

Índice

Abstract	3
Resumo.....	4
Introdução.....	5
Objectivos.....	9
Materiais e Métodos	9
Metotrexato	10
Ciclosporina	17
Acitretina.....	26
Combinações	33
Conclusões	37
Referências	39

Terapêutica sistémica clássica (não-biológica) na psoríase: metotrexato, acitretina e ciclosporina.

Rodrigo Pereira Mata¹, Hugo Schoenënberger de Oliveira^{1,2}, Maria Margarida Gonçalo^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease that affects 1-3% of the general population. Despite the development of the biologics, systemic treatment with the so called classic drugs is the first line therapy in patients in which the disease is not adequately controlled with the use of topic agents or phototherapy. The aim of this review is to study the most recent data about the systemic treatment of psoriasis with methotrexate, cyclosporin and acitretin. The research was based on *PubMed*, between 1999 and 2012, and restricted to results published in English, Portuguese, French and Spanish. Methotrexate should be started at 5-10 mg/week and it's recommended to reach a target therapeutic dose between 15 and 25 mg/week, associated with folic acid supplementation (5 mg/day) and with monitoring of hepatotoxicity through the measuring of PIIINP or performing Fibrotest[®] or Fibroscan[®]. Cyclosporin should be used in doses of 5 mg/kg/day, preferably with short intermittent courses, in selected cases with continuous treatment, not beyond 2 years, with blood pressure and serum creatinine levels measured monthly. The recommended initial dose of acitretin is between 10-25 mg/day, increasing the dose gradually until the optimal dose of 0,3-0,5 mg/kg/day is attained. It's especially efficient combined with vitamin D analogues or phototherapy. Combination treatments, especially methotrexate together with cyclosporin, are an option in patients refractory to monotherapy. Although there is a large consensus and experience on the use of these drugs, there is a lack of recent randomized, double blind, trials on these treatments to optimize its use in psoriasis, namely evidence-based data comparing these drugs or their combined use with the use of biologics.

Resumo

A psoríase é uma doença inflamatória crónica que afecta 1-3% da população. Apesar do desenvolvimento dos biológicos, o tratamento sistémico clássico é ainda a primeira linha nos doentes não controlados com agentes tópicos ou fototerapia. O objectivo desta revisão será abordar os dados mais recentes no que respeita ao tratamento sistémico da psoríase com metotrexato, ciclosporina e acitretina. Foi elaborada uma revisão na *Pubmed*, entre 1999 e 2012, limitada às línguas inglesa, portuguesa, francesa e espanhola. O metotrexato deve iniciar-se com doses entre 5 e 10 mg/semana, aumentando-se até um máximo de 15 a 25 mg/semana, acompanhado de uma suplementação de ácido fólico (5 mg/dia) e de uma monitorização da hepatotoxicidade com doseamento de PIIINP ou com os métodos Fibrotest[®] e Fibroscan[®]. A ciclosporina deve ser usada em doses 5 mg/kg/dia em tratamento intermitente ou contínuo, até 2 anos de duração, com monitorizações mensais da pressão arterial e da creatinina sérica. A acitretina deve ser iniciada com 10-25 mg/dia, aumentando-se até dose ideal de 0,3-0,5 mg/kg/dia, sendo especialmente eficaz combinada com análogos da vitamina D ou fototerapia. O tratamento com combinações de fármacos, nomeadamente do metotrexato com a ciclosporina, parece ser, à luz de alguns estudos, uma opção a considerar em doentes refractários à monoterapia. Apesar de haver algum consenso e experiência no uso destes fármacos, faltam ensaios aleatorizados e duplamente cegos recentes acerca destes tratamentos para que se optimize o seu uso na psoríase, nomeadamente dados que comparem estas drogas ou o seu uso combinado, com o uso de biológicos.

Palavras-chave: *psoriasis, systemic treatment, methotrexate, cyclosporine, acitretin,*

Introdução

A psoríase é uma doença inflamatória crónica da pele, que afecta cerca de 1-3% da população.(1,2) A doença é responsável por uma diminuição da qualidade de vida, tendo sido comparada a outras doenças debilitantes (psiquiátricas e médicas), no que respeita a este aspecto.(3)

A psoríase caracteriza-se por uma hiperproliferação e por uma diferenciação anormal dos queratinócitos da epiderme, pela infiltração linfocitária (que consiste maioritariamente em linfócitos T), e por várias alterações do endotélio vascular na derme (angiogénese, dilatação, e formação elevada de endotélio das vénulas). As citocinas libertadas pelos linfócitos T parecem estar na base do desenvolvimento e persistência das lesões, sendo que as células endoteliais, os neutrófilos e as células T *natural killer* poderão desempenhar um papel adjuvante, juntamente com outras citocinas e selectinas, como é a molécula de adesão intracelular (ICAM) – 1.(1)

