 5mg/kg por via intravenosa às semanas 0, 2 e 6, e posteriormente a intervalos de 8 semanas. Em todos os doentes foi verificada uma redução bastante significativa do PASI, que os autores consideram similar à redução do PASI verificada com o uso do infliximab original, percebida por eles ao longo da sua experiência clínica. Dada a ausência de efeitos adversos relatados ou reações relacionadas com imunogenicidade, os autores consideraram a sua primeira experiência com o biossimilar bastante positiva. <sup>(64)</sup> No entanto, esta foi apenas uma experiência pontual, não podendo, devido ao número diminuto de elementos em estudo, ser feita qualquer inferência a partir desta.

### 5.4.2. Principais controvérsias relativas ao uso de biossimilares na psoríase

O principal entrave ao uso dos biossimilares por parte dos dermatologistas e especialistas de outras áreas baseia-se no facto destes serem aprovados por extrapolação. <sup>(22,30,77)</sup>

Segundo os autores Torres *et al* <sup>(22)</sup>, Feagan <sup>(30)</sup> e os autores Hernández <sup>(59)</sup> e Puig *et al* <sup>(77)</sup> em representação do grupo estudos da psoríase da Academia Espanhola de Dermatologia e Venereologia, a aprovação obtida para uso de biossimilares numa determinada indicação não deve permitir extrapolação para todas as outras em que o fármaco de referência é utilizado. A justificação dos autores para esta posição prende-se com o facto de existirem diferenças, ainda que pontuais, entre os fármacos de referência e os biossimilares. Assim, o facto de existir bioequivalência entre as moléculas, não implica que exista equivalência terapêutica em todas as patologias para as quais se propõe o seu uso. Desta forma, os autores defendem que estudos comparativos entre o fármaco de referência e o biossimilar direccionados para a população psoriática deveriam ser realizados previamente à sua aprovação para uso nesta patologia. Vários motivos são apresentados para fundamentar esta posição, de entre os quais se destacam os seguintes: <sup>(22,30,59,77)</sup>

- Nos estudos comparativos realizados em doentes com artrite reumatoide era permitido o uso concomitante de metotrexato, fármaco que é fundamental no tratamento dessa patologia, sendo usado em associação com os fármacos biológicos. No entanto, o metotrexato promove a ação dos inibidores do TNF por reduzir a sua imunogenicidade. Desta forma o uso acessório deste fármaco pode induzir à errada conclusão de que o infliximab e o CT-P13 têm a mesma eficácia. Na psoríase, os fármacos anti TNF, nem sempre são usados em associação com metotrexato, razão pela qual os resultados dos estudos efetuados nestes doentes podem não ser adequados para extrapolação para uso na psoríase. <sup>(22,30,77)</sup>
- Os anticorpos possuem múltiplos domínios envolvidos no seu mecanismo de ação. <sup>(31)</sup> Nomeadamente a região Fc e a região Fab, que participam ativamente em ações biológicas relacionadas com a forma de atuação dos fármacos anti-TNF. <sup>(30,31)</sup> O mecanismo de ação destes fármacos na artrite reumatoide depende essencialmente da ligação da região Fab da imunoglobulina ao antígeno. Noutras doenças, nomeadamente na psoríase, o mecanismo de ação deve-se essencialmente a mecanismos de apoptose que são induzidos por células citotóxicas, sendo que para esse mecanismo ser ativo é requerida não só a ligação das regiões Fab aos antígenos, como também a ligação da região Fc aos seus recetores nas células efectoras. Desta forma, o mesmo fármaco apresenta mecanismos de ação que podem não ser partilhados por todas as doenças reumáticas, doenças inflamatórias intestinais e psoríase. <sup>(22,30,59)</sup>
- Dada a variedade de pequenas diferenças existentes entre os fármacos, é impossível detetar disparidades clínicas a nível da sua imunogenicidade sem a realização de ensaios clínicos. <sup>(31)</sup> Existem doenças mais tendentes a desenvolver anticorpos antifármaco do que outras. Para se proceder à extrapolação, a OMS recomenda que os estudos de imunogenicidade sejam realizados nas populações com risco mais elevado de reações imunes e eventos adversos associados a estas. Neste caso, é sabido que doentes com psoríase e doença inflamatória intestinal desenvolvem mais frequentemente reações de imunogenicidade aos fármacos biológicos do que doentes com espondilite anquilosante, usada nos estudos de extrapolação. Deste modo os estudos realizados podem não ter sensibilidade suficiente para atestar a sua transversalidade em termos de bioequivalência imunogénica. <sup>(22,30,59)</sup>
- No que diz respeito à farmacocinética existem diferenças substanciais entre doentes com diferentes patologias. A taxa de clearance do fármaco varia também com as comorbilidades e medicação concomitante. Consequentemente deveriam ser feitos estudos em cada uma das distintas populações. <sup>(22,30,77)</sup>
- Quanto aos locais de ação, o infliximab tem atividade em diversos tecidos, órgãos e sistemas, nos quais se incluem articulações, trato gastrointestinal, e pele. No entanto, a concentração necessária para ser efetivo em cada tecido não é conhecida, pelo que, as concentrações séricas podem não ser representativas das concentrações nos tecidos alvo. Uma vez que nem todos os alvos relevantes para a atuação do fármaco foram avaliados nos

