

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 12/12/2025.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Christina de Castro Brommonschenkel

**ANÁLISE DE SOBREVIDA DO TRATAMENTO COM METOTREXATO
E ACITRETINA EM PACIENTES COM PSORÍASE VULGAR EM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO: UM ESTUDO DE VIDA REAL**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus
de Botucatu, para obtenção do título de Mestra
em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

Botucatu

2024

Christina de Castro Brommonschenkel

**ANÁLISE DE SOBREVIDA DO TRATAMENTO COM METOTREXATO E
ACITRETINA EM PACIENTES COM PSORÍASE VULGAR EM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO:UM ESTUDO DE VIDA REAL**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

Botucatu

2024

B868a

Brommonschenkel, Christina de Castro

Análise de sobrevida do tratamento com metotrexato e acitretina em pacientes com psoríase vulgar em hospital universitário: um estudo de vida real / Christina de Castro Brommonschenkel. -- Botucatu, 2024

72 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Hélio Amante Miot

1. psoríase. 2. methotrexate. 3. acitretina. 4. survival analysis. 5.
terapia sistêmica. I. Título.

IMPACTO ESPERADO PARA A SOCIEDADE:

Português: Os resultados dessa dissertação de mestrado evidenciam a importância da acitretina (ACT) e do metotrexato (MTX) no tratamento de longo prazo de pacientes com psoríase, em países como o Brasil, onde o acesso a novas terapias é limitado devido ao custo e à disponibilidade. Foram identificados fatores associados ao aumento da sobrevida terapêutica que podem auxiliar a otimizar o seu uso ou melhor definir as melhores estratégias de tratamento.

English: The results of this master's thesis highlight the importance of acitretin (ACT) and methotrexate (MTX) in the long-term treatment of patients with psoriasis, in countries such as Brazil, where access to new therapies is limited due to cost and availability. Factors associated with increased therapeutic survival of these medications were identified that may help optimize their use or better define the best therapeutic strategies.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE CHRISTINA DE CASTRO BROMMONSCHENKEL, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 12 dias do mês de dezembro do ano de 2024, às 14h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de CHRISTINA DE CASTRO BROMMONSCHENKEL, intitulada **ANÁLISE DE SOBREVIDA DO TRATAMENTO COM METOTREXATO E ACITRETINA EM PACIENTES COM PSORÍASE VULGAR EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO: UM ESTUDO DE VIDA REAL**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. HELIO AMANTE MIOT (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. DANIEL HOLTHAUSEN NUNES (Participação Virtual) do(a) Universidade Federal de Santa Catarina, Profa. Dra. JULIANA NAKANO DE MELO GODINHO (Participação Virtual) do(a) Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Após a exposição pela mestrande e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA _____. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. HELIO AMANTE MIOT



Documento assinado digitalmente
HÉLIO AMANTE MIOT
Data: 12/12/2024 10:11:18-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

DEDICATÓRIA

“Você não pode ensinar nada a ninguém, mas pode ajudar a pessoas a descobrirem por si mesmas.” Galileo Galilei

Dedico a conclusão desse projeto pessoal à minha família, principalmente aos meus pais, Sérgio e Silvânia, que durante toda a minha vida nunca pouparam esforços para que eu fosse atrás dos meus sonhos e que são o meu suporte sempre quando eu preciso.

Aos meus irmãos, Alexandre e Thiago, por sempre me estimularem a ser alguém melhor e um bom exemplo de irmã.

E a todos os familiares e amigos que sempre torceram por mim e apoiaram as minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço imensamente ao meu orientador Prof^o Dr. Hélio A. Miot e a Dr^a Luciane D. B. Miot, por todo o suporte, pelos ensinamentos, pela paciência e pela dedicação na elaboração deste projeto de mestrado e durante a residência médica. Obrigada por serem grandes inspirações, médica, profissional e pessoal, e por me guiarem ao longo desses anos!

Agradeço ao professor Silvio Alencar Marques, pelo entusiasmo pela medicina, pela dermatologia e pelo ensino. Obrigada pelo incentivo para realização mestrado e por ser também exemplo de profissional e pessoa, a quem eu admiro e me inspiro.

Agradeço à acadêmica Maria Cecília Valsechi Belli, pela participação no seguimento dos pacientes e na elaboração das tabelas. A sua ajuda contribui para enriquecer o meu projeto.

Agradeço à banca do Exame de Qualificação, Prof^a Dr^a Luciana Patrícia Fernandes Abbade e Prof^a Dr^a Renata Ferreira Magalhães, e à banca de Defesa do Mestrado, Prof^o Dr. Daniel Holthausen Nunes e Dr^a Juliana Nakano de Melo, por terem aceitado participar, mas também agradeço pela paciência, pelos ensinamentos e pelas contribuições para a elaboração da tese.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao serviço de Dermatologia da Unesp, ao corpo docente, aos professores voluntários, aos médicos contratados, às enfermeiras e às técnicas do setor, aos secretários do departamento, aos residentes e a todos os pacientes que contribuíram para a minha formação profissional e pessoal durante o período da residência médica, sou eternamente grata.

Agradeço também, especificamente, a todas as pacientes voluntários que participaram do presente estudo, pela paciência em responder os questionários e por contribuírem de forma significativa com este trabalho e pela confiança depositada.

RESUMO

Fundamentos: Psoríase é doença crônica inflamatória sistêmica, com maior manifestação cutânea, que afeta cerca de 125 milhões de indivíduos em todo o mundo, sendo cinco milhões deles apenas no Brasil. Possui etiologia multifatorial, com envolvimento genético e imunológico, sendo agravada por fatores ambientais e comportamentais. A psoríase vulgar ou em placas é o subtipo mais comum, causando incômodos físicos e problemas sociais, afetando a qualidade de vida, pois, apesar da doença não ser contagiosa, os portadores sentem-se constrangidos devido à aparência provocada pelas lesões. O seu tratamento, que visa manter a doença controlada, a melhoria do bem-estar e da qualidade de vida do paciente, abrange uma variedade de medicações tópicas, fototerapia e drogas sistêmicas tradicionais, como MTX, ACT e ciclosporina, imunobiológicos e pequenas moléculas, como deucravacitinibe e apremilast. Como em outras doenças crônicas, a continuidade do tratamento é um aspecto importante no controle da psoríase. A duração de um tratamento com um medicamento, também conhecida como sobrevida do medicamento, é marcador da sua eficácia global, pois reflete sua efetividade, efeitos colaterais, custo, facilidade de acesso, satisfação do doente e do médico prescritor. Embora o MTX e ACT representem uma opção de tratamento com boa relação eficácia/custo/tolerância, não existem estudos de sua sobrevida em pacientes com psoríase no Brasil.

Objetivos: Descrever, analisar e comparar a sobrevida do MTX e da ACT em pacientes adultos com psoríase vulgar moderada a grave, com atendimentos no Ambulatório de Psoríase do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UNESP-Botucatu-SP.

Métodos: Trata-se de um estudo de vida real com desenho de coorte bidirecional a partir da indicação desses medicamentos pela equipe. O desfecho principal foi o tempo (em meses) de uso do medicamento, e os desfechos secundários foram os motivos para a suspensão ou troca do medicamento (p.ex. efeito adverso, perda de resposta terapêutica, controle clínico da doença). As sobrevidas foram modeladas em curvas de Kaplan-Meier, e a comparação dos subgrupos (p.ex. sexo, faixa etária, presença de artrite) foi realizada por modelos de riscos proporcionais de Cox-Mantel.

Resultados: Foram avaliados 274 pacientes, 200 tratamentos com MTX e 146 tratamentos com CT. A sobrevida mediana do MTX na amostra foi de 25.3 meses (CI95% 21.7-28.9) e da ACT foi de 32.4 meses (CI95% 22.3-42.5) ($p=0.01$). Os fatores associados à maior sobrevida foram islipidemia em ambos os tratamentos (HR= 0.6) e o início tardio do quadro de psoríase (idade maior que 60 anos), no tratamento de MTX (HR=0.7). A principal causa de descontinuidade nos tratamentos foi a falha terapêutica (33%).

Limitações: Estudo bidirecional, não randomizado, baseado em registros de prontuário, de um

único centro de referência.

Conclusões: A sobrevida mediana de MTX foi de 25 meses, e de ACT, de 32 meses. A principal causa de descontinuidade do tratamento com MTX e com ACT foi a falha terapêutica. A dislipidemia se mostrou como fator associado a maior sobrevida terapêutica para as duas medicações, e o início tardio do quadro de psoríase (idade maior que 60 anos) para o tratamento com MTX.

Palavras-chave: Psoríase vulgar, Terapia sistêmica, Metotrexato, Acitretina, Análise de sobrevida

ABSTRACT

Background: Psoriasis is a chronic systemic inflammatory disease, with a greater cutaneous manifestation, that affects approximately 125 million individuals worldwide, five million of whom are in Brazil alone. It has a multifactorial etiology, with genetic and immunological involvement, and is aggravated by environmental and behavioral factors. Psoriasis vulgaris or plaque psoriasis is the most common subtype, causing physical discomfort and social problems, affecting quality of life because, although the disease is not contagious, patients feel embarrassed due to the appearance caused by the lesions. Its treatment, which aims to maintain the disease under control and improve the patient's well-being and quality of life, includes a variety of topical medications, phototherapy and traditional systemic drugs, such as MTX, ACT and cyclosporine, immunobiological and small molecules, such as deucravacitinib and apremilast. As with other chronic diseases, continuity of treatment is an important aspect in controlling psoriasis. The duration of treatment with a drug, also known as drug survival, is a marker of its overall efficacy, as it reflects its effectiveness, side effects, cost, ease of access, and patient and prescribing physician satisfaction. Although MTX and ACT represent a treatment option with a good efficacy/cost/tolerance ratio, there are no studies on their survival in patients with psoriasis in Brazil.

Objectives: To describe, analyze, and compare the survival of MTX and ACT in adult patients with moderate to severe psoriasis vulgaris, treated at the Psoriasis Outpatient Clinic of the Hospital das Clínicas of the Faculty of Medicine of UNESP-Botucatu-SP.

Methods: This is a real-life study with a bidirectional cohort design based on the indication of these drugs by the team. The primary outcome was the duration (in months) of medication use, and the secondary outcomes were the reasons for discontinuation or change of medication (e.g. adverse effect, loss of therapeutic response, clinical control of the disease). Survival rates were modeled using Kaplan-Meier curves, and subgroup comparisons (e.g. sex, age group, presence of arthritis) were performed using Cox-Mantel proportional hazards models.