A forma mais comum de psoríase é a psoríase em placas, que se caracteriza por uma distribuição simétrica de placas eritematosas em áreas do corpo típicas (cotovelos, joelhos, couro cabeludo e região lombo-sagrada). Em cerca de 30% dos doentes existe um atingimento articular concomitante, que pode progredir para uma forma profundamente destrutiva.(4) Existe também um tipo de psoríase – psoríase inversa - que poupa estas áreas e atinge as áreas intertriginosas e nas quais a descamação é rara. Outro tipo de psoríase – psoríase gutata – pode surgir como manifestação inicial da doença e é normalmente precedida, em 2 a 3 semanas, por uma infecção estreptocócica. A psoríase pustulosa generalizada caracteriza-se pela existência de áreas muito eritematosas, com pústulas, que podem formar extensos aglomerados de pús. Existem duas formas localizadas deste tipo de psoríase: a pustulose

palmo-plantar e a acrodermite contínua de Hallopeau. Todas as formas poderão ter um atingimento ungueal.(2)

Um conjunto de factores genéticos, ambientais e imunológicos participam na imunopatogénese da psoríase.

O principal determinante genético da psoríase encontra-se no segmento PSOR1 (*Psoriasis Suscebility 1*) que faz parte da região do Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC) no braço curto do cromossoma 6. Estudos genéticos indicam a molécula HLA-C e o seu alelo *HLA-Cw*060* como sendo mais provavelmente o gene PSOR1. Até cerca de 60% dos doentes com psoríase são portadores do alelo *HLA-Cw*060*, o qual confere um risco 20 vezes maior de desenvolver a doença, e está presente em 10 a 15% da população geral. Pensa-se que características específicas do *HLA-Cw*060* que afectam a sua expressão e/ou actividade conduzem a uma resposta imunitária (inata ou adquirida) aberrante, originando a psoríase. Para além deste, 9 segmentos adicionais (PSOR2-1) fora do MHC, estão associados à psoríase. Para além destes, mais de 10 variantes de genes da psoríase foram identificados, muitos dos quais pertencem ao eixo da interleucina (IL) 23-Th17, à via de sinalização do factor nuclear κ B (NF- κ B) e ao complexo de diferenciação da epiderme (EDC), sugerindo que estas vias estão envolvidas de forma crítica na patogénese da psoríase.(5)

Existem ainda factores precipitantes que podem estar envolvidos na primeira manifestação da doença ou que podem contribuir para a sua exacerbação; estes incluem: infecção estreptocócica, *stress*, hábitos tabágicos, e certas drogas (como o lítio e os beta-bloqueantes), entre outros.(6–8)

O diagnóstico de psoríase vulgar é essencialmente clínico, baseando-se no aspecto das lesões. Nalguns casos o exame histológico de biópsias cutâneas é necessário para confirmar o diagnóstico.(9)

Existem diferentes formas de avaliar a severidade da psoríase em placas, sendo mais comumente usado o “*Psoriasis Area and Severity Index*” (PASI). Um *score* PASI superior a 10 define doença moderada-a-severa. O PASI 75 e PASI 90 são dois parâmetros dinâmicos que indicam a percentagem de doentes que atingiram um melhoramento de, pelo menos, 75 ou 90% no seu *score* PASI base, durante um tratamento. Outras formas de medir a severidade são o “*Physician’s Global Assessment*”(PGA) e o “*Body Surface Area*” (BSA).(9) No entanto, o PASI é o mais extensivamente estudado e o mais validado, de acordo com critérios metodológicos.(10)

As diferentes formas de psoríase requerem uma abordagem variável para o seu tratamento, e o conceito actual de tratamento defende uma terapia adequada à gravidade da doença. (Figura 1)(11)

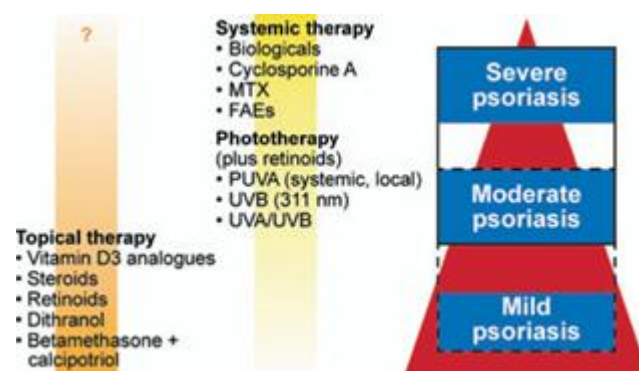


Figura 1 – tratamento da psoríase. FAE – Fumaric acid ester, MTX – methotrexate, PUVA – Psoralen + UVA treatment, UVB – Ultraviolet B.(11)