estudos realizados em doentes com AR e EA, não se pode garantir que o infliximab e o CT-P13 tenham uma distribuição equivalente em todos os tecidos. <sup>(22,30)</sup>

Desta forma, o uso de biossimilares no tratamento da psoríase permanece ainda rodeado de dúvidas e questões, a serem esclarecidas num futuro próximo.

## 5.5. Impacte económico dos biossimilares

Embora o impacto dos fármacos biológicos no tratamento de doenças como a psoríase tenha sido notável, o custo dos medicamentos biológicos representa um fardo económico considerável. <sup>(36,37)</sup>

O propósito principal do advento dos biossimilares não é o ganho em saúde a nível individual, uma vez que os biossimilares não acrescentam valor terapêutico em relação aos biológicos, mas sim a redução dos custos das terapias biológicas. <sup>(29,59)</sup> De forma a torna-las disponíveis a um maior número de doentes que de outra forma não teriam acesso a estes fármacos, aumentando assim os níveis de qualidade de vida global. <sup>(21,65)</sup>

Devido aos gastos necessários para o desenvolvimento e aprovação dos biossimilares, a diferença de preço entre estes e os produtos biológicos de referência não é tão evidente como a que é observada entre os genéricos e seus produtos mãe. <sup>(58,80)</sup> Ainda assim, na Europa é esperado que os biossimilares ofereçam uma redução de preço entre 20 a 30% relativamente aos fármacos originais. <sup>(29)</sup> É expectável que com o aumento da experiência com o uso de biossimilares, bem como com o aumento do número de laboratórios a produzir estas moléculas, os preços se tornem mais competitivos. <sup>(80)</sup> A competição entre laboratórios, após as patentes expirarem, vai promover não só uma redução de custos dos biossimilares mas também dos produtos originais. <sup>(29)</sup>

Os biossimilares, e a competição criada entre os diversos laboratórios podem ser também uma rampa de lançamento para a promoção de novas investigações e para o desenvolvimento de inovações farmacológicas futuras. <sup>(37)</sup>

## 6. Perspetivas Futuras

Presentemente as patentes dos fármacos biológicos usados no tratamento da psoríase já espiraram ou aproximam-se do fim, de forma que novos biossimilares irão provavelmente surgir nos próximos anos e fortificar ainda mais o desenvolvimento e uso destes fármacos. <sup>(65)</sup>

Na Europa, a patente do etanercept expirou em fevereiro de 2015, sendo que as patentes do adalimumab e ustecinumab irão expirar em 2018 e 2024 respetivamente. <sup>(58,66)</sup> Nos EUA as patentes terminam algum tempo antes. <sup>(65)</sup> A indústria farmacêutica está já a desenvolver ensaios com intuito de disponibilizarem biossimilares destas moléculas. <sup>(66)</sup>