Results: A total of 274 patients were evaluated, 200 treatments with MTX and 146 treatments with ACT. The median survival of MTX in the sample was 25.3 months (CI95% 21.7-28.9) and of ACT was 32.4 months (CI95% 22.3-42.5) ($p=0.01$). The factors associated with longer survival were dyslipidemia in both treatments (HR= 0.6) and late onset of psoriasis (age over 60 years) in MTX treatment (HR=0.7). The main cause of discontinuation of treatment was treatment failure (33%)

Limitations: Bidirectional study, non-randomized study, based on medical records, from a single reference center.

Conclusions: The median survival of MTX was 25 months, and of ACT, 32 months. The main

cause of discontinuation of treatment with MTX and ACT was treatment failure. Dyslipidemia was shown to be a factor associated with longer therapeutic survival for both medications, and late onset of psoriasis (age over 60 years) for treatment with MTX.

Keywords: Psoriasis vulgaris, Systemic therapy, Methotrexate, Acitretin, Survival analysis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Psoríase vulgar	19
Figura 2 - Artrite psoriásica e psoríase vulgar	20
Figura 3 - Psoríase Pustulosa Localizada	21
Figura 4 - Psoríase Eritrodérmica	21
Figura 5 - Psoríase Invertida	23
Figura 6 - Psoríase Palmo-Plantar	23
Figura 7 - Psoríase Ungueal	24
Figura 8 - Psoríase de Couro Cabeludo	24
Figura 9 - Algoritmo de tratamento da psoríase grave da Sociedade Brasileira de Dermatologia 2024.....	27
Figura 10 - Algoritmo de tratamento da psoríase grave da Sociedade Brasileira de Dermatologia 2020.....	27
Figura 11 - Vias inflamatórias envolvidas na patogênese da psoríase	29
Figura 12 - Representação da molécula de Metotrexato	32
Figura 13 - Representação da molécula de Acitretina	32
Figura 14 - Ilustração explicativa da obtenção de informações da sobrevida terapêutica de medicamentos a partir da análise da curva de Kaplan-Meier	35

Figura 15 - Funções de sobrevivência (curva de Kaplan-Meier) para os tratamentos com metotrexato e acitretina em pacientes com psoríase vulgar atendidos no ambulatório de psoríase do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) no período de janeiro de 2012 a julho de 2024.....47

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1- Dados demográficos e clínicos da amostra de pacientes com psoríase em placas, com atendimentos registrados entre janeiro de 2012 a julho de 2024 no ambulatório de psoríase do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), submetidos ao tratamento com metotrexato ou acitretina	46
Tabela 2 -Sobrevida (em anos completos) do metotrexato e acitretina nos primeiros cinco anos de seguimento dos pacientes com psoríase em placas atendidos no ambulatório de psoríase do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) no período de janeiro de 2012 a julho de 2024.....	47
Tabela 3 - Razões de risco (<i>Hazard Ratio</i>) de variáveis associadas com a sobrevida dos tratamentos com metotrexato e acitretina em pacientes com psoríase em placas atendidos no ambulatório de psoríase do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) no período de janeiro de 2012 a julho de 2024.....	48
Tabela 4 - Causas de interrupção definitiva dos tratamentos metotrexato ou acitretina em pacientes com psoríase em placas atendidos no ambulatório de psoríase do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) no período de janeiro de 2012 a julho de 2024	49

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACT	Acitretina
AMP	Peptídeos antimicrobianos
AMPc	Adenosina monofosfato cíclica
Anti-IL interleucina	anti-
anti-TNF α	anti-fator de necrose tumoral alfa
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AP	artrite psoriásica
BADBIR	<i>British Association of Dermatologists Biologic and Immunomodulators Register</i>
BSA	<i>Body Surface Area</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
DCs	células dendríticas dérmicas
DCV	doença cardiovascular
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DNA	ácido desoxirribonucleico
DP	desvio-padrão
Fab	<i>Fragment Antigen Binding</i>
Fc	fragmento cristalizável
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IFN	interferins tipo I
IgG	imunoglobulina G
IL-1	Interleucina 1
IL – 6	Interleucina 6
IL-12	Interleucina 12
IL-17	Interleucina 17
IL-17A	Interleucina 17A
IL – 17 C	Interleucina 17 C
IL – 17 E	Interleucina 17E

IL- 17RA	receptor de IL-17
IL- 17F	Interleucina 17F
IL-22	Interleucina 22
IL-23	Interleucina 23
IL – 25	Interleucina 25
IL-36	Interleucina 36
IL – 36R	receptor da IL- 36
JAKs	inibidores de Janus quinase
LDL-c	lipoproteína de baixa densidade
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i> MTX - metotrexato
ND	Não disponível
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
pDCs	células dendríticas plasmacitoide
PDE	fosfodiesterase
PDE4	fosfodiesterase 4
PEG	peguilação
TG	triglicerídes
Th1	células T auxiliares

SUMÁRIO:

1. REVISÃO DA LITERATURA	18
1.1 PSORÍASE E SEUS SUBTIPOS	18
1.2 ESCORES DE GRAVIDADE DA PSORÍASE E DE QUALIDADE DE VIDA	25
1.1 OPÇÕES DE TRATAMENTO	26
1.1.1 Imunobiológicos e pequenas moléculas	28
1.1.1 Metotrexato.....	31
1.1.2 Acitretina.....	32
1.2 SOBREVIDA TERAPÊUTICA	33
1.2.1 Procedimentos de análise estatística de análise de sobrevida.....	33
1.2.2 Estudos de Sobrevida de tratamento de psoríase	36
2. HIPÓTESES	40
3. OBJETIVOS	41
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	41
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
1. MATERIAL E MÉTODOS	42
1.1 DESENHO EXPERIMENTAL	42
1.2 POPULAÇÃO ANALISADA	42
1.2.1 Critérios de Inclusão	42
1.2.2 Critérios de Não Inclusão	42
1.2.3 Critérios de Exclusão	42
1.3 COLETA DE DADOS	42
1.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	43
1.5 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	44
2. RESULTADOS	45
3. DISCUSSÃO	50
4. CONCLUSÕES	57
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
6. ANEXOS	65

1. REVISÃO DA LITERATURA:

1.1 PSORÍASE E SEUS SUBTIPOS

Psoríase é doença inflamatória, imunomediada, crônica, multifatorial, de herança poligênica e de ocorrência universal (Armstrong et al., 2020; Griffiths et al., 2021). A sua prevalência populacional varia de 0-1% no leste da Ásia a 1-5% na Europa ocidental, sendo mais alta nos países de maior renda (Griffiths et al., 2021). Nas capitais do Brasil, a prevalência da população portadora de psoríase foi estimada em 1,31% – 1,15% em mulheres e 1,47% em homens, com aumento da prevalência quanto à faixa etária, sendo mais comum (2,29%) entre maiores de 60 anos. As regiões do Brasil diferem quanto à prevalência da doença, com maiores indicadores nas regiões Sul e Sudeste, em contraste com Centro-Oeste, Norte e Nordeste (Romiti et al., 2017).

Estima-se que 125 milhões de indivíduos sejam afetados pela psoríase em todo o mundo (Armstrong et al., 2020), sendo cinco milhões deles apenas no Brasil (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020).

A doença caracteriza-se, principalmente, pela hiperproliferação dos queratinócitos e um infiltrado de leucócitos na epiderme, associada à expansão vascular e à alteração na produção de citocinas na derme (Armstrong et al., 2020; Griffiths et al., 2021; Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020).

Apesar de não ser contagiosa, a doença pode afetar a qualidade de vida e ocasionar o desenvolvimento de outras comorbidades. Pacientes com psoríase têm risco aumentado de desenvolver artrite psoriásica (AP), doenças cardiovasculares, obesidade, depressão e ideação suicida (Gelfand et al., 2006; Gelfand et al., 2007; Rapp et al., 1999; Gupta et al., 1993; Kurd et al., 2010; Dowlatshahi et al., 2014). As lesões causam incômodo físico e psicológico para os portadores, e, dessa forma, podem ocasionar redução da qualidade de vida, principalmente quando se trata de psoríase com acometimento cutâneo extenso ou em áreas especiais (Christophers et al., 2007).

Com base nas manifestações dermatológicas, a psoríase pode ser classificada em diferentes subtipos. A variante mais comum é a psoríase vulgar ou em placas, presente em 80-90% dos doentes (Armstrong et al., 2020; Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020), caracterizada por pápulas e placas eritematosas e descamativas, simétricas, predominantemente em superfícies extensoras, como joelhos e cotovelos (Figuras 1).

As placas podem ser finas ou espessas, geralmente bem delimitadas, descamativas e infiltradas (Figura 1). Possuem eritema que varia de róseo a vermelho ou violáceo, sendo mais escuro em fototipos elevados e nos membros inferiores. Seus formatos são variáveis (numular, anular) podendo atingir vários centímetros de diâmetro. As escamas são tipicamente secas, branco-prateadas e, apesar de espessas, facilmente desprendidas (sinal da vela) por meio de raspagem. O aparecimento de sangramentos puntiformes, após destacamento das escamas, é clássico na psoríase vulgar (Meier & Sheth, 2009).



Figura 1. Psoríase Vulgar. Placas eritemato-descamativas localizadas em região lombar, glúteos (A) e posterior de coxas e de joelhos (B). Fonte: Imagens cedidas (A) Departamento de Dermatologia- UNESP (2022).

A AP é caracterizada por ser uma doença articular inflamatória associada à psoríase cutânea (Figura 2) com fator reumatoide negativo (Woolacott et al., 2006). Entre suas manifestações clínicas, destacam-se o acometimento de articulações periféricas e o acometimento axial, entesites, tenossinovites e dactilites. Estima-se que cerca de 20-30% dos pacientes com psoríase desenvolverão artrite psoriásica (Mease, 2009). As lesões cutâneas antecedem em cerca de 12 anos o quadro articular em 84% dos pacientes (Gottlieb et al., 2006).



Figura 2. Artrite psoriásica e psoríase vulgar. Deformidade articular em tornozelo esquerdo por quadro de psoríase com acometimento articular e presença de placas eritemato-descamativas em região de face anterior de perna e dorso de pé esquerdo. Fonte: Imagem cedida pelo Departamento de Dermatologia- UNESP (2022).

A forma de psoríase pustulosa é caracterizada pelo aparecimento de pústulas estéreis e eritema. Pode ser dividida em quatro subtipos de acordo com a área anatômica acometida: psoríase pustulosa generalizada, psoríase pustulosa anular ou circinada, psoríase pustulosa exantemática e psoríase pustulosa localizada, que inclui a psoríase pustulosa palmoplantar e acrodermatite contínua de Hallopeau (Owczarczyk-Saczonek et al., 2018). A psoríase pustulosa generalizada pode causar febre, calafrios, prurido intenso e fadiga. É uma apresentação grave da doença que pode trazer risco de morte se não for tratada de forma adequada. Pode ser desencadeada pela retirada abrupta de corticoide oral ou tópico, hipocalcemia, gravidez e infecção (Hoegler et al., 2018).