A maioria dos doentes são pouco afectados e podem beneficiar de tratamento tópico, mas 10 a 20% tem psoríase moderada a severa, requerendo fototerapia ou tratamento sistémico. Contudo, frequentemente, esta abordagem não é suficientemente eficaz e, por isso, os tratamentos sistémicos são por vezes combinados, durante períodos de tempo variáveis, para se atingir um efeito aditivo ou sinérgico. Desta forma, as doses individuais dos agentes

podem ser reduzidas, minimizando os efeitos adversos. Para além disto, nos doentes com psoríase moderada a severa, o tratamento combinado é normalmente administrado por períodos de tempo mais curtos, enquanto que na monoterapia há alteração de um fármaco para outro, fazendo com que os tratamentos sejam por períodos maiores.(12)

No que respeita ao tratamento tópico, os corticóides e os análogos da vitamina D (calcipotriol) são os mais usados actualmente, sendo o seu uso combinado mais eficaz que cada agente isoladamente. São ainda usadas combinações de corticosteróides com ácido salicílico, e menos frequentemente ditranol ou inibidores da calcineurina. O recurso a alcatrão mineral é, actualmente, escasso.(11,13)

Quanto à fototerapia, quer o PUVA (*psoralen UV-A*) quer o NB-UVB (*narrow band UVB*) são eficazes no tratamento da psoríase, sendo que o PUVA parece ser mais eficaz, embora o NB-UVB esteja associado a menor risco carcinogénico e seja de mais fácil administração.(14)

Agentes biológicos com alvo em mediadores imunológicos específicos, têm emergido como uma opção terapêutica alternativa para os doentes com psoríase moderada a severa que não respondem ou são intolerantes aos agentes sistémicos não biológicos.(15) Os vários agentes biológicos disponíveis para o tratamento da psoríase moderada a severa incluem: antagonistas do factor de necrose tumoral (TNF), infliximab, etanercept e adalimumab; o antagonista da interleucina (IL)-12/IL-13, ustekinumab; e os inibidores das células T, como o alefacept.(16,17)

No entanto, o tratamento sistémico tradicional com metotrexato, retinóides e ciclosporina é usado há mais de 20 anos e segundo as recomendações são ainda de primeira linha, na Europa, no tratamento sistémico da psoríase em doentes não controlados com agentes tópicos ou fototerapia.

Objectivos: Com o desenvolvimento de novos fármacos no tratamento sistémico da psoríase, nomeadamente com o advento dos biológicos, a terapêutica sistémica clássica tem sido algo esquecida no que diz respeito à sua validação científica e optimização, não existindo consenso no que respeita à dose a usar, às modalidades terapêuticas e à monitorização dos efeitos adversos. Assim, o objectivo desta revisão será abordar os dados mais recentes no que respeita ao tratamento sistémico clássico da psoríase com metotrexato, ciclosporina e acitretina.

Materiais e métodos: Foi feita uma pesquisa de estudos publicados entre 1999 e 2012, com especial foco, nas modalidades de administração, efeitos adversos e monitorização do metotrexato, da ciclosporina e da acitretina no contexto do tratamento da psoríase. Foi para esse efeito utilizada a base de dados da *Pubmed*. A pesquisa foi limitada a artigos escritos em inglês, francês, português ou espanhol. A selecção dos artigos relevantes foi feita inicialmente através da leitura do título, sendo que os artigos seleccionados foram depois lidos integralmente.

Metotrexato

O metotrexato é o fármaco mais prescrito no tratamento sistémico da psoríase.(18) É eficaz, permite a administração de uma dose relativamente flexível e é economicamente acessível, sendo usado no tratamento da psoríase desde 1960.(19) Estudos mostraram uma melhoria nos sintomas de psoríase em cerca de 60% dos doentes tratados.(20) Apesar disto, não existe consenso no que respeita à dose inicial e de manutenção, à combinação com ácido fólico e quanto aos factores que ditam a resposta clínica.(19)

Modalidades terapêuticas

Recentemente um estudo comparou duas doses semanais fixas de metotrexato (10 e 25 mg), durante 12 semanas, para o tratamento de doentes com psoríase em placas severa. No grupo de doentes tratados com 25 mg/semana de metotrexato, 92,3% dos doentes conseguiram uma redução de pelo menos 75% no PASI, sendo que destes, 69% conseguiram mesmo uma redução de 100%. Comparativamente, apenas 72% dos doentes medicados com 10 mg/semana atingiu o PASI 75, e só 30% atingiu o PASI 100. O tempo médio, em semanas, para atingir o PASI 75 foi significativamente mais curto no grupo de 25 mg de metotrexato ($7,92 \pm 1,91$) do que no de 10 mg de metotrexato ($9,47 \pm 2,29$). Os efeitos adversos foram de um modo geral ligeiros, estando presentes em 43,1% dos doentes que completaram o estudo, sem que houvesse diferença significativa entre os dois grupos, apesar de menos severos no grupo com 10 mg. Concluiu-se assim que a dose de 25 mg de metotrexato é eficaz como monoterapia no tratamento da psoríase severa, enquanto a dose de 10 mg é mais lenta a produzir efeitos e menos eficaz, embora tenha um perfil de efeitos adversos menos severo. (21)