Estudos com o objetivo de comparar o etanercept com o biossimilar foram realizados, nomeadamente um estudo de fase III em doentes com artrite reumatoide em que o biossimilar mostrou ser equivalente em termos de eficácia e segurança ao fármaco de referência durante as 24 semanas de estudo. <sup>(81)</sup>

Relativamente ao adalimumab, existem também estudos a decorrer em diversos grupos, com patologias diversificadas cujo objetivo é comparar o adalimumab ao seu biossimilar. <sup>(66)</sup>

Toda a investigação em torno de possíveis biossimilares faz-nos perceber a forma como esta é uma área em expansão, e em breve novas moléculas estarão disponíveis. Desta forma é provável que o futuro passe pela disseminação e uso cada vez mais generalizado destes fármacos. É preciso voltar a salientar, que por muito apetecível que o seu uso seja do ponto de vista económico, este não deve sobrepor-se à segurança e eficácia dos fármacos usados no tratamento dos doentes. <sup>(22,58)</sup>

O elevado custo dos biológicos fomentou ainda investigação no sentido de desenvolver novas moléculas com alvos moleculares específicos, disponíveis oralmente e com custos mais reduzidos. <sup>(82,83)</sup> O Apremilast é um inibidor seletivo da fosfodiesterase 4 aprovado pelo FDA em 2014 para tratamento na psoríase e artrite psoriática. <sup>(83)</sup> O seu mecanismo de ação passa pela inibição da degradação do AMPc, este acumula-se no interior das células diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias tais como TNF- $\alpha$  e IL-23 e aumentando a produção de mediadores anti-inflamatórias tais como a IL-10. <sup>(82)</sup> O Tofacitinib é um inibidor da janus cinase tendo, por isso, um papel importante na inibição do sinal celular desencadeado por citocinas. Atualmente, ainda não foi aprovado para uso na Europa. <sup>(83)</sup> Nos estudos realizados, ambos demonstraram eficácia no tratamento da psoríase. <sup>(82)</sup> Existem ainda outras moléculas em estudo, tais como agonistas do recetor de adenosina A<sub>3</sub>, que parecem ter um papel promissor no tratamento da psoríase. <sup>(82)</sup>

Devido a uma compreensão cada vez mais profunda da fisiopatologia da psoríase, associada ao desenvolvimento das ciências farmacêuticas, nos próximos anos espera-se que novas armas surjam para o tratamento da psoríase, desta forma teremos à nossa disposição tratamentos eficazes, seguros, e com preços acessíveis de forma a proporcionar aos doentes uma melhor qualidade de vida. <sup>(82,83)</sup>

## 7. Conclusão

A psoríase é uma doença crónica e complexa, alvo de diversos estudos e investigações quer na tentativa de se saber mais sobre a sua fisiopatologia, como de se descobrir um fármaco que revolucione o curso natural da doença.

Nas últimas décadas um maior conhecimento da fisiopatologia da psoríase, nomeadamente da componente imunológica e inflamatória responsável pela doença, levou ao aparecimento de terapias biológicas imunomoduladoras, nomeadamente os inibidores do TNF $\alpha$  e da IL12/23. Estes modificaram a vida de muitos doentes com formas de psoríase grave e refrataria às terapêuticas até então disponíveis.

Em 2013 o primeiro anticorpo monoclonal biossimilar do infliximab foi aprovado pela EMA para o tratamento de várias patologias, nomeadamente da psoríase. Nos próximos anos é esperado que novas moléculas surjam uma vez que as patentes dos biológicos usados na psoríase se encontram perto do fim. Existem já ensaios clínicos finalizados e a decorrer com o objetivo de licenciar novas moléculas biossimilares do etanercept e adalimumab.