Na psoríase palmoplantar pustulosa (Figura 3), as pústulas estéreis são localizadas em região palmar e plantar e está relacionada ao quadro de psoríase vulgar em 20% dos casos (Twelves et al., 2019). A acrodermatite de Hallopeau é uma forma rara, caracterizada pelo aparecimento de lesões na região distal dos dedos (Twelves et al., 2019).

A psoríase *gutata* pode ser desencadeada por infecções bacterianas, como as de orofaringe (Quimby et al., 1980; Martin et al., 1996; Rachakonda et al., 2015). É caracterizada por pequenas placas, em forma de gota no tronco, nos braços, nas pernas e no couro cabeludo.

As placas são cobertas por uma fina escama, diferente das placas típicas da psoríase que são mais espessas. É a segunda forma mais comum da psoríase, acomete mais crianças e jovens antes dos 30 anos e pode melhorar espontaneamente. Representa 2% de todos os casos de psoríase (Quimby et al., 1980; Martin et al., 1996; Rachakonda et al., 2015).

A forma eritrodérmica é o tipo menos comum de psoríase (Figura 4), e a apresentação mais extensa da doença, em que há eritema e descamação generalizados, envolvendo pelo menos 90% da superfície corpórea (Singh et al., 2016; Lebwohl et al., 2003). Pode ser o resultado da evolução lenta e gradual de um quadro de psoríase vulgar, ou uma manifestação súbita ou inicial da doença. Os indivíduos com este tipo de psoríase estão em risco para o desenvolvimento de condições potencialmente fatais, como a pneumonia e insuficiência cardíaca (Slingh et al., 2016; Lebwohl et al., 2003).



Figura 3. Psoríase Pustulosa Localizada. Pústulas estéreis sobre área eritematosa na região palmar. Fonte: Imagem cedida pelo Departamento de Dermatologia- UNESP (2022).



Figura 4. Psoríase eritrodérmica. Eritema exuberante e extenso em região de tronco anterior e membros superiores. Fonte: Imagem cedida pelo Departamento de Dermatologia- UNESP (2022).

Os subtipos de psoríase de localização mais restrita, consideradas áreas especiais, são a invertida, a genital, a facial, a palmo-plantar, a ungueal e de couro cabeludo (Figuras 5 a 8) (Farley et al., 2009; Meeuwis et al., 2015). A psoríase invertida atinge principalmente dobras e áreas úmidas, como sulco interglúteo, retroauricular, axilas, inframamária e prega inguinal. Caracteriza-se por placas eritematosas, sem infiltração e descamação habitual da psoríase vulgar (Dopytalska et al., 2018). Esse quadro pode-se agravar em pessoas obesas ou quando há sudorese excessiva e atrito na região (Meeuwis et al., 2015). Já a forma genital tem o acometimento da região vaginal, perineal, peniana, escrotal e pubiana. Essa psoríase tem a prevalência de 80% em pacientes com a forma invertida (Dopytalska et al., 2018; Meeuwis et al., 2011). A psoríase facial é mais comum em crianças, podendo se apresentar como placas eritematosas únicas ou pouco numerosas e ligeiramente descamativas, acometendo áreas como a região da face, periorbitária, perioral e nasal (Gudjonsson & Elder, 2007; Christophers & Mrowietz, 2003; Griffiths et al. 2004). A psoríase palmo-plantar é uma variante incomum, sendo de difícil tratamento, e que compromete a qualidade de vida dos doentes. As lesões palmo-plantares são usualmente placas descamativas semelhantes àquelas do eczema crônico ou com grau de eritema similar àquele observado nas flexuras (Farley et al., 2009).



Figura 5. Psoríase Invertida. Placas eritemato-descamativas com presença de poucas escamas em área inguinal. Fonte: Imagem cedida pelo Departamento de Dermatologia- UNESP (2022).



Figura 6. Psoríase Palmo-Plantar. Placas eritemato-descamativas com formação de algumas fissuras em região palmar. Fonte: Imagem cedida pelo Departamento de Dermatologia- UNESP (2022).



Figura 7. Psoríase Ungueal. Onicodistrofia das unhas de todos os pododáctilos. Fonte: Imagem cedida pelo Departamento de Dermatologia- UNESP (2022).



Figura 8. Psoríase de Couro Cabeludo. Placas eritemato-descamativas localizadas em região occipital de couro cabeludo. Fonte: Imagem cedida pelo Departamento de Dermatologia- UNESP (2022).

Estima-se que 80 a 90% dos pacientes com psoríase terão acometimento ungueal em uma determinada fase da doença (Thomas et al., 2021). Caracteriza-se por diferentes alterações ungueais (paquioníquia, onicólise e onicodistrofia), podendo afetar tanto as unhas das mãos quanto dos pés (Pasch, 2016). Na psoríase do couro cabeludo, observam-se áreas avermelhadas com escamas espessas branco-prateadas principalmente após coçadura, o que é característico nesta localização. O paciente pode perceber descamação em seus cabelos ou em seus ombros, especialmente depois de coçar o couro cabeludo, de aspecto semelhante à caspa (Wang et al., 2017).

São fatores desencadeantes/agravantes da psoríase a exposição a certos medicamentos como lítio, betabloqueadores, antimaláricos, anti-inflamatórios não hormonais, trauma local, infecções e suspensão abrupta de corticoides sistêmicos e em alguns casos a exposição ao sol (Griffiths et al., 2021). Estresse emocional, tabagismo e etilismo são fatores que também podem contribuir para a piora do quadro clínico. Ganho de peso e obesidade são

fatores de risco e desencadeantes, e uma possível consequência da convivência com a psoríase (Griffiths et al., 2021).

Cada subtipo e gravidade de psoríase podem responder melhor a um tipo diferente de tratamento (ou a uma combinação de terapias). Dessa forma, o tratamento da psoríase deve ser individualizado.

1.2 ESCORES DE GRAVIDADE DA PSORÍASE E DE QUALIDADE DE VIDA

Um dos fatores determinantes da escolha do tratamento terapêutico da psoríase é a extensão e a gravidade da doença. O PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), o BSA (*Body Surface Area*) e o DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) são os escores comumente utilizados na prática clínica para auxiliar na decisão da terapêutica indicada para cada paciente e para acompanhamento clínico (Arnone et al., 2019).

A pontuação do PASI varia de 0 a 72 (Kerkhof & Schalkwijk, 2008) e é calculada a partir da área afetada, da ponderação com base na área de superfície representada por cada área e das características das lesões (eritema, infiltração e descamação).

O BSA leva em consideração apenas a área corporal comprometida pela psoríase em placas (Miot & Miot, 2013), sendo utilizada a superfície de uma palma da mão (correspondente a 1% da superfície corporal total) como unidade de medida para o cálculo da extensão do acometimento da psoríase ou a "regra dos nove".

Já o DLQI avalia o impacto na qualidade de vida infligido pela doença, considerando dez questões relacionadas às experiências vivenciadas pelo paciente, na semana precedente à aplicação do questionário (Arnone et al., 2019; Finlay et al., 1994; Silva et al., 2013). Os escores podem se situar entre os valores de zero a 30, e quanto maior o valor, maior é a repercussão de ordem psicológica, social, escolar ou profissional da enfermidade no paciente.

Outros fatores que influenciam a escolha da terapia são a segurança dos agentes terapêuticos, a acessibilidade ao tratamento, a viabilidade econômica, a qualidade de vida e a vontade do paciente quanto ao tipo de terapia (Rodrigues & Teixeira, 2009). As opções podem estar ainda associadas a uma aparência estética inapropriada e relacionadas com toxicidades que levam os pacientes a abandoná-las a longo prazo.

Por ser uma doença crônica, os tratamentos da psoríase visam a diminuição do seu impacto na vida social e na forma física do portador, estendendo o tempo entre recidivas, melhorando a qualidade de vida do paciente (Rodrigues & Teixeira, 2009).

1.3 OPÇÕES DE TRATAMENTO

As terapias medicamentosas da psoríase incluem o uso de cremes, pomadas, solução capilar, fototerapia, uso de fármacos como ciclosporina, MTX, ACT e, mais recentemente, os imunobiológicos e as pequenas moléculas que já se tornaram medicamentos de primeira linha no tratamento da psoríase, conforme Consenso Brasileiro de Psoríase 2024 (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2024).

De acordo com o algoritmo de tratamento do Consenso de 2024 (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2024), a fototerapia pode ser indicada como primeira opção terapêutica com indicação de tratamento sistêmico, no entanto, não é recomendada como terapia exclusiva em caso de artrite psoriásica, de lesões ungueais e em couro cabeludo. Já o uso de MTX, ciclosporina (desde que por tempo limitado), ACT (indicada em situações especiais somente para homens e mulheres não férteis) ou fototerapia pode ser indicado no caso de psoríase moderada a grave representada como PASI >10, ou BSA >10, ou DLQI >10 ou em áreas específicas ou falha às terapias tópicas. Neste novo Consenso, o uso da ACT ficou restrito a situações especiais de psoríase e como droga de segunda linha em caso de surtos de psoríase pustulosa (Figura 9). Em contraste, no Consenso Brasileiro de Psoríase de 2020, a ACT, assim como o MTX, era indicada também como opção de tratamento de homens e de mulheres não-férteis (Figura 10) (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020).

A avaliação da resposta terapêutica com o MTX é de, no mínimo, seis a oito semanas, com ACT, é de 12 a 16 semanas, e com a ciclosporina, de quatro a seis semanas. No Consenso 2020, os imunobiológicos podiam ser indicados como opção terapêutica na falha, intolerância ou contra-indicação do MTX ou MTX/ACT (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020) (Figura 10). No caso do tratamento sistêmico com MTX, é recomendado a otimização de dose (via oral/SC) havendo PASI 75 e DLQI <5 em oito semanas, sendo considerada falha primária da ACT, quando o paciente não alcança PASI 50 e DLQI <5 entre 12-16 semanas de tratamento (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020).