Um estudo comparou a administração diária e semanal de metotrexato, sendo que a administração diária mostrou provocar menos náuseas, vômitos e cefaleias, mas as alterações das enzimas hepáticas foram menores e a eficácia terapêutica foi maior nos pacientes com administração semanal. Assim, o regime diário poderá ser uma hipótese para os doentes que não toleram o tradicional regime semanal.(22) Classicamente usava-se um regime de administração da dose semanal dividida em três doses, espaçadas por 12 horas. Este regime poderá ser usado para reduzir a toxicidade e os efeitos adversos, no entanto não existe evidência de que seja mais bem tolerado, pelo que tem vindo a ser preterido, para maior comodidade posológica pela modalidade de administração em toma única, ou fraccionada em duas tomas com 12 horas de intervalo.(9)

Estudos que compararam a administração oral e parentérica afirmam que a via de administração preferencial é a oral. No entanto, a administração parentérica mostrou ter maior eficácia clínica, num grupo de doentes que recebeu metotrexato subcutâneo. Esta via de administração é menos cómoda, por isso está reservada para doentes que apresentam uma resposta clínica inadequada, intolerância gastrointestinal ou fraca adesão com a terapêutica oral.(23–25)

O metotrexato é um fármaco de acção lenta, pelo que são necessárias algumas semanas para atingir uma resposta clínica completa qualquer que seja a dose.(9) Um estudo concluiu que após 12 semanas de tratamento deverá decidir-se se o doente deve permanecer sob metotrexato ou mudar para uma terapêutica diferente, uma vez que, os doentes que responderam ao metotrexato (PASI 75 à 16^a semana de tratamento), atingiram um PASI 50 entre a 8^a e a 12^a semana de tratamento.(26)

Outro ponto importante na abordagem terapêutica com metotrexato é a suplementação de ácido fólico. O uso ácido fólico em doentes com psoríase tratados com metotrexato, mostrou reduzir a incidência de hepatotoxicidade e de efeitos gastrointestinais. Outro ponto

que apoia a suplemento de ácido fólico nestes doentes é a toxicidade medular associada ao metotrexato, a qual ocorre normalmente num contexto de défice de folatos. Quer o ácido fólico quer o ácido folínico são eficazes, embora o primeiro tenha maior custo benefício e seja mais recomendado.(25,27,28)

No entanto, um estudo mostrou que o efeito anti-psoriático do metotrexato pode ser influenciado pelos níveis de folatos e é menor quando combinado com ácido fólico, independentemente dos níveis iniciais de folatos.(29) Apesar de tudo, o uso concomitante de ácido fólico em doentes sob metotrexato é actualmente recomendado pelas *guidelines* britânica, holandesa, europeia, alemã e norte-americana, mas não foram ainda estabelecidos com clareza protocolos acerca das doses e suas alterações.(30)

Recentemente, um grupo de dermatologistas especialistas no diagnóstico e tratamento da psoríase(25), analisou a evidência já existente (resultado de uma revisão sistemática da literatura) e estabeleceu um conjunto de recomendações, acerca dos fármacos usados na terapêutica sistémica clássica da doença. Assim, recomendaram que o tratamento com metotrexato:

- deve ser iniciado com uma dose de 5-10 mg/semana, a qual deve ser aumentada rapidamente (em 4 semanas) até à dose terapêutica que se deve situar entre 15 e 25 mg/semana, sendo a dose máxima de 25 mg/semana (*nível de evidência B*);
- deve ser acompanhado de um suplemento de ácido fólico numa dose de 5 mg/dia durante 1 a 3 dias por semana, devendo ser tomado 48h após a dose de metotrexato. (*nível de evidência B*).

