

CAPÍTULO 12

OUTRAS MODALIDADES TERAPÊUTICAS NA PSORÍASE

Ricardo Romiti¹

¹ Médico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Responsável pelo Ambulatório de Psoríase na Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da FMUSP
Doutor em Dermatologia pela Ludwig-Maximilians-Universität de Munique, Alemanha (LMU)
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira

Introdução

Grande percentual dos doentes com psoríase moderada a grave responde de forma favorável às medidas terapêuticas padronizadas, especialmente, no início do tratamento. Por vezes, o advento de efeitos adversos relacionados às drogas, o diagnóstico de comorbidades - impedindo a instituição ou manutenção do tratamento - bem como a perda de eficácia das diferentes medicações inviabiliza a utilização do acervo terapêutico padrão disponível. Nestes casos, outras formas de tratamento precisam ser aventadas, avaliando-se cuidadosamente o risco-benefício de sua utilização. Salienta-se que a indicação é de inteira responsabilidade do médico prescritor, devendo-se sempre levar em conta o bem-estar do doente.

A seguir, discutiremos estas opções terapêuticas, destacando a indicação nas diferentes formas de psoríase, e pesando suas vantagens e desvantagens na abordagem dos doentes psoriásicos.

Ésteres do Ácido Fumárico

Os ésteres do ácido fumárico (EAF), incluindo o monoetilfumarato, o monometilfumarato, o dietilfumarato e o dimetilfumarato, são compostos químicos utilizados no tratamento da psoríase há mais de 30 anos. São derivados do ácido fumárico, que representa um ácido dicarboxílico, insaturado e de cadeia normal. O ácido fumárico é um composto de baixa absorção gastrointestinal, utilizado na indústria alimentícia como acidulante em refrescos e refrigerantes e estabilizante de diferentes produtos alimentícios.

Os EAF foram originalmente introduzidos no arsenal terapêutico da psoríase na década de 50, pelo químico alemão Schweckendieck. Em 1994, um composto constituído por dimetilfumarato e sais de cálcio, magnésio e zinco (Fumaderm[®]) foi aprovado para o tratamento da psoríase moderada a grave na Alemanha. A droga apresenta efeito imunomodulador, anti-inflamatório e antiproliferativo, bem como ação apoptótica sobre células T ativadas.

A dose habitual é de um comprimido/dia de "Fumaderm[®] inicial" (30mg), aumentando-se um comprimido por semana, durante as primeiras três semanas de tratamento. Na fase seguinte (semanas 4 a 9), o esquema terapêutico é feito com Fumaderm[®] (120mg), acrescido de um comprimido por semana, até a melhora do quadro, podendo-se utilizar até seis ou mais comprimidos/dia, até a estabilização do quadro. Após este período, na fase de manutenção, segundo a resposta

individual, diminui-se um comprimido/semana, até que ocorra recidiva do quadro. A maioria dos doentes é mantida com 2 a 3 comprimidos/dia por tempo prolongado. Distúrbios gastrointestinais, flushing e linfopenia são frequentes.

Recente estudo retrospectivo com 984 doentes, tratados com Fumaderm[®], por um período médio de 44 meses, resultou em melhora completa ou evidente em 67% dos doentes após seis meses de tratamento, 78% após 24 meses e 82% após 36 meses.

Entre os efeitos adversos, após 24 meses de tratamento, observou-se, em cerca de 40% dos doentes quadro de linfopenia e em 12%, dos casos, leucopenia. Aumento de enzimas hepáticas foi observado em 13% dos casos após 3 meses de tratamento, e elevação de creatinina ocorreu em 6% dos casos após 24 meses. Em alguns casos, as alterações laboratoriais reverteram com redução da dose da medicação, e 25 doentes interromperam o tratamento face às alterações laboratoriais.

Não existem relatos de interações medicamentosas dos EAF com outras medicações. Estudos experimentais com a medicação têm demonstrado eficácia no tratamento da esclerose múltipla e encefalomielite autoimune.

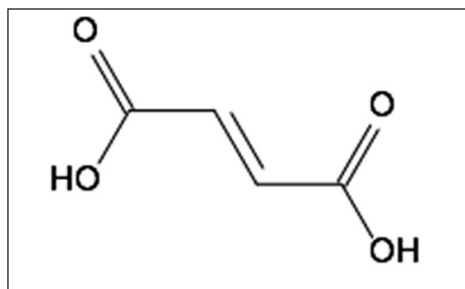


Figura: Estrutura do ácido fumárico

Micofenolato Mofetil

Droga imunossupressora, indicada na profilaxia da rejeição de órgãos em doentes transplantados. Trata-se da pró-droga do micofenolato ácido, utilizado na década de 70 para o tratamento de psoríase, porém abandonado para este fim pela alta incidência de efeitos colaterais gastrointestinais e hematológicos. O micofenolato mofetil tem sido utilizado no

tratamento de diversas doenças inflamatórias e autoimunes, com destaque para o pêfingo vulgar, pêfingóide bolhoso e colagenoses.