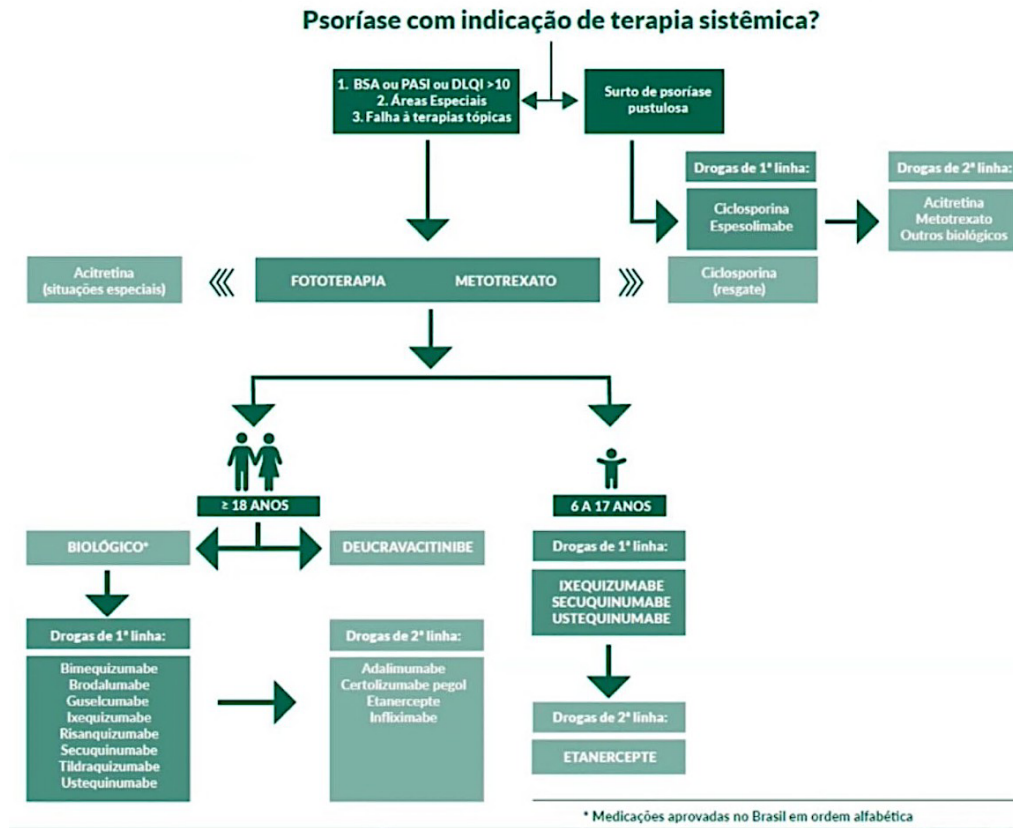


Figura 9. Algoritmo de tratamento da psoríase grave da Sociedade Brasileira de Dermatologia 2024. Consenso Brasileiro de Psoríase 2024.

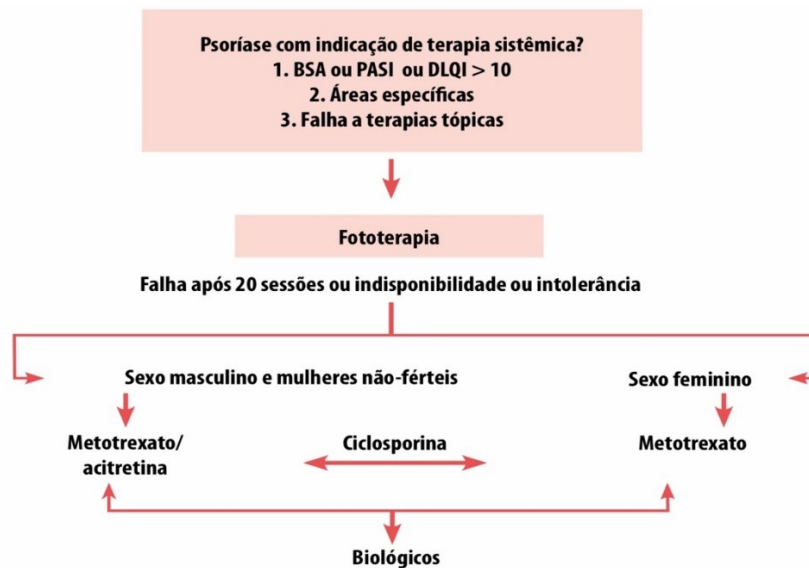


Figura 10. Algoritmo de tratamento da psoríase grave da Sociedade Brasileira de Dermatologia de 2020. Consenso Brasileiro de Psoríase 2020.

Já no Consenso Brasileiro de Psoríase de 2024, os imunobiológicos e as pequenas moléculas são indicados como opção terapêutica para o tratamento da psoríase, quando surgem falhas/contraindicações/intolerância aos tratamentos prévios (MTX ou fototerapia), caracterizando-se como alternativas de tratamento de pacientes com doença grave e recalcitrante, e, em casos de surtos de psoríase pustulosa, o imunobiológico espesolimabe é uma das primeiras opções de tratamento (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2024).

No algoritmo do Consenso Brasileiro de Psoríase de 2024 são indicados o uso dos imunobiológicos de primeira linha: bimequizumabe, brodalumabe, guselcumabe, ixequizumabe, risanquizumabe, secuquinumabe (SEC), tildraquizumabe e ustequinumabe (UST), ou da pequena molécula deucravacitinibe, em caso de falha terapêutica/intolerância/contraindicação aos tratamentos com MTX ou fototerapia em pacientes maiores de 18 anos. O uso dos imunobiológicos de segunda linha: adalimumabe, certolizumabe pergol, etanercepte e infliximabe são indicados em caso de falha/intolerância/contraindicação/indisponibilidade das medicações previamente mencionadas. Após falha terapêutica/intolerância/contraindicação aos tratamentos com MTX ou fototerapia em pacientes menores de 6 a 17 anos, são indicados os imunobiológicos de primeira linha: ixequizumabe, SEC e UST, e de segunda linha: etanercepte.

Nos surtos de psoríase pustulosa, são indicadas como primeira linha de tratamento a ciclosporina e o imunobiológico espesolimabe. Em caso de falha terapêutica/contraindicação/indisponibilidade/intolerância são os tratamentos com ACT, MTX e outros imunobiológicos (Sociedade Brasileira de Dermatologia 2024).

1.3.1 Imunobiológicos e pequenas moléculas

O tratamento da psoríase testemunhou nas últimas décadas uma grande mudança de paradigma (Conrad & Gillet, 2018; Guo et al., 2023). Graças ao conhecimento crescente dos mecanismos moleculares associados à patogênese da psoríase (Figura 11), foram desenvolvidos tratamentos direcionados baseados em anticorpos monoclonais, também conhecidos como imunobiológicos (Conrad & Gillet, 2018). Esses imunobiológicos, que têm como alvo a via patogênica TNF/IL-23/IL-17 (Figura 11), demonstraram ser seguros e eficazes no manejo da maioria dos pacientes com psoríase em placas crônica moderada a grave.

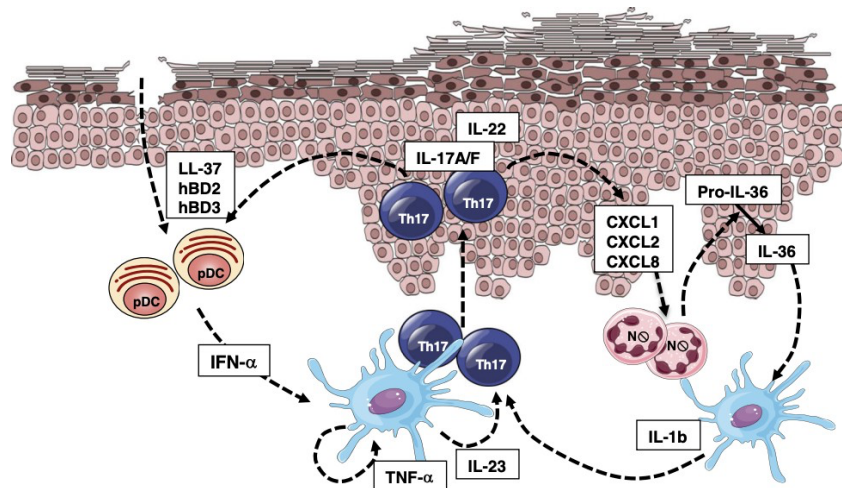


Figura 11. Principais vias inflamatórias envolvidas na patogênese da psoríase. A psoríase é mediada pela ativação aberrante de células dendríticas dérmicas (DCs) que produzem TNF e IL-23. Essas DCs estimulam a migração de células Th17 autoespecíficas e células Tc17 para a epiderme, onde reconhecem autoantígenos e produzem as citocinas Th17, IL-17 e IL-22. As citocinas Th17 desencadeiam o fenótipo epidérmico da psoríase em placas, caracterizada por uma hiperproliferação anormal de queratinócitos e ativação de queratinócitos para produzir peptídeos antimicrobianos (AMP) e quimiocinas. A via TNF-IL-23-Th17 parece ser central na patogênese da psoríase crônica em placas (porção central da figura). Uma outra via inflamatória mediada por células dendríticas plasmacitoides (pDCs) que produzem grandes quantidades de IFNs tipo I, foi evidenciada através do estudo de eventos iniciais na patogênese da psoríase. A via pDC-IFN é dominante nas formas agudas de psoríase, como psoríase eritrodérmica (parte esquerda da figura). Por fim, análise de psoríase pustulosa revelou que a infiltração de neutrófilos desencadeada por IL-17 é central para a clivagem e atividade da IL-36, que por sua vez induz a produção de IL-1 por DCs e estimula ainda mais a polarização das células Th17. A via IL-36-IL-1 parece ser dominante em psoríase pustulosa (parte direita da figura). Fonte: Conrad & Gilliet, 2018.

Mais recentemente, estudos moleculares e genéticos da psoríase pustulosa e eritrodérmica demonstraram a existência de novas vias inflamatórias, evidenciando a natureza da psoríase e a necessidade da caracterização personalizada da doença para otimização do tratamento (Figura 11) (Conrad & Gilliet, 2018).

Os imunobiológicos são medicamentos de primeira linha para o tratamento da psoríase moderada a grave nos casos em que a terapia sistêmica tradicional e a fototerapia apresentam algumas limitações que desestimulam seu uso a longo prazo (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020). Os imunobiológicos aprovados para uso no Brasil são o infliximabe (anticorpo monoclonal quimérico que se liga ao fator de necrose tumoral- α (TNF- α) transmembrana e solúvel), e o adalimumabe (anticorpos monoclonais humano da classe IgG1 que se liga ao TNF- α , inibindo sua interação com os seus receptores), o etanercepte (proteína de fusão humanizada dimérica consistindo uma porção extracelular do receptor do TNF- α , ligada à porção constante (Fc) da imunoglobulina humana) e o certolizumabe pegol (anticorpo

monoclonal humanizado anti-TNF alfa sem o fragmento Fc e com Fab envolto por polietilenoglicol (peguilação/PEG)), UST (anticorpo monoclonal IgG1k humano que se liga à subunidade proteica p40 das interleucinas IL-12 e IL-23), o SEC (anticorpo monoclonal IgG1k totalmente humano que inibe especificamente a interleucina-17A (IL-17A)) e o ixequizumabe (anticorpo monoclonal IgG4 humanizado de alta afinidade e ligação seletiva ao IL-17A), guselcumabe (anticorpo monoclonal IgG1 λ humano que inibe a IL-23 circulante através do bloqueio específico da subunidade p19) e risanquizumabe (anticorpo monoclonal humano que se liga seletivamente e com alta afinidade à subunidade p19 da IL-23, sendo esta um heterodímero composto também pela subunidade p40), o bimequizumabe (anticorpo monoclonal IgG1/k humanizado que inibe de forma seletiva as interleucinas IL-17A e IL-17F), o brodalumabe (anticorpo monoclonal IgG2 totalmente humano que se liga à subunidade A do receptor de IL-17 (IL-17RA) e bloqueia as atividades biológicas das citocinas pró-inflamatórias IL-17A, IL-17F, heterodímero IL-17A/F, IL-17C, IL-17E e IL-25), o tildraquizumabe (anticorpo humanizado do tipo IgG1 de alta afinidade que tem como alvo a unidade p19 da IL-23) e o espesolimabe (anticorpo monoclonal humanizado (IgG1) que impede a ativação subsequente de IL-36R por ligantes cognatos IL-36 α , β e γ) e ativação à jusante de vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas)(Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2024).