Efeitos adversos e monitorização

Apesar do uso do metotrexato ser globalmente aceite no tratamento da psoríase, a hepatotoxicidade que lhe está associada continua a ser uma questão importante no que respeita à sua segurança. Contudo, não existe consenso mundial no que respeita à monitorização da toxicidade hepática nos doentes tratados com metotrexato.(30)

Segundo a *2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference*, acerca do metotrexato e psoríase, os doentes mais susceptíveis ao desenvolvimento de hepatotoxicidade durante o tratamento com este fármaco, são os que apresentam os seguintes factores de risco (Tabela 1).(30)

História ou actual consumo de álcool*
Marcadores de lesão hepática persistentemente alterados
História de doença hepática, incluindo hepatite B ou C
História familiar de doença hepática hereditária
Diabetes <i>mellitus</i>
Obesidade
História de exposição significativa a fármacos ou químicos hepatotóxicos
Ausência de suplementação com folatos
Hiperlipidémia

Tabela 1 – Factores de risco para hepatotoxicidade com metotrexato. (30)

Existem diferentes métodos usados na avaliação inicial, monitorização e prevenção da hepatotoxicidade em doentes com psoríase sob metotrexato (Tabela 2).(30)

Tabela 2 – sumário das *guidelines* europeias no seguimento de doentes com psoríase tratados com metotrexato.(30)

Avaliações iniciais	Radiografia do tórax, hemograma, enzimas hepáticas, creatinina sérica, sedimento urinário, teste de gravidez
---------------------	--

	(urina), hepatite B, hepatite C, albumina sérica, PIIINP onde disponível. (Testes específicos adicionais podem ser necessários de acordo com sinais clínicos, riscos, e exposição)
Biópsia hepática	Quando necessário em doentes seleccionados (ex.: em doentes com PIIINP persistentemente anormal, >4,2µg/L em ≥ 3 amostras num período superior a 12 meses)
Testes de monitorização da hepatotoxicidade	Enzimas hepáticas, hepatite B, hepatite C, albumina sérica, PIIINP. Biópsia hepática apenas para doentes seleccionados.
Frequência de monitorização	Semanas 1, 3, 5, 7, e depois a cada 2-3 meses.

Uma das formas de medir a fibrose é a biópsia hepática. Contudo, este método não é isento de complicações. Pode estar associado a dor significativa, hemorragia e mortalidade, pode ter erros de amostra (já que o tamanho da amostra retirada é reduzida e as lesões não são homogeneamente distribuídas no fígado) e a interpretação da amostra pode variar entre anatomico-patologistas.(30)

Neste sentido, o doseamento do péptido amino-terminal do procolagénio III (PIIINP) tem sido introduzido como método de monitorização da fibrose hepática em doentes com psoríase sob metotrexato.(31) O PIIINP é uma molécula formada no decorrer da síntese do colagénio tipo III, que pode ser medido no soro, sendo sugerido que deverá ser usada a sua medição periódica como forma de reduzir ou eliminar o recurso a biópsias hepáticas.(32)

Um estudo que comparou a monitorização da hepatotoxicidade com recurso ao doseamento do PIIINP com o recomendado pelas *guidelines* da American Academy of

Dermatology (AAD), concluiu que o esquema que contemplava o uso do PIIINP, diminuiu em 7 vezes a necessidade biópsias hepáticas sem evidência de casos de fibrose hepática que não tenham sido identificados.(31)

Um estudo de coorte tentou também determinar até que ponto o doseamento do PIIINP sérico seria capaz de identificar os doentes sob metotrexato com fibrose hepática, e de excluir aqueles que não desenvolviam fibrose hepática, de forma a diminuir o recurso a biópsias. Comparando os resultados de 70 biópsias hepáticas e de 306 análises de PIIINP em 38 doentes, concluiu-se que o recurso a biópsias hepáticas, nos doentes sob doses baixas de metotrexato de longa duração, pode ser evitado se os níveis PIIINP forem persistentemente normais. Este estudo estimou que a necessidade de recurso a biópsias hepáticas seria 45% inferior, avançando que o doseamento do PIIINP será um bom método de monitorização nos doentes sob metotrexato cuja biópsia está contra-indicada e em doentes com esteato-hepatite não alcoólica.(32)

Outro estudo estimou a capacidade diagnóstica do PIIINP na detecção de fibrose hepática associada ao metotrexato. Foi-lhe atribuída uma sensibilidade de 0,773 (intervalo de confiança de 95%: 0,68-0,86) e uma especificidade de 0,915 (intervalo de confiança de 95%: 0,88-0,95). O valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo variam consoante a prevalência de fibrose hepática: no caso de baixa prevalência o valor preditivo negativo é bom e o valor preditivo positivo é elevado. (33)

Actualmente o doseamento do PIIINP é recomendado pelas *guidelines* britânicas, europeias e alemãs na monitorização da hepatotoxicidade em doentes a tomar metotrexato.(30).