No contexto económico atual, em que os gastos em saúde têm de ser cada vez mais controlados, a introdução dos biossimilares no tratamento da psoríase poderia representar uma mais-valia. O uso de biossimilares pode permitir que mais doentes tenham acesso a fármacos biológicos, essenciais para o controlo da sua doença e melhoria da qualidade de vida.

No entanto, ao longo da realização deste trabalho verificou-se que existem ainda algumas dúvidas relativas à prescrição de biossimilares, nomeadamente ao seu papel no tratamento da psoríase. Várias questões têm sido colocadas, especialmente direcionadas à forma como estes fármacos foram aprovados para uso na dermatologia. O mecanismo de extrapolação, usado para aprovação dos biossimilares para a grande maioria das indicações clínicas permanece como o principal alvo de críticas por parte dos especialistas. À medida que surgem novas moléculas, o uso dos biossimilares se generaliza, e os dados da farmacovigilância complementam os ensaios realizados, é possível que estas dúvidas se dissipem, e estes novos fármacos sejam usados em larga escala.

Sociedades de Dermatologia de vários países têm-se manifestado a respeito desta temática. Em Portugal, a Sociedade Portuguesa de Dermatovenereologia não emitiu, até à data, qualquer parecer.

De futuro seria interessante a realização de ensaios clínicos de longa duração, em Portugal, em doentes com psoríase. Desta forma poder-se-ia comparar a eficácia e segurança dos biossimilares na população psoriática, e ter em conta as características da população portuguesa. Assim seria mais fácil a aceitação destes fármacos por clínicos e doentes.

Como forma de enriquecer esta compilação teórica, propõe-se, para um futuro próximo, a realização de um estudo sobre o uso dos biossimilares no Centro Hospitalar Cova Beira, nomeadamente nos serviços de Dermatologia, Reumatologia e Gastroenterologia, por serem as áreas onde o uso de medicamentos biológicos está atualmente mais disseminada.

## Bibliografia

1. Osório F, Magina S, Azevedo F. Imunopatogénese da Psoríase. Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venerologia. 2011; 69(1):11-24.
2. Boehncke W, Schon M. Psoriasis. The Lancet. 2015 May 27; p:1-12.
3. Lebwohl M. Psoriasis. The Lancet. 2003 April 5; 361:1197-1204.
4. Nickoloff B, Xin H, Nestle F, Qin J. The cytokine and chemokine network in psoriasis. Clinics in Dermatology. 2007 August 11; 25:568-573.
5. Mackie R. Clinical Dermatology. 5th ed. New York : Oxford University Press; 2003.
6. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. Dermatology. 3rd ed. USA: Elsevier; 2012.
7. Marinoni B, Ceribelli A, Massarotti M, Selmi C. The Th17 axis in psoriatic disease: Pathogenetic and therapeutic implications. Autoimmun Highlights. 2014 January 22; 5:9-19.
8. Mansouri B, Patel M, Menter A. Biological therapies for psoriasis. Expert Opinion. 2013; 13(12):1715-1730.
9. Signorovitch J, Betts K, Yan Y, *et al.* Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis adjuncting for cross-trial differences in reference arm response. British Journal of Dermatology. 2015; 172: 504-512.
10. Rodrigo F, Gomes M, Mayer-da-Silva M, Filipe P. Dermatologia-Ficheiro Clínico e Terapêutico Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2010.
11. Hägg D, Eriksson M, Sundström A, Schmitt-Egenolf M. The Higher Proportion of Men with Psoriasis Treated with Biologics May be Explained by more Severe Disease in Men. PLoS ONE. 2013 May; 8(5):1-6.
12. Meffert J. Psoriasis. [Online]. 2015 [Acedido a 2015 Setembro 27]. Disponível em: "<http://emedicine.medscape.com/article/1943419-overview>" \l "a4".
13. Griffiths C, Barker J. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. The Lancet. 2007 July 21; 370:263-71.