Apesar de terem revolucionado o tratamento da psoríase, as terapias biológicas têm como principal desvantagem o elevado custo (Aslam and Griffiths, 2014; Carmona-Rocha et al., 2024). Fármacos economicamente mais acessíveis e de forma de administração oral, as chamadas “pequenas moléculas”, que são compostos com um peso molecular inferior a 1 kDa, têm surgido como opções promissoras de tratamento da psoríase (Aslam and Griffiths, 2014; Carmona-Rocha et al., 2024). Dentro deste grupo existem várias classes terapêuticas, com mecanismos de ação que proporcionam uma inibição a jusante da cascata inflamatória, tais como a inibição da fosfodiesterase 4 (PDE4), da enzima tirosina quinase 2, inibição das JAKs e o agonismo do A3AR (Carmona-Rocha et al., 2024).

As opções de “pequenas moléculas” aprovadas pela ANVISA para utilização no Brasil são o apremilast e o deucravacitinibe. O apremilast é uma pequena molécula oral inibidora da fosfodiesterase 4 (PDE4), uma PDE específica da adenosina monofosfato cíclica (AMPC) e que é expressa fortemente nas células inflamatórias (neutrófilos, queratinócitos e monócitos) (Spina, 2008). Ao inibir a PDE4, aumenta os níveis intracelulares de AMPC, diminuindo a resposta inflamatória ao modularem a expressão do TNF- α , IL-6, IL-23, IL-17 e de outras citocinas inflamatórias (Schafer et al., 2015; Paul et al., 2015; Gottlieb et al., 2013). A

atuação sobre esses mediadores pró e anti-inflamatórios é que faz com que essa medicação atue para o controle da psoríase.

Já o deucravacitinibe é uma molécula sintética que inibe seletivamente a enzima tirosina quinase 2 (TYK2) (Lé et al., 2022). A TYK2 realiza a mediação da sinalização de citocina interleucina-23 (IL-23), citocina interleucina-12 (IL-12) e interferons tipo I (IFN), que são citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. O deucravacitinibe ao se ligar ao domínio regulador da TYK2, estabelece uma interação inibitória entre os domínios reguladores e catalíticos da enzima e atua inibindo a liberação dessas citocinas e quimiocinas que são relacionadas ao quadro de psoríase. (Armstrong et al., 2023)

A perda de eficácia, também chamada de falha secundária, tem sido relatada na literatura como uma das principais causas para a interrupção dos tratamentos com os imunobiológicos. No Brasil, outros fatores têm contribuído para a descontinuidade. Estudos de sobrevida de imunobiológicos realizados por Mota et al. (2022) em pacientes do Hospital das clínicas da Universidade de São Paulo, no estado de São Paulo, por um período de dois anos, demonstraram que a falha no fornecimento da medicação foi o principal motivo de interrupção temporária dos tratamentos. Esses resultados reforçam a importância e a necessidade de fornecimento contínuo e regular desses tratamentos pelos provedores.

1.3.2 Metotrexato

Até o momento, no Brasil, o MTX é a medicação sistêmica mais utilizada no tratamento da psoríase moderada a grave e da artrite psoriásica.

Trata-se de um antagonista do folato com efeitos antiproliferativo, antimetabólico e anti-inflamatório, que age inibindo a enzima dihidrofolato redutase, uma enzima da rota de síntese do folato que catalisa a conversão do dihidrofolato ao ativo tetrahydrofolato (Figura 12). O folato é essencial para a síntese da timidina solicitada na síntese do DNA, RNA e, conseqüentemente, de proteínas (Tung et al., 1990). Sua ação anti-inflamatória e imunorreguladora está ligada ao acúmulo de adenosina, à ação direta sobre as células Th17 e Th1 e indução de apoptose, atuando como agente imunossupressor e antiproliferativo (Reich et al., 2019).

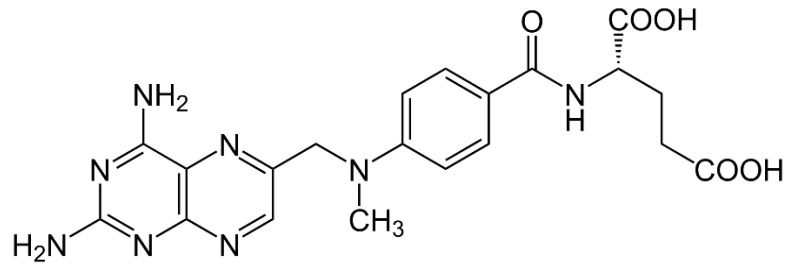


Figura 12. Representação da molécula do Metotrexato. Fonte: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00563>.

Este agente sistêmico pode ser administrado por via oral ou intramuscular, sendo que os principais efeitos adversos que podem ocorrer durante a terapêutica incluem náuseas (geralmente evitável com administração intramuscular ou subcutânea), aumento do risco de infecções, aumento das transaminases e supressão da medula óssea. Não é mutagênico, embora seja abortivo e teratogênico (Weber-Schoendorfer et al., 2014). Após 12 semanas de tratamento, 36% a 60% dos pacientes atingem o PASI 75, ou seja, melhoram cerca de 75% em relação ao seu quadro inicial (Kalb et al., 2009; West et al., 2016).

1.3.3 Acitretina

A ACT é um retinoide de segunda geração, particularmente eficaz em monoterapia na psoríase pustular ou eritrodérmica, sendo um derivado da vitamina A (Figura 13). É um metabólito ativo e livre do etretinato, com melhor perfil farmacocinético (Dogra & Yadav, 2014).

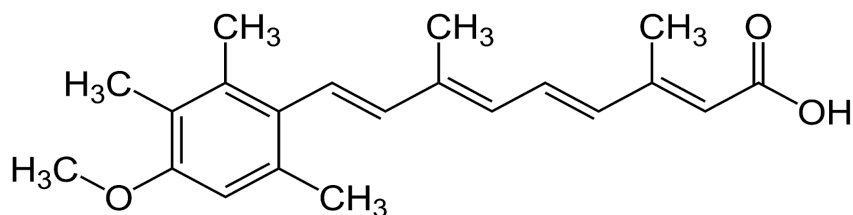


Figura 13. Representação da molécula de Acitretina. Fonte: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00459>

Este agente sistêmico exerce o seu efeito pela modulação da proliferação e pela diferenciação da epiderme, bem como pela atividade anti-inflamatória e imunomoduladora, sem efeito imunossupressor direto. Por atuar no crescimento e na diferenciação celular epidérmica, essa medicação é muito utilizada em casos de psoríase pustulosa generalizada,

psoríase vulgar e psoríase eritrodérmica. Em casos de artrite psoriásica, o uso de ACT é contraindicado devido à sua baixa eficácia (Menter et al, 2009).

Apesar da sua teratogenicidade, sendo contraindicada em mulheres grávidas, com desejo de engravidar e em idade fértil, a ACT é, provavelmente, o agente sistêmico mais seguro para tratamento a longo prazo, devido ao mínimo impacto na resposta imune. Possui ação teratogênica em animais e tem contraindicação absoluta em gestantes. A contracepção eficaz deve ser garantida durante o uso e, pelo menos, dois anos após a suspensão (McNamara et al, 1988; Guillonnet al., 1997; Brown et al., 2019).

Os principais efeitos são dismorfismos craniofaciais, malformações do quadril, meningomielocele, meningoencefalocele, sinostose múltipla e anormalidades nos membros, incluindo casos fatais (Guillonnet al., 1997; Brown et al., 2019).

Ao contrário das contraindicações de cada droga, até o momento, não se conhecem bons preditores de resposta da psoríase a medicações sistêmicas, e dados nacionais ligados ao seguimento terapêutico são ainda mais escassos.

1.4 SOBREVIDA TERAPÊUTICA

1.4.1 Procedimentos de análise estatística da análise de sobrevida

Como em outras doenças crônicas, a continuidade da terapêutica é um aspecto importante na remissão dos sintomas da psoríase. A duração de um tratamento com um fármaco, também conhecida como sobrevida do medicamento (*drug survival*), é um marcador da sua eficácia global, pois resulta da sua efetividade, efeitos colaterais, custo e facilidade de acesso e da satisfação do doente e do médico prescritor (Otero et al., 2017; van den Reek et al., 2015). Assim, em estudos de sobrevida, interessa ao pesquisador avaliar o tempo demandado até a perda de eficácia e entender os fatores que afetam a sua continuidade, objetivando otimizar o seu uso, minimizar as suas consequências clínicas, ou melhor definir a melhor estratégia terapêutica a ser adotada (Otero et al., 2017).

Geralmente as técnicas estatísticas padrões não podem ser aplicadas em estudos de sobrevida de medicamentos porque a distribuição subjacente raramente é normal e os dados são frequentemente “censurados” (Bewick et al., 2004; Goel et al., 2010; Miot, 2017; van den Reek, 2015). Os dados são “censurados” quando os sujeitos do estudo permanecem em acompanhamento por tempos distintos, por razões diferentes de desfecho (adoecem ou morrem de outras causas, retiram o consentimento, mudam de endereço, apresentam efeitos adversos

graves, necessitam interromper o tratamento etc.) (Bewick et al., 2004; Goel et al., 2010; Miot, 2017; van den Reek, 2015). Por fornecerem algumas informações sobre a sobrevida (o evento estudado ocorreria em algum momento se o acompanhamento tivesse sido continuado, mas não se sabe a data exata), é importante incluir os dados desses indivíduos na análise para evitar que o tamanho da amostra se torne pequeno (Goel et al., 2010).

Para contemplar tais situações especiais, são utilizados modelos estatísticos que consideram diferentes períodos de seguimento do tratamento ou razões diferentes do desfecho (Bewick et al., 2004; Miot, 2017; van den Reek, 2015). Esses modelos são particularmente adequados para doenças crônicas, como a psoríase, que requerem um período longo de tratamento, e usam como variável dependente o tempo até o evento, e os sujeitos são computados como $\text{pessoas} \times \text{tempo}$ (Miot, 2017).