Outro método avançado como possível na monitorização da hepatotoxicidade provocada pelo metotrexato é a elastografia transitória (Fibroscan[®]). A elastografia transitória é um método ultrassonográfico, não invasivo, que pretende medir a rigidez hepática, e que

apresenta baixa variabilidade entre operadores com pouco treino.(34) Este método tem sido comparado com a palpação de diferenças na rigidez hepática no exame clínico do bordo do fígado. Um estudo tentou avaliar se a adição desta técnica à monitorização do PIIINP, seria capaz de reduzir a necessidade de biópsia na detecção da fibrose hepática. Este estudo concluiu que a elastografia transitória combinada com o PIIINP terá capacidade de reduzir o número de biópsias hepáticas necessárias para uma monitorização segura do metotrexato, em doentes com psoríase (particularmente quando o índice de massa corporal é inferior a 30 kg/m²). No estudo, mais de um terço dos doentes poderia desta forma ter evitado a biópsia hepática.(35)

Outra possibilidade já usada na determinação de fibrose hepática é o Fibrotest[®]. O Fibrotest[®] é um algoritmo que usa marcadores bioquímicos do soro para avaliar o estágio de fibrose hepática. Este método combina um marcador directo do metabolismo da matriz extracelular (α -2-microglobulina) e quatro marcadores indirectos (apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total e γ -glutamyltranspeptidase), com a idade e sexo do doente. O algoritmo calcula os resultados (a partir dos valores individuais), os quais são apresentados como estimativas numéricas numa escala contínua de 0,00 a 1,00.(36)

Um estudo tentou comparar a estes métodos (Fibrotest[®] e o Fibroscan[®]) com a biópsia hepática, em 24 doentes medicados com o metotrexato. A sensibilidade do Fibrotest[®] e do Fibroscan[®] foram de 83 e 50%, respectivamente, e a especificidade de 61 e 88%, respectivamente. Os principais factores limitantes destes métodos foram a impossibilidade de executar o exame nos doentes obesos (no caso do Fibroscan[®]) e a falta de validade do exame em situações de inflamação aguda ou hemólise (no caso do Fibrotest[®]). (33) Pode assim afirmar-se que o Fibrotest[®] pode ser eficaz na detecção da existência de fibrose hepática, enquanto o Fibroscan[®] pode ser eficaz na sua exclusão, sugerindo que uma combinação dos

dois métodos poderá ser útil na monitorização e detecção de fibrose hepática induzida por metotrexato, em doentes com psoríase.(37)

Foi recomendada (25) a monitorização da hepatotoxicidade:

- através doseamento do PIIINP aquando da introdução do metotrexato (*nível de evidência B*)
- na presença de factores de risco ou de uma dose cumulativa de metotrexato superior a 1,5g
 - através do doseamento do PIIINP a cada 3-6 meses, no mesmo laboratório; se houver uma elevação em duas avaliações consecutivas, referenciar a um hepatologista.
 - através do Fibroscan[®] e/ou do Fibrotest[®]. (*nível de evidência B*)

Ciclosporina

A ciclosporina é um imunossupressor, desenvolvido inicialmente para a prevenção da rejeição de órgãos pós-transplante. Após a descoberta acidental, em 1979, de que a ciclosporina melhora o tratamento da psoríase, o seu efeito anti-psoriático tem sido confirmado após mais de 25 anos de uso clínico.(4) É usada para tratar a psoríase vulgar desde o início da década de 90, tendo sido aprovada para esta indicação em 1993.

Está indicada para doentes com formas resistentes de psoríase, especialmente na psoríase em placas. (9)

Modalidades terapêuticas

A ciclosporina é uma modalidade de segunda linha para o tratamento da psoríase. A eficácia a longo prazo e os potenciais efeitos adversos são, contudo, uma preocupação. Como tal recomenda-se actualmente a administração de ciclosporina em microemulsão, que é absorvida de forma constante numa dose ultra-baixa (1-2 mg/kg por dia) ou baixa (2-3 mg/kg por dia). Sugere-se ainda a monitorização regular da concentração sanguínea do fármaco, embora essa medição esteja relacionada com a segurança e não com a eficácia do fármaco.(38)

Um estudo tentou mostrar a eficácia e segurança da administração de uma dose fixa (100 mg/dia) de ciclosporina. Não se mostrou haver relação entre o peso dos doentes (que nesta amostra variou entre 50 e 80 kg) e a concentração sanguínea do fármaco. Como tal os autores afirmam que para doentes com 50 a 80 kg não é necessário calcular a dose com base no peso corporal. No entanto, nos doentes com excesso ou défice de peso extremos, é medido o *score* C1 (concentração sérica de ciclosporina 1h após a administração do fármaco) para avaliar a eficácia e determinar a dose. A administração da microemulsão de ciclosporina em dose fixa (100 mg/dia) mostrou ser eficaz e segura como segunda linha do tratamento da psoríase.(38)

No tratamento da psoríase grave recomenda-se a administração da ciclosporina em microemulsão com uma dose “dependente do peso corporal” (DPC). No entanto, a utilização de um esquema de dose DPC, pode ter duas desvantagens: pode ser difícil de implementar e pode associar-se a erros de cálculo.(39)