Diferentes relatos destacam a eficácia desta medicação na melhora da psoríase moderada a grave, principalmente, se ocorre falha de outros tratamentos. A melhora ocorre, geralmente, após a oitava semana de tratamento. O micofenolato mofetil parece, particularmente, indicado em doentes psoríásicos com hepatite C, provavelmente, por causa dos mecanismos antivirais da droga. Os efeitos adversos incluem o risco de infecções oportunistas, doenças linfoproliferativas e neoplasias. O monitoramento hematológico e da função hepática é mandatório, apesar destas alterações serem pouco frequentes nos doentes com psoríase tratados com esta medicação.

Apresentação de 250 e 500mg, com dose média diária de 2000mg per os. Formulações tópicas da medicação estão sendo investigadas, com resultados promissores.

Tacrolimus

A droga atua inibindo a calcineurina e, portanto, apresenta mecanismo de ação, eficácia e perfil de segurança semelhantes à ciclosporina, com o benefício de não causar hipertricose. Estudo randomizado e placebo-controlado evidenciou a redução de 83% no PASI de 27 doentes, com psoríase moderada a grave, tratados com tacrolimus por via oral.

Disponível em cápsulas de 0,5, 1 e 5mg, a dose inicial é de 0,05mg/kg/d, podendo ser aumentada, a cada 3 semanas até 0,15mg/kg/d. O risco de nefrotoxicidade exige controles pressóricos e da função renal periódicos.

Isotretinoína

Apesar da acitretina representar a droga de escolha entre os retinoides para o tratamento de psoríase, a isotretinoína representa opção viável para mulheres, em idade fértil, se tomadas as devidas medidas anticoncepcionais, em função da menor meia-vida da droga. A eficácia da medicação pode ser aumentada, quando da associação com PUVA ou mesmo UVB.

A isotretinoína também pode ser útil no controle da psoríase pustulosa generalizada, inclusive em crianças. As pústulas tendem a regredir, em 3 a 5 dias, com doses entre 1,5 a 2mg/kg, porém recorrem, com a retirada ou mesmo diminuição da dose, exigindo tratamento de manutenção com outra medicação.

Colchicina

Droga anti-inflamatória comumente usada no controle da gota, a colchicina apresenta resultados controversos no controle da psoríase. A melhor indicação parece ocorrer na variante pustulosa palmoplantar.

A dose varia entre 0,6 a 1,2mg, administrados uma ou vezes ao dia. Efeitos adversos, como diarreia, miopatia e neuropatia, limitam a sua indicação.

Sulfassalazina

Indicada no tratamento de doenças inflamatórias intestinais e artrite reumatoide, a sulfassalazina apresenta benefício leve a moderado no controle da artrite psoriásica. Intolerância gastrointestinal, cefaleia e artralgia são comuns. Em alguns casos de artrite psoriásica foi observada melhora da psoríase associada.

A medicação deve ser iniciada com doses baixas, como 500mg de 8/8 h, e aumentada, conforme resposta terapêutica e tolerância, até a dose máxima de 1g a cada 6 h. A melhora tende a ocorrer após 4-6 semanas de tratamento.

Dapsona

Eficaz no tratamento da hanseníase e dermatite herpetiforme, a dapsona mostrou-se eficaz no controle da psoríase pustulosa generalizada, especialmente em crianças. Juanqin et al (2005) demonstraram excelente resposta, em 19 de 26 crianças com psoríase pustulosa, tratadas com dapsona, associada à eritromicina e ervas chinesas.

A dose em crianças é de 1mg/kg/d. Há risco de metahemoglobinemia e hemólise, sendo mandatória a investigação para deficiência de G-6PD. Exames séricos periódicos devem ser realizados.

Azatioprina

Droga imunossupressora que pode oferecer alternativa terapêutica no controle da psoríase grave, principalmente, naquela associada ao Pênfingóide Bolhoso. Estudo com 29 doentes de psoríase grave evidenciou 75-100% de melhora em 13 doentes. A azatioprina (50mg/d) mostrou-se igualmente eficaz ao metotrexato (7,5-15mg/semana) no controle da psoríase moderada a grave, quando associados ao infliximabe.

A monitorização hepática e hematológica é mandatória. A dose recomendada é de 1-3mg/kg/dia.

Hidroxiureia

A hidroxiureia, um agente antineoplásico, apresenta lento início de ação na psoríase, em geral de até 8 semanas, mas pode representar uma opção terapêutica em doentes com AIDS e psoríase, graças ao mecanismo de diminuir a carga viral neste grupo de indivíduos.

Estudo em 31 doentes com psoríase, a maioria recalcitrante a outros tratamentos, demonstrou redução de 70% no PASI, em mais da metade dos indivíduos tratados com hidroxiureia.

Estudo comparativo, usando doses semanais de hidroxiureia (3 – 4,5 g/sem) e de metotrexato (15-20mg/sem), durante 12 semanas, resultou em superioridade terapêutica da segunda droga, porém, também associada ao maior índice de efeitos adversos.

A dose preconizada é de 1 a 1,5g/d. Efeito adverso grave é a mielotoxicidade. Risco de nefro ou hepatotoxicidade é raro.