A capacidade de lidar com a censura é uma característica importante do estimador Kaplan-Meier, também conhecido como estimador de limite de produto, que é uma estatística não paramétrica usada para estimar a função de sobrevida $S(t)$ (Bewick et al., 2004; Goel et al., 2010; van den Reek, 2015). Essa função mede a probabilidade de um indivíduo sobreviver por mais do que um determinado tempo ao evento de interesse, e tem como base a premissa de que a probabilidade de sobrevida a k ou mais períodos a partir da entrada no estudo é um produto das k taxas de sobrevida observadas para cada período (ou seja, na proporção cumulativa de sobrevidas) (Bewick et al., 2004).

A $S(t)$ é usada para ilustrar graficamente a sobrevida ao longo do tempo (curva de Kaplan-Meier) (Bewick et al., 2004; van den Reek et al., 2015). O gráfico traçado entre probabilidades estimadas de sobrevida/percentagens estimadas de s (no eixo Y) e tempo passado após a entrada no estudo (no eixo X) consiste em linhas horizontais e verticais (Figura 14). A curva de sobrevida é desenhada como uma função degrau: a proporção sobrevivente permanece inalterada entre os eventos, mesmo que haja algumas observações censuradas intermediárias (Figura 14). A $S(t)$ é uma função decrescente (Figura 14); no tempo $t=0$, começo do estudo, como não ainda não ocorreu um evento, a probabilidade de sobrevida é 100%. À medida que tempo avança diminui a probabilidade de sobrevida, deste modo a curva de sobrevida tende a aproximar de zero. Se um paciente vivencia um evento (descontinuação do medicamento por perda de eficácia) em um ponto de tempo específico no período do estudo, isso leva a um degrau para baixo na curva de Kaplan-Meier naquele ponto de tempo (Figura 14).

Se um paciente tiver um acompanhamento mais curto do que o período da análise de sobrevida, o paciente será “censurado” e as informações serão incorporadas somente até o

final do acompanhamento. A censura é visualizada por uma marca de verificação na curva (Figura 14). A proporção de pacientes ainda “em uso do medicamento” (sobrevida) para intervalos de tempo específicos pode ser visualizada na curva de Kaplan-Meier ou calculada utilizando-se a função $S(t)$. Por exemplo, um parâmetro importante na comparação de sobrevidas é o tempo 't' para o qual o valor da probabilidade total de sobrevida é igual a 0,50, chamado de tempo mediano de sobrevida (*median survival time*) (Goel et al., 2010).

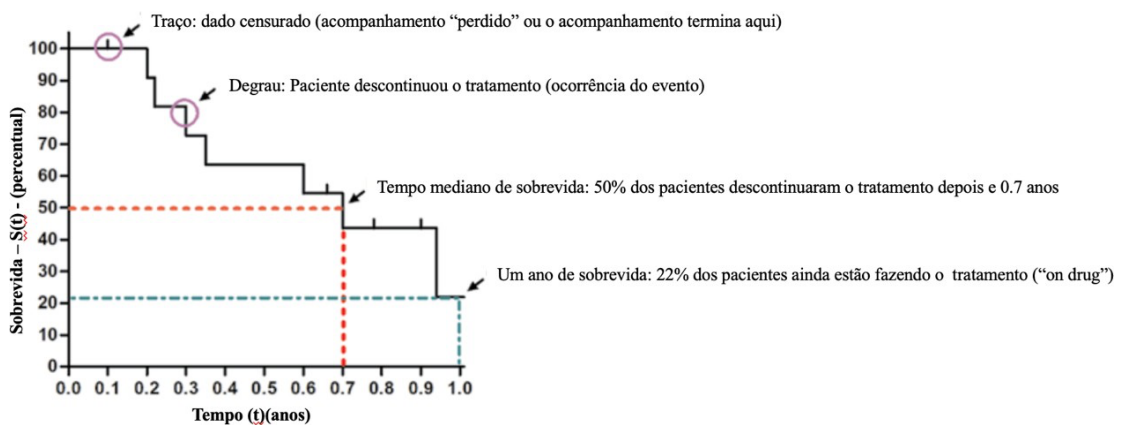


Figura 14. Ilustração explicativa da obtenção de informações da sobrevida terapêutica de medicamentos a partir da análise da curva de Kaplan-Meier. FONTE: Modificada de van den Reek, 2015.

Na interpretação dos resultados da análise de sobrevida pelo método Kaplan-Meier, é importante levar em consideração as pressuposições do método (van den Reek et al., 2015) que são: (i) em qualquer ponto do tempo, os pacientes que são censurados têm as mesmas perspectivas de sobrevida do medicamento que os que continuam, (ii) as probabilidades de sobrevida são estáveis durante todo o período em estudo e (iii) o tempo do evento é medido com precisão.

As curvas de sobrevida de diferentes grupos, por exemplo, a sobrevida de dois medicamentos diferentes, podem ser comparadas usando o teste de hipótese não paramétrico log rank (também conhecido como teste de Mantel–Cox) (Bewick et al., 2004; Miot, 2017; van den Reek, 2015). O valor p-valor do teste é usado para determinar se essas curvas podem ou não ser consideradas diferentes com significância estatística. Pequenos desvios da pressuposição de estabilidade das probabilidades de sobrevida durante todo o período em estudo não invalidam esse teste (van den Reek et al., 2015).

Como base na análise de sobrevida, podemos também estimar o impacto de outras variáveis explicativas no risco de descontinuidade de um medicamento, ou seja, variáveis que

são preditivas de sobrevida longa ou curta, também conhecidas como fatores de risco (van den Reek et al., 2015). Para essa finalidade, utiliza-se a análise de regressão multivariada de Cox (ou modelo de riscos proporcionais de Cox) (van den Reek et al., 2015). Nesta estimativa, a variável dependente é o ‘risco’, que é a probabilidade de ocorrência futura do evento em questão (falha terapêutica), mesmo havendo a sobrevida do tratamento nos pacientes até aquele momento (Bewick et al., 2004). Os fatores de risco (preditores) são então caracterizados com valores pela taxa de risco (*Hazard Ratio*), que é a chance de um evento em um grupo dividido pela chance de um evento no grupo de referência (van den Reek et al., 2015). Por exemplo, se os homens têm uma *Hazard Ratio* (HR) de 1,5, significa que eles têm 1,5 vezes mais chance de uso mais curto do medicamento do que as mulheres (grupo de referência); vice-versa, HRs menores que 1 correspondem à chance de uso mais longo de drogas (van den Reek et al., 2015). Além disso, a análise de regressão de Cox pode ser usada ajustar as curvas brutas de sobrevida de Kaplan–Meier (van den Reek et al., 2015).

Como a HR mede o risco instantâneo do desfecho, é difícil de ser visualizada diretamente pela análise dos dados da amostra (van den Reek et al., 2015). Para isso, utiliza-se a função de risco cumulativo $H(t)$, que pode ser obtida da função de sobrevida cumulativa $S(t)$ como segue (van den Reek et al., 2015):

$$H(t) = -\ln S(t)$$

O modelo de riscos proporcionais de Cox tem a pressuposição da existência da proporcionalidade da taxa de risco ao longo do tempo. O atendimento dessa pressuposição pode ser aferido por meio diagrama Log-Log, que não deve apresentar cruzamento entre as linhas, indicando que a diferença entre os logaritmos das funções de risco cumulativas é constante (Miot, 2017; van den Reek et al., 2015).

Em síntese, o método Kaplan–Meier permite estimar a curva de sobrevida, o teste log rank fornece uma comparação estatística de dois grupos e o modelo de riscos proporcionais permite a inclusão de covariáveis adicionais. Os dois últimos assumem que a taxa de riscos dos dois grupos comparados é constante ao longo do tempo (van den Reek et al., 2015).

1.4.2 Estudos de Sobrevida de Tratamentos da Psoríase

Nos últimos anos, foram publicados diversos estudos com enfoque no tempo de sobrevida do MTX na psoríase, observando-se mediana de sobrevida de 12 a 21 meses. Otero et al. (2017) realizaram uma análise de sobrevida do MTX, ao longo de 5 anos de *follow-up*;

um dos critérios de exclusão foi a presença de artrite psoriásica. Com uma amostra de 85 doentes, a sobrevida do MTX foi de 21 meses, com taxas globais de 62,7%, 30,1% e 15,1% de sobrevida ao fim de um, três e cinco anos, respetivamente. No total, 64,7% dos doentes descontinuaram o fármaco, a maioria dos quais por efeitos adversos. A maioria dos efeitos adversos corresponderam a sintomas gastrointestinais, apesar da administração de ácido fólico em 99% dos doentes. Os autores concluíram, ainda, que um PASI alto no início do tratamento era um possível determinante para uma curta sobrevida do MTX.

O estudo multicêntrico de Dávila-Seijo et al. (2017), também realizado na Espanha, reuniu uma amostra de 638 doentes sob MTX e encontrou sobrevida mediana igual a 12 meses, sendo a maioria da descontinuação devida à ineficácia do fármaco.

Shalom et al (2015), em um estudo realizado em Israel, analisaram uma amostra de 2632 doentes sob MTX e encontraram tempo mediano de sobrevida de $17 \pm 0,5$ meses. Os autores encontraram associações significativas entre a descontinuação do MTX e a síndrome metabólica, administração intramuscular e ausência de suplementação com ácido fólico. Portanto, para aumentar a sobrevida do MTX, esses autores sugeriram a suplementação com o ácido fólico.

Gomes et al. (2021) fizeram uma análise retrospectiva dos doentes incluídos no registo nacional DERMA.PT pelo Centro Hospitalar Universitário São João, em Portugal, e que iniciaram tratamento para a psoríase com metotrexato entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020. Foram incluídos na análise 146 doentes com psoríase tratados com MTX em monoterapia ou em associação com fototerapia. A psoríase vulgar (49%) e a psoríase artropática (47%) foram as formas mais comuns de psoríase, com um PASI inicial médio de $10,7 \pm 5,6$; a maioria dos doentes nunca tinha recebido tratamento com metotrexato. No total, 66 (45%) doentes descontinuaram o tratamento, com um tempo mediano de sobrevida do fármaco de $18,0 \pm 15,5$ meses. As razões mais comuns de descontinuação foram ineficácia (32%), má adesão terapêutica (18%) e intolerância gastrointestinal (11%). O tratamento prévio com ciclosporina e a presença de artrite psoriásica associaram-se ambos à descontinuação do metotrexato. Na maioria dos casos, foi realizada a mudança para anticorpo monoclonal anti-TNF α .