Um estudo comparou a eficácia e a segurança da ciclosporina em micro-emulsão num novo protocolo “independente do peso corporal” (IPC), com o regime de dose “dependente do peso corporal” (DPC), no tratamento da psoríase severa. No grupo de doentes com regime IPC, a dose inicial de ciclosporina foi de 200 mg/dia, enquanto no grupo com regime DPC a dose inicial foi de 2,5 mg/kg/dia. Se o decréscimo do *score* PASI não fosse >40% à 4^a

semana, > 60% à 6ª semana ou $\geq 75\%$ à 8ª e 10ª semana, as doses eram aumentadas passo-a-passo: em 50 mg no grupo IPC, e em 0,6-0,9 mg/kg/dia no grupo DPC, até à dose máxima de 300 mg/dia e 5,0 mg/kg/dia, respectivamente. Quando os valores alvo de *score* PASI fossem atingidos (à 4ª e 6ª semana), a dose era diminuída por passos: em 50 mg no grupo IPC, e em 0,6-0,9 mg/kg/dia no grupo DPC, até à dose mínima de 100 mg/dia e 1,25 mg/kg/dia, respectivamente. O aumento da média da dose diária no grupo IPC foi de 200 para 228,8 mg, e no grupo DPC foi de 194,7 para 231,4 mg/dia. A dose final nos grupos com regime IPC e DPC foi, respectivamente: 215,4 e 217,0 mg/dia (nos doentes com peso inferior a 74 kg), 257,1 e 226,7 mg/dia (nos doentes com peso corporal entre 74 e 85 kg) e 205,6 e 258,9 mg/dia (nos doentes com peso superior a 85 kg). O aumento da creatinina mostrou ser superior no grupo DPC (3,5 micromol/L) que no grupo IPC (2,7 micromol/L). O decréscimo no *score* PASI foi de 22.0 para 3.0, na dose IPC, e de 19.5 para 2.5, com esquema DPC. Conclui-se assim que a administração de ciclosporina em dose independente do peso é tão eficaz e segura como a convencional dose dependente do peso, no tratamento de curto-prazo da psoríase severa. (39)

No que respeita também à dose, um estudo analisou 9 ensaios clínicos randomizados, no sentido de estabelecer qual a dose inicial eficaz para a indução da remissão da psoríase em placas, sendo o critério para o sucesso uma diminuição de 75% no PASI. Foram comparadas doses entre 2,5 e 5 mg/kg/dia, numa duração de 10 a 16 semanas. Doentes com uma dose de 2,5 mg/kg/dia obtiveram um PASI 75 em 29 a 85% dos casos. Doentes tratados com 3 mg/kg/dia de ciclosporina conseguiram um PASI 75 entre 28 e 71%. Doses mais elevadas (5 mg/kg/dia) conseguiram um PASI 75 em 50 a 97% dos doentes. É possível assim afirmar que doses mais altas de ciclosporina (5 mg/kg/dia) produzirão uma maior percentagem de remissão da psoríase.(40)

Devido aos riscos associados aos tratamentos de longo prazo com ciclosporina, tem-se recomendado no uso deste fármaco, esquemas de tratamento intermitentes, tratamentos com combinações de fármacos e tratamentos de baixa-dose.(38)

Um estudo demonstrou que a ciclosporina na dose de 3 mg/kg em duas tomas, é suficiente para induzir e manter a remissão, em casos de psoríase moderada. Esta remissão (definida no estudo como uma redução no *score* PASI igual ou superior a 75%) foi atingida em 74% dos doentes, e o tempo médio necessário para a atingir foi de 3 meses. A duração desta remissão foi maior (287,5 vs 120,1 dias) nos doentes com um *score* PASI mais baixo (<13), sugerindo ser um factor dependente da gravidade das lesões. O tempo necessário para recomeçar a terapia sistémica depois de descontinuada a ciclosporina, foi de 6-12 meses em 24% dos doentes, ≥ 1 ano em 16% dos doentes, embora a maioria (56%) tenha levado <3 meses até recomeçar novo tratamento. Estes resultados sugerem que o tratamento de curto prazo com baixa dose de ciclosporina é eficaz na psoríase ligeira a moderada. Este regime é também útil como primeiro ciclo do tratamento intermitente com baixa dose de ciclosporina.(41)

O uso de ciclosporina como terapêutica de longo prazo foi testado, num estudo em que o tempo médio de tratamento foi de $31,4 \pm 23,2$ meses. Dos participantes, 45,3% desenvolveram hipertensão arterial (32% requerendo tratamento farmacológico) e 11,3% apresentaram uma elevação transitória dos níveis séricos de creatinina, mas não foi necessário suspender a terapêutica em nenhum deles. O tratamento de longo prazo com ciclosporina pode ser necessário nalguns doentes, e os autores avançam que este pode ser levado a cabo quando associado um *follow-up* apertado. Os autores concluem que este estudo retrospectivo parece confirmar a relativa segurança do tratamento de longo prazo com ciclosporina, quando os doentes são adequadamente monitorizados.(42)