14. Fry L. An Atlas of Psoriasis. 2nd ed. London: Taylor & Francis; 2005.
15. Weinberg JM, Lebwohl M. Advances in Psoriasis - A Multisystemic Guide. New York: Springer; 2014.
16. Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Palle A, Leffell D, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Eighth Edition. United States: Mc Graw Hill; 2012.
17. Menter A, Griffiths C. Current and Future management of psoriasis. The lancet. 2007. July 21; 370:272-284.
18. Mansouri Y, Goldenberg G. New Systemic Therapies for Psoriasis. Cutis. 2015 March; 95:155-160.
19. Pinto G, Filipe P. Normas de Boa Prática para o Tratamento da Psoríase em Placas em Idade não Pediátrica com Biológicos. Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venerologia. 2011; 69(4): 531-553.
20. Wilder E, Patel M, Hebel K, Menter A. Ustekinumab Treatment for Psoriasis in 119 Patients Maintained on Therapy for a Minimum of One Year: A Review. Journal of Drugs in Dermatology. 2014 August; 13(8):905-910.
21. Puig L, Carretero G, Daudén E, *et al.* Biosimilares en dermatología. Situación actual (parte I). Actas dermo-sifilograficas. 2015; 106(7): 545-549.
22. Torres T, Filipe P, Selores M. Impact of Biosimilars in Psoriasis Treatment. Acta Médica Portuguesa. 2013 Nov-Dec; 26(6): 646-648.
23. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT)- Infarmed. Utilização dos medicamentos biológicos em doenças reumáticas, psoríase e doença inflamatória intestinal [Online]. 2015 Novembro [Acedido a 2015 Dezembro 15]. Disponível em: "[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE\\_O\\_INFARMED/ESTRUTURA\\_E\\_ORGANIZACAO/CTE/Comissao\\_Nacional\\_de\\_Farmacia\\_Terapeutica/FNM\\_ANEXOS/Utilizacao\\_medicamentos\\_biologicos\\_doencas\\_reumaticas.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/ESTRUTURA_E_ORGANIZACAO/CTE/Comissao_Nacional_de_Farmacia_Terapeutica/FNM_ANEXOS/Utilizacao_medicamentos_biologicos_doencas_reumaticas.pdf)".
24. European Medicines Agency. Cosentyx- secucinumab. [Online]. 2016 [Acedido a 2016 Fevereiro 11]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003729/WC500183132.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003729/WC500183132.pdf)".
25. Roman M, Madkan V, Chiu M. Profile of secukinumab in the treatment of psoriasis: current perspectives. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2015;(11):1767-1777.

26. López-Ferrer A, Vilarrasa E, Puig L. Secukinumab (AIN457) for the treatment of psoriasis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2015 Oct 9; 11(11): 1177-1188.
27. Ryoo J, Yang H, Ji E, *et al.* Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Secukinumab for the Treatment of Plaque Psoriasis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016 January; 50(1):1-11.
28. European Medicines Agency. Summary of the risk management plan (RMP) for Cosentyx (secukinumab). [Online].2015 [Acedido a 2016 Fevereiro 11]. Disponível em: "[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/003729/WC500177378.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003729/WC500177378.pdf)".
29. Müller R, Renner C, Gabay C, Cassata G, Lohri A, Hasler P. The advent of biosimilars: challenges and risks. *Swiss Medical Weekly*. 2014 July; 144: 1-9.
30. Feagan B, Choquette D, Subrata G, *et al.* The Challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologicals*. 2014 May; 42: 177-183.
31. Declerck P. Biosimilar monoclonal antibodies: a science-based regulatory challenge. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2013 January; 13(2):153-156.
32. European Medicines Agency. Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). [Online].2011 [Acedido a 2015 Agosto 2]. Disponível em: "[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/12/WC500020062.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf)".
33. Beck A, Reichert J. Approval of the first biosimilar antibodies in Europe. *Landes Bioscience*. 2013 September; 5(5): 621-623.
34. Kumar R, Singh J. Biosimilar drugs: Current status. *International Journal of Applied and basic Medical Research*. 2014 December; 4(2): 63-66.
35. Weise M, Bielsky M, Smet K, *et al.* Biosimilars: What Clinicians should Know. *Blood Journal*. 2012 December; 120(26): 5111-5117.
36. Strand V, Cronstein B. Biosimilar: how similar? *International Medicine Journal*. 2014 September; 44: 218-222.
37. Girault D, Trouvin J, Poisson C, *et al.* Biosimilars: from Technical to Pharmacoeconomic Considerations. *Thérapie*. 2015 Janvier; 70(1): 47-55.
38. Liu Y, Gong J, Li W. Therapeutic Effect and Safety of Ustekinumab for Plaque Psoriasis:

- A Meta-analysis. Chinese Medical Sciences Journal. 2014 September; 29(3):131-138.
39. Albanesi C, Pità O, Girolomoni G. Resident Skin Cells in Psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clinics in Dermatology*. 2007 August 13; 25:581-588.
  40. Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clinics in Dermatology*. 2007 August 12; 25:574-580.
  41. Sanchez A. Imunopatogênese da Psoríase. *Anais Brasileiro de Dermatologia*. 2010; 85(5): 747-9.
  42. Tschachler E. Psoriasis: the epidermal component. *Clinics in Dermatology*. 2007 September 21; 25:589-595.
  43. Nast A, Boehncke W, Mrowietz U, *et al.* S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2012;2(10):1-95.
  44. Correr C, Rotta I, Teles T, *et al.* Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Caderno de Saude Pública*. 2013; 29:17-31.
  45. Tichy M, Zapletalova J. Experience with the systemic treatment of severe forms of psoriasis. *Biomed Paper*. 2012 March; 156(1):29-40.
  46. Carrascosa J, Rivera N, Doval I, *et al.* Does the treatment ladder for systemic therapy in moderate to severe psoriasis only go up? The percentage of patients with severe psoriasis on biologics increases over time. *Actas Dermosifiliográficas*. 2015; 106(8):638-643.
  47. Carvalho S, Torres T, Selores M. Tratamento da Psoríase com Agentes Biológicos: Para Além dos Inibidores do TNFa - O Presente e o Futuro. *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venerologia*. 2012 Julho; 70(3):299-310.
  48. European Medicines Agency. Remicade: EPAR - Product Information. [Online].2015 [Acedido a 2015 Dezembro 22]. Disponível em: "[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)".
  49. European Medicines Agency. Humira: EPAR - Product Information. [Online]. 2009 [Acedido a 2016 Dezembro 22]. Disponível em:

[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)".

50. European Medicines Agency. Enbrel: EPAR - Product Information. [Online]. 2009 [Acedido a 2015 Dezembro 22].Disponível em: "[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf)".
51. European Medicines Agency. Stelara: EPAR - Product Information. [Online]. 2009 [Acedido a 2015 Dezembro 22].Disponível em: "[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf)".
52. Gottlieb A, Evans R, Li S, *et al.* Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Academy of Dermatology*. 2004; 51(4): 534-542.
53. Reich K, Nestle FO, Papp K, *et al.* Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre. *Lancet*. 2005; 366:1367-1374.
54. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, *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). *British Journal of Dermatology*. 2011; 165:1109-1117.
55. Menter A, Tying S, Gordon K, *et al.* Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 58(1): 106-115.
56. Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, *et al.* Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2014; 39:696-707.
57. European Medicines Agency. Cosentyx: EPAR - Product Information. [Online]. 2015 [Acedido a 2015 Dezembro 15]. Disponível em: "[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/003729/WC500183129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf)".
58. Radtke M, Augustin M. Biosimilars in Psoriasis: What can we expect. *Journal Deutsche Dermatologische Gesellschaft*. 2014;12(4): 306-312.