Mota (2022) analisou a resposta terapêutica de diferentes imunobiológicos em pacientes portadores de psoríase moderada a grave, atendidos no Ambulatório de Psoríase do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, acompanhados no período de junho de 2016 a julho de 2018, com ênfase na sobrevida dos imunobiológicos. O UST apresentou maior sobrevida de tratamento nos dois anos de acompanhamento e a falta de medicação obtida do SUS foi a principal causa da descontinuação temporária. A maior causa

da interrupção definitiva foi a perda de resposta após a melhoria inicial ao tratamento. Estes resultados enfatizam a importância de outras formas de terapias sistêmicas (acitretina ou metotrexato) no Brasil, onde o acesso às medicações imunobiológicas é limitado e custoso.

Existem poucos estudos que buscam analisar a sobrevida terapêutica da acitretina, o estudo de Shalom et al (2015) analisou a sobrevida da ACT e do MTX. Foi avaliada uma amostra de 3624 doentes em uso de ACT e encontraram sobrevida mediana de $17\pm 0,5$ meses, sem diferença de duração de sobrevida quando comparada a sobrevida do MTX. O tratamento de pacientes jovens com essa medicação e a presença de artrite psoriásica representaram fatores relacionados à descontinuação do uso da ACT.

Mason et al. (2019) relatam a dificuldade de se efetuar a metanálise dos estudos de persistência e a eficácia do MTX, ACT, ciclosporina e ésteres de ácido fumarínico devido à inconsistência das definições de persistência e eficácia, dos métodos usados e, principalmente, à falta de análises de sobrevida.

A sobrevida dos imunobiológicos em comparação com as medicações tradicionais (MTX e ACT) tem sido relatada em alguns trabalhos. Arnold et al. (2016) fizeram uma análise retrospectiva de 373 pacientes que receberam cerca de 696 tratamentos em Hospital universitário da Alemanha, no período de janeiro de 2003 a maio de 2014, e observaram maiores valores de sobrevida para os imunobiológicos, com exceção do infliximabe, em relação às medicações tradicionais. Os tempos medianos de sobrevida foram 56, 44.3; 29.5, 52.9 meses para adalimumabe, etanercepte, infliximabe e UST, respectivamente; e para as medicações tradicionais foram 22.3, 22.6, 8.4 meses para o MTX, ACT e ciclosporina, respectivamente.

Puig et al. (2019), na Espanha, fizeram um estudo prospectivo no qual foram incluídos 552 pacientes com psoríase moderada a grave que iniciaram o tratamento com as medicações tradicionais e os imunobiológicos (grupo convencional $n=181$, grupo biológico $n=371$). Após uma duração média de tratamento de 21,4 meses, o tempo médio de exposição dos pacientes em uso de metotrexato, etanercepte e UST não foi alcançado, enquanto o tempo mediano da ciclosporina, acitretina e adalimumabe foram 11,8, 10,6 e 25,5 meses, respectivamente. A principal razão de interrupção do uso de imunobiológicos foi a falta de eficácia, especialmente para o etanercepte (76%).

A diferença de sobrevida de diferentes imunobiológicos no tratamento da psoríase tem sido observada em outros estudos. Lima et al. (2021) fizeram um estudo de coorte retrospectivo no Hospital com pacientes atendidos no das Clínicas de Porto Alegre- Rio Grande do Sul, no período de junho de 2007 a março de 2018. Foram avaliados 106 cursos de tratamentos com imunobiológicos e os tempos médios de sobrevida foram 28.5, 23.0, 24.5, 19.0

e 12.0 meses para adalimumabe, etanercepte, infliximabe, UST e SEC, respectivamente. Segundo os autores, os maiores tempos medianos observados para anti-TNF são o reflexo do maior tempo de disponibilidade desses medicamentos no mercado em relação dos anti-IL quando o estudo foi realizado. Quando os autores avaliaram a descontinuação de tratamento entre os anti-TNF e os anti-IL observaram um número absoluto e percentual menor de descontinuação dos tratamentos com anti-IL (13,3% para UST e 0,0% para SEC) em relação aos tratamentos com anti-TNFs (86,6%). De acordo com os autores, os fatores que colaboram para menor suspensão do uso de anti-IL em relação aos anti-TNF foram maior eficácia, perfil favorável de efeitos colaterais, necessidade de uso de dose menos frequentes e baixa imunogenicidade.

O risco de MACE em que pacientes estavam em uso de terapias sistêmicas (UST, etanercepte e adalimumabe) e convencionais (por exemplo, MTX) foram avaliados no estudo britânico prospectivo BADBIR. Rungapiromnan et al. (2020) avaliaram uma coorte de 7657 pacientes com psoríase moderada a grave tratados em 160 centros de dermatologia no Reino Unido e na República da Irlanda desde setembro de 2007. Como conclusão do estudo, não foram encontradas diferenças significativas no risco de MACE entre terapias biológicas e o MTX no período avaliado. De acordo com os autores, o impacto desses tratamentos no risco de MACE em pacientes com psoríase pode levar mais tempo para se manifestar. Dessa forma, novos estudos comparativos futuros com acompanhamento mais longo e com dados adicionais sobre fatores de risco DCV para a vigilância contínua de MACE em pacientes com psoríase expostos a terapias biológicas são importantes.

Até o momento não foram realizados estudos de sobrevida do MTX e ACT nas condições de tratamento de psoríase praticadas no Brasil. Portanto, a realização desse tipo de estudo nas condições brasileiras permitirá a compreensão melhor de sua eficácia global, além de reunir evidências para a estratificação de indicação terapêutica. Dessa forma, os dermatologistas poderão prestar melhores informações aos doentes medicados e, se possível, intervir em fatores que influenciam a aderência ao tratamento.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY WORK GROUP; MENTER, A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*, v. 65, p. 137–174, 2011.
- ARMSTRONG, A. W.; HARSKAMP, C. T.; ARMSTRONG, E. J. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*, v.2, p.e54,2012.
- ARMSTRONG, A. W.; READ, C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*, v.323, n.19, p.1945–1960,2020. doi:10.1001/jama.2020.4006.
- ARMSTRONG, A. W. et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol*, v. 88, n. 1, p. 29-39, 2023. doi: 10.1016/j.jaad.2022.07.002.
- ARNOLD, T.; SCHAARSCHMIDT, M.L.; HERR, R.; FISCHER, J. E.; GOERDT, S.; & PEITSCH, W.K. *Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 14(11), 1089–1099,2016. doi:10.1111/ddg.13152
- ARNONE, M.; et al. Moderate to severe plaque psoriasis - treatment with drugs of the classic scheme. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v . 65, n 4, p . 530-534,2019.
- ASLAM, A.; GRIFFITHS, C. E. Drug therapies in dermatology. *Clin Med*, v. 14, n. 1, p. 47–53, 2014. doi:10.7861/clinmedicine.14-1-47.
- BEWICK, V.; CHEEK, L.; BALL, J. Statistics review 12: survival analysis. *Crit Care*, v.8(5), p. 389-94, 2004. doi: 10.1186/cc2955.
- BROWN, S. M. et al. Systemic medications used in treatment of common dermatological conditions: safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and content in seminalfluid. *J Dermatolog Treat*,v.30,p.2-18,2019.
- CARMONA-ROCHA, E.; RUSIÑOL, L.; PUIG, L. New and Emerging Oral/Topical Small-Molecule Treatments for Psoriasis. *Pharmaceutics*, v. 16, p. 239, 2024. doi:10.3390/pharmaceutics16020239.
- CHRISTOPHERS, E.; MROWIETZ, U. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's – Dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw Hill; P.407-27, 2003.
- CHRISTOPHER, E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol*, v. 25, n. 6, p. 529-534, 2007.
- COIMBRA, S. et al. Circulating levels of adiponectin, oxidized LDL and C-reactive protein in Portuguese patients with psoriasis vulgaris, according to body mass index, severity and duration of the disease. *J Dermatol Sci*, v . 55, p.202-204, 2009.

- CONRAD, C.; GILLIET, M. Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies. *Clin Rev Allerg Immunol*, v.54, p.102–113,2018.
- CORBETTA, S. et al. Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. *Eur J Endocrinol*, v.154, p.83–86,2006.
- DÁVILA-SEIJO, P. et al. Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, v. 30, p.1942-1950, 2016. doi:10.1111/jdv.13682.
- DOGRA, S.; YADAV, S. Acitretin in psoriasis: an evolving scenario. *Int J Dermatol*, v. 53, n. 5,p.525-538,2014.
- DOPYTALSKA, K. et al. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia*. v56(6): 392-8, 2003.
- DOWLATSHAHI, E. A. et al. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*, v.134,n.6,p.1542–1551,2014.
- FALUDI, A. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* [online]. v. 109, n. 2, supl. 1, p. 1-76, 2017. Acesso em:23 set.2024. doi: 10.5935/abc.20170121.
- FARLEY, E. et al. Palmoplantar psoriasis: a phenotypical and clinical review with introduction of a new quality-of-life assessment tool. *J Am Acad Dermatol*, v. 60, p. 1024–1031,2009. doi:10.1016/j.jaad.2008.11.910.
- FINLAY, A. Y.; KHAN, G. K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*, v.19,p.210-216,1994.
- FOTIADOU, C. et al. Scalp psoriasis and biologic agents: a retrospective, comparative study from a tertiary psoriasis referral centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, v.30,p.2091-2096,2016.
- GELFAND, J. M. et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*, v. 296, n.14, p.1735–1741, 2006.
- GELFAND, J. M. et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*, v. 143, n. 12, p. 1493–1499, 2007.
- GOEL M.K.; KHANNA P.; KISHORE J. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. *Int J Ayurveda Res.*, v.1(4), p.274-8, 2010. doi: 10.4103/0974-7788.76794.
- GOMES, N. et al. Determinants for Drug Survival of Methotrexate in Patients with Psoriasis: 10-Years Retrospective Analysis of [DERMA.PT](#) Registry. *J Port Soc Dermatol Venereol*, v.79, n.4,p.329-337,2021. Doi: 10.29021/spdv.79.4.1450.
- GOTTLIEB, A. B. et al. Use of etanercept for psoriatic arthritis in the dermatology clinic: the Experience Diagnosing, Understanding Care, and Treatment with Etanercept (EDUCATE) study. *J Dermatolog Treat.*, v. 17, n. 6, p. 343-352, 2006.

GOTTLIEB, A. B. et al. Efficacy, tolerability, and pharmacodynamics of apremilast in recalcitrant plaque psoriasis: a phase II open-label study. *J Drugs Dermatol JDD*, v. 12, p. 888-897, 2013.

GOTTLIEB, A. B. et al. Use of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: real-world clinical experience at US dermatology centers. *J Dermatol Treat*, v. 29, n. 5, p. 452-457, 2018.