Leflunomide

Leflunomide é um inibidor de síntese das pirimidinas, e atua bloqueando a ativação e proliferação linfocitária. Apesar da eficácia comprovada na artrite reumatoide e psoriásica, pou-

cos são os estudos da droga no manejo da psoríase. Estudo randomizado e controlado, em 190 pacientes, com psoríase leve a moderada, evidenciou redução de 24,1% do PASI basal, porém, em cerca de 20% dos casos, houve interrupção do tratamento, em face da falta de eficácia da medicação.

Diarreia e aumento das transaminases são efeitos adversos relativamente frequentes.

Imunoglobulinas

Esparcos são os relatos da utilização da imunoglobulina endovenosa (IVIG), na psoríase e na artrite psoriásica. Gurmin e cols relataram melhora da artrite psoriásica em 3 doentes tratados com IVIG já após a primeira infusão, na dose de 2g/kg, sendo que dois deles também melhoraram da psoríase - um com quadro severo e outro com quadro leve. O doente que não melhorou da pele recebeu apenas uma infusão da medicação.

O mecanismo de ação da IVIG, um composto purificado de plasma humano constituído, em mais de 90% por IgG, não é totalmente compreendido e provavelmente varia com a doença tratada.

Os efeitos adversos são comuns e variam de erupções cutâneas, efeitos cardiovasculares a fenômenos tromboembólicos graves. ⌘

REFERÊNCIAS

1. Office of Human Subjects Research.gov [homepage on the internet]. Ethical principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Bethesda: National Library of Medicine. [cited 2009 Sept 2]. Available from: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm>.
2. Goodman KW. Ethics and Evidence-Based Medicine: Fallibility and Responsibility in Clinical Science. Cambridge: Cambridge University Press; 2003.
3. Yazdi MR, Mrowietz U. Fumaric acid esters. *Clin Dermatol*. 2008;26:522-6.
4. Reich K, Thaci D, Mrowietz U, et al. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis - A retrospective study (FUTURE). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7:603-11.
5. Lee DH, Linker RA, Gold R. Spotlight on fumarates. *Int MS J*. 2008;15:12-8.
6. Schweckendiek W. Treatment of psoriasis vulgaris. *Med Monatsschr*. 1959; 13:103-4.
7. Roll A, Reich K, Boer A. Use of fumaric acid esters in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73:133-7.
8. Halverstam CP, Lebwohl M. Nonstandard and off-label therapies for psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008;26:546-53.
9. Orvis AK, Wesson SK, Breza TS, et al. Mycophenolate mofetil in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2008;60:183-99.
10. Zhou Y, Rosenthal D, Dutz F, et al. Mycophenolate mofetil (CellCept) for psoriasis: a two-center prospective open-label clinical trial. *J Cutan Med Surg*. 2003;7:193-7.
11. The European FK 506 Multicentre Psoriasis Study Group. Systemic tacrolimus (FK 506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo controlled, randomized study. *Arch Dermatol*. 1996;132:419-23.
12. Honigsman H, Wolff K. Isotretinoin-PUVA for psoriasis. *Lancet*. 1983;1:236.
13. Al-Shobaili H, Al-Khenaizan S. Childhood generalized pustular psoriasis: successful treatment with isotretinoin. *Pediatr Dermatol*. 2007;24:563-4.
14. Niel E. Colchicine today. *Joint Bone Spine*. 2006;73:672-8.
15. Takigawa M, Miyachi Y, Uehara M, et al. Treatment of pustulosis palmaris et plantaris with oral doses of colchicine. *Arch Dermatol*. 1982;118:458-60.
16. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: A Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum*. 1996;39: 2013-20.
17. Juanqin G, Zhiqiang C, Zijia H. Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases. *Pediatr Dermatol*. 2005;22:250-3.
18. Macmillan AL, Champion RH. Generalized pustular psoriasis treated with dapsone. *Br J Dermatol*. 1973;88:183-5.
19. Dalaker M, Bonesønning JH. Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:277-82.
20. Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol*. 2004;151:1123-32.
21. Wilczek A, Sticherling M. Concomitant psoriasis and bullous pemphigoid: coincidence or pathogenic relationship? *In J Dermatol*. 2006;45:1353-57.
22. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Rediscovering hydroxyurea: its role in recalcitrant psoriasis. *Int J Dermatol*. 2001;40:530-4.
23. Ranjan N, Sharma NL, Shanker V, et al. Methotrexate versus hydroxycarbamide (hydroxyurea) as a weekly dose to treat moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a comparative study. *J Dermatolog Treat*. 2007;18:295-300.
24. Affleck AG, Williams H. Is leflunomide effective in the treatment of psoriasis in a patient who is unable to benefit from standard first- and second-line therapies and needs an affordable treatment option? *Arch Dermatol*. 2008;144:1642-3.
25. Gurmin V, Mediwake R, Fernando M, et al. Psoriasis: response to high-dose intravenous immunoglobulin in three patients. *Br J Dermatol*. 2002; 147:554-7.