59. Hernández G, Puig L. The use of Biossimilares en psoriasis: A position Paper. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2015 January; 106(4): 249-251.
60. McKeage K. A review of CT-P13: An Infliximab Biosimilar. *BioDrugs*. 2014 April; 28: 313-321.
61. Yoo D, Hrycaj P, Miranda P, *et al*. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013 May; 72: 1613-1620.
62. Park W, Hrycaj P, Jeka S, *et al*. A randomised, double-blind, multicenter, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013 May; 72: 1605-1612.
63. Araújo F, Cordeiro I, Teixeira F, Gonçalves J, Fonseca J. Pharmacology of biosimilar candidate drugs in Rheumatology: a literature review. *Acta Reumatológica Portuguesa*. 2014; 39: 19-26.
64. Tichy M, Kopova R, Sternbersky J. First experience with therapy of severe forms of psoriasis with biosimilar infliximab. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014 November;28.
65. Strober B, Aemour K, Romiti R, *et al*. Biopharmaceuticals and biosimilars in psoriasis: What the dermatologist needs to know. *Journal American Academy of Dermatology*. 2012; 66:317-322.
66. Nast A, Rosumeck S, Seidenschnur K. Biosimilars: a systematic review of published and ongoing clinical trials of antipsoriatics in chronic inflammatory diseases. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2014 December;13(4): 294-300.
67. Casadevall N, Edwards R, Felix T, *et al*. Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges. *Expert Opinion on Biological therapy*. 2013 March; 13(7):1039-1047.
68. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. [Online].2012 [Acedido a 2015 Dezembro 14]. Disponível em:"[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf)".

69. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider C. Biosimilar: the science of extrapolation. *Blood*. 2014 November; 124(22): 3191-3196.
70. Lee H. Is extrapolation of Safety and Efficacy data in One Indication to Another Appropriate for Biosimilars. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2014 January; 16(1): 22-26.
71. Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of Biological Drug Therapies. *Drugs*. 2011; 71(12):1527-1536.
72. Roger S, Mikhail A. Biosimilars: Opportunity or cause of concern. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 2007 May; 10(3): 405-410.
73. Desanvicente-Celis Z, Gomez-Lopez A, Anaya JM. Similar biotherapeutic products: overview and reflections. *Immunotherapy*. 2012; 4(12): 1841-1857.
74. Subramanyam M. Clinical development of biosimilars: an evolving landscape. *Bioanalyses*. 2013; 5(5): 575-589.
75. Li E, Abbas R, Jacobs I, Yin D. Considerations in the early development of biosimilars products. *Drug Discovery Today*. 2015 May; 20(S2):1-9.
76. European Medicines Agency. Medicamentos sujeitos a monitorização adicional. [Online]. 2013 [Acedido a 2015 Setembro 16]. Disponível em: "[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/MED\\_SUJEITOS\\_MONIT\\_ADICIONAL](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/MED_SUJEITOS_MONIT_ADICIONAL)".
77. Puig L, Carretero G, Daudén E, *et al.* Biosimilares en Dermatología. Situación actual (parte II). *Actas dermo-sifiliograficas*. 2015; 106(7): 550-554.
78. Apifarma-Associação Portuguesa de Industria Farmaceutica. Position Paper Biossimilares.[Online]. 2013 [Acedido a 2015 Outubro 1]. Disponível em: "[https://www.apifarma.pt/apifarma/areas/biotecnologia/Documents/PostionPaperBiossimilares\\_APIFARMA\\_Abril2013.pdf](https://www.apifarma.pt/apifarma/areas/biotecnologia/Documents/PostionPaperBiossimilares_APIFARMA_Abril2013.pdf)".
79. Gomollón F. Biosimilars: Are they Bioequivalent? *Digestive Diseases*. 2014; 34(1): 82-87.
80. Farfan-Portet M, Gerkens S, Nefkens I, Vinck I, Hulstaert F. Are biosimilars te next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures?.*The European Journal of Health Economics*. 2014 November; 15:223-228.
81. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, *et al.* A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with

rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015 June.

82. Kofoed K, Skov L, Zachariae C. New Drugs and Treatment Targets in Psoriasis. *Acta Dermato-Venereologica*. 2015 August; 95:133-139.
83. Noda S, Krueger J, Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 135(2): 324-336.