GRIFFITHS, C.E.M.; CAMP, R.D.R.; BARKER, J.N.W.N. Psoriasis. In: Burns T., Breathnach S., Cox N., Griffiths C. *Rook's – Textbook of Dermatology*. 7th ed. Oxford:Blackwell Publishing, P.351-69, 2004.

GRIFFITHS, C. E. M. et al. Psoriasis. *The Lancet*, v. 397, n. 10281, p. 1301-1315, 2021. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32549-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32549-6)>. Acesso em: 24 set. 2024.

GUDJONSSON, J.E.; ELDER, J.T. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol*. V. 25:535-46, 2007.

GUO, J. et al. Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis. *Sig Transduct Target Ther.*, v. 8, n. 437, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01655-6>>. Acesso em: 24 set.2024.

GUILLONEAU, M.; JACQZ-AIGRAIN, E. Teratogenic effects of vitamin A and its derivatives. *Arch Pediatr.*,v.4,p.867-874, 1997.

GUPTA, M. A. et al. Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol.*, v. 32, n. 3, p. 188-190, 1993.

HOEGLER, K. M. et al. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, v.32,p.1645-1651,2018.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo 2022, cidade Botucatu-SP. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/botucatu/pesquisa/10102/122229>>. Acesso em: 24 set.2024.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo 2022, estado de São Paulo. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/pesquisa/10102/122229>>. Acesso em: 24set. 2024.

JENSEN, P.; ZACHARIAE, C.; SKOV, L. Psoriasis and cohabitation status, health-related quality of life, and work productivity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, v. 27, n. 6, p. 993-999, 2013.

KALB, R. E. et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.*, v.60, p.824-837, 2009.

KARADAG, A. S. et al. The effect of acitretin treatment on insulin resistance, retinol-binding protein-4, leptin, and adiponectin in psoriasis vulgaris: a noncontrolled study. *Dermatology*, v. 227, p. 103-108, 2013.

- KAUFMAN, B. P.; ALEXIS, A. F. Psoriasis in skin of color: insights into the epidemiology, clinical presentation, genetics, quality-of-life impact, and treatment of psoriasis in non-white racial/ethnic groups. *Am J Clin Dermatol.*, v.19, n.3, p. 405-423, 2018.
- KERKHOF, P. C. M.; SCHALKWIJK, J. Psoriasis. In: BOLOGNIA, J. L. et al. *Dermatology*. 2.ed. Spain:Elsevier, p.115-135,2008.
- KIMBALL, A. B. et al. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol.*, v. 6, n. 6, p.383-392,2005.
- KURD, S. K. et al. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol.*, v. 146, n.8, p.891-895,2010.
- LÉ, A. M.; PUIG, L.; TORRES, T. Deucravacitinib for the treatment of psoriatic disease. *Am J Clin Dermatol.*, v. 23, n.6, p. 813-822, 2022.
- LEBWOHL, M. Psoriasis. *The Lancet*, v. 361, p. 1197-1204, 2003.
- LIMA, E.C.; BOZA, J.C.; PALOMINOS, P.E.; XAVIER, R.M.; CESTARI T.F. Survival of immunobiological drugs in psoriasis: pre- liminary data from a Tertiary Hospital experience in Southern Brazil. *An Bras Dermatol*, v(96), p.376-9, 2021. Doi: 10.1016/j.abd.2020.08.011.
- MARTIN, B. A.; CHALMERS, R. J.; TELFER, N. R. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol.*, v. 132, p. 717-718, 1996.
- MASON, K. J. et al. Persistence and effectiveness of nonbiologic systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis in adults: a systematic review. *Br J Dermatol.*, v. 181, p. 256-264, 2019.
- MCNAMARA, P. J. et al. Food increases the bioavailability of acitretin. *J Clin Pharmacol.*, v. 28, p.1051-1055, 1988.
- MEASE, P. J. Psoriatic arthritis assessment and treatment update. *Curr Opin Rheumatol.*, v. 21, n.4, p.348-355, 2009.
- MEEUWIS, K.A. et al. Genital psoriasis: a systematic literature review on this hidden skin disease. *Acta Derm. Venereol.* v.91: 5-11, 2011.
- MEEUWIS, K. A. et al. Genital psoriasis awareness program: physical and psychological care for patients with genital psoriasis. *Acta Derm Venereol.*, v. 95, p. 211-216, 2015.
- MEIER, M.; SHETH, P. B. Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl Dermatol.*, p. 1-20, 2009.
- MENTER, A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic a g e n t . *J Am Acad Dermatol.*, v.61, n.3, p.451-485, 2009.
- MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A. Índices de gravidade da psoríase. In: ROMITI, R. *Compêndio*

De Psoríase. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.181-190, 2013.

MIOT, H. A. Survival analysis in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.*, v. 16, n. 4, p. 267-269, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1677-5449.001604>>. Acesso em: 22 set. 2024.

MOTA, C. C. F. et al. Therapeutic response and survival time of immunobiologicals in patients with moderate to severe psoriasis. *An Bras Dermatol.*, v.97, p. 112-115, 2022.

ORMEROD, A. D.; CAMPALANI, E.; GOODFIELD, M. J. BAD Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol.*, v.162, p.952-963,2010.

OTERO, M. E. et al. Determinants for drug survival of methotrexate in patients with psoriasis, split according to different reasons for discontinuation: results of the prospective MTX-CAPTURE. *Br J Dermatol.*, v.177, p.497-504,2017.

OWCZARCZYK-SACZONEK, A. et al. Clinicopathologic retrospective analysis of annular pustular psoriasis. *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.*, v.27: 215-9, 2018.

PASCH, M.C. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs.* V.76(6):675-705, Apr.2016. doi: 10.1007/s40265-016-0564-5.

PAUL, C. et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol.* v.173 (6): 1387-99, Dec. 2015. Doi: 10.1111/bjd.14164 .

PUIG, L.; CARRASCOSA, J. M.; DAUDÉN, E.; Sulleiro, S.; & GUISSANO, C. Drug survival of conventional systemic and biologic therapies for moderate-to-severe psoriasis in clinical practice in Spain: prospective results from the SAHARA study. *Journal of Dermatological Treatment*, v.31(4), 344–351, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1597244>

QUIMBY S.R., MARKOWITZ H., WINKELMANN R.K. Antideoxyribonuclease B titers in psoriasis. *Acta Derm Venereol.* v.60(6):485-90, 1980.

RACHAKONDA, T. D.; SCHUPP, C. W.; ARMSTRONG, A. W. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol.*, v. 70, n. 3, p. 512-516, mar. 2014. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.11.013.

RACHAKONDA T.D. et al. Effect of tonsillectomy on psoriasis: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* v.72(2):261-75, Feb. 2015. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.013.

RAPP, S. R. et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.*, v. 41, n. 3, p. 401-407, 1999.

REICH, K. et al. Clinical response of psoriasis to subcutaneous methotrexate correlates with inhibition of cutaneous T helper 1 and 17 inflammatory pathways. *Br J Dermatol.*, v. 181, p. 859-861, 2019.

RHEE, E. J.; NALLAMSHETTY, S.; PLUTZKY, J. Retinoid metabolism and its effects on the

- vasculature. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, v. 1821, n.1, p. 230-240,2012. DOI: 10.1016/j.bbalip.2011.07.00.
- RODRIGUES, A.; TEIXEIRA, R. Desvendando a psoríase. *RBAC*, v. 41, n. 4, p. 303-309, 2009.
- ROMITI, R. et al. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *Int J Dermatol.*, v. 56, p. e167-e168, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijd.13604>.
- RUNGAPIROMNAN W. et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriasis receiving biologic therapies: a prospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, v34(4):769-778, apr.2020. DOI:10.1111/jdv.16018.
- SACHDEV, S. S. et al. The Effects of Acitretin on Insulin Resistance, Glucose Metabolism, and Lipid Levels in Patients with Psoriasis. *Indian J Dermatol.*, v. 67, n. 4, p. 349-354, jul.-ago. 2022. DOI: 10.4103/ijd.ijd_328_21.
- SANGHA, A. M. Special Considerations in the Diagnosis and Treatment of Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol.*, v.14, n.12, Suppl. 1, p.S24-S25, dez. 2021.
- SCHAFER, P. H. et al. The Pharmacodynamic Impact of Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, on Circulating Levels of Inflammatory Biomarkers in Patients with Psoriatic Arthritis: Substudy Results from a Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial (PALACE 1). *Journal of Immunology Research*, v. 2015, p. 1-10, 2015. DOI: 10.1155/2015/906349.
- SHALOM, G. et al. Factors associated with drug survival of methotrexate and acitretin in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol.*, v. 95, p. 973-977, 2015. DOI: 10.2340/00015555-2130.
- SILVA, M. F. P. et al. Psoriasis: correlation between severity index (PASI) and quality of life index (DLQI) in patients assessed before and after systemic treatment. *An Bras Dermatol.*, v. 88, p.760-763,2013.
- SINGH, R. K. et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl.)*, v.6, p.93-104, 2016.
- SPINA, D. PDE4 inhibitors: current status. *Br J Pharmacol.*, v. 155, p. 308-315, 2008.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Consenso brasileiro de psoríase 2020: algoritmo de tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia / Coordenação geral Sérgio Palma; Editores Ricardo Romiti, André Vicente E. de Carvalho, Gleison V. Duarte; Revisão geral Hélio Amante Miot. 3. ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Consenso brasileiro de psoríase 2024: algoritmo de tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia / Coordenação geral Heitor Gonçalves; Editores Ricardo Romiti, André Vicente E. de Carvalho, Gleison V. Duarte; Juliana Nakano. 4ª ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2024.
- THOMAS, L.; AZAD, J.; TAKWALE, A. Management of nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol.*, v.46, n.1, p.3-8,jan.2021. DOI: 10.1111/ced.14314.

TUNG, J. P.; MAIBACH, H. I. The Practical Use of Methotrexate in Psoriasis. *Drugs*, v. 40, n.5, p.697-712, 1990.DOI:10.2165/00003495-199040050-00005.

TWELVES, S. et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol.*, v.143, p.1021-1026, 2019.

VAN DEN REEK, J. M. P. A. et al. Drug Survival Studies in Dermatology: principles, purposes, and pitfalls. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 135, n. 7, p. 1-5, 2015. DOI:<https://doi.org/10.1038/jid.2015.171>.

WANG, T. S.; TSAI, T. F. Managing scalp psoriasis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.*, v.18, p.17-43, 2017.

WEBER-SCHOENDORFER, C. et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol.*, v.66, p.1101-1110, 2014.

WEST, J.; OGSTON, S.; FOERSTEN, J. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. *PLoS One.*, v. 11, n. 5, p. 1-14, maio 2016.

WOOLACOTT, N. et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.*, v. 10, n. 31, p. 1-239, 2006.