Um estudo comparou 2 grupos de doentes, os quais iniciaram a terapia com ciclosporina com a mesma dose do fármaco (3-5 mg/kg/dia), mas num grupo a ciclosporina foi mantida após remissão da psoríase (numa dose de 0,5 a 3 mg/kg/dia) e noutro foi suspensa progressivamente e feito tratamento com corticóides tópicos até que ocorresse nova recidiva. Os doentes foram seguidos durante 48 meses. Em ambos os grupos o *score* PASI diminuiu mais de 70%, mas o controlo global da psoríase foi melhor nos doentes que fizeram o tratamento contínuo. Os efeitos adversos foram de modo geral semelhantes em ambos os grupos, mas 2 doentes (num total de 15) que fizeram o tratamento contínuo desenvolveram cancro, sem que possa ser directamente atribuído este facto à toma de ciclosporina. Quer o tratamento contínuo quer o tratamento intermitente mostraram assim ter uma eficácia e tolerabilidade consideráveis a longo prazo e, apesar do tratamento intermitente ter uma eficácia global ligeiramente inferior, a possibilidade de risco de desenvolvimento de neoplasias com o tratamento contínuo torna o tratamento intermitente com ciclosporina mais recomendável no controlo da psoríase.(43)

Estas duas modalidades de tratamento da psoríase com ciclosporina – contínua e intermitente – foram também comparadas noutro estudo, posterior (de 2007). Foi levado a cabo um procedimento bietápico: na primeira etapa todos os doentes foram tratados com uma dose crescente de ciclosporina (começando com 2,5 mg/kg/dia, até um máximo de 5 mg/kg/dia), durante 12 semanas; os que atingiram uma redução de pelo menos 50% no *score* PASI, passaram à segunda fase, que durou 9 meses. Na segunda etapa, os doentes sob terapêutica intermitente suspenderam o tratamento, voltando a retoma-lo quando e se tivessem uma recidiva; os doentes sob tratamento contínuo, mantiveram o tratamento com a dose eficaz mais baixa, de ciclosporina. 78% dos doentes atingiram um PASI 75, com o grupo de doentes em tratamento contínuo a manifestar uma melhoria superior (92% vs. 62%). As doses médias eficazes e de manutenção foram de 3 e 1,8 mg/kg/dia, para o esquema intermitente e contínuo,

respectivamente. Os doentes em tratamento contínuo receberam 139% da dose anual cumulativa média do tratamento intermitente. Os autores concluem assim que, dada a dose anual cumulativa média ser significativamente superior no esquema contínuo, apesar deste esquema produzir melhorias físicas superiores, deve permanecer apenas como opção para os doentes que não respondem ou não aderem ao tratamento intermitente com ciclosporina.(44)

Dado que está mais associada a curtos períodos de utilização, outra questão relativa às modalidades terapêuticas com ciclosporina é o modo de suspensão do fármaco – abrupto ou progressivo. Parece não existir diferença significativa entre a suspensão abrupta e a suspensão gradual do fármaco, no que respeita à taxa de recidiva da doença, estando demonstrado apenas um ligeiro aumento no tempo de remissão induzido nos tratamentos em que há suspensão progressiva da ciclosporina.(45) Num estudo, a diferença entre as duas modalidades foi de 109 para 113 dias até nova recaída, com a paragem abrupta e progressiva (1 mg/kg/dia cada semana), respectivamente.(46)

Um ensaio aberto comparou a eficácia da ciclosporina administrada antes e depois das refeições. Para isso, foram criados 2 grupos entre os quais os doentes foram distribuídos aleatoriamente: um grupo tomou ciclosporina antes das refeições e outro depois das refeições. Os doentes que receberam a ciclosporina antes das refeições tiveram uma redução no PASI de 75,4% e os doentes que receberam depois das refeições apresentaram uma redução de 29,8%. Concluiu-se assim que o tratamento com doses baixas de ciclosporina antes das refeições é um regime eficaz no tratamento da psoríase, com a vantagem acrescida de ter um menor custo.(47) Outro estudo mais recente, de 2011, obteve a mesma conclusão, recomendando uma administração diária de ciclosporina, antes do pequeno almoço.(38)

Um estudo provou que a redução de peso está associada a maior eficácia de baixas doses ciclosporina, em doentes obesos com psoríase. Um score PASI de 75 foi atingido em 66,7% dos doentes tratados com ciclosporina e com uma dieta hipocalórica, e em 29,0% dos

doentes tratados simplesmente com ciclosporina. Demonstrou-se assim que uma alteração do estilo de vida, nomeadamente uma dieta hipocalórica, deve ser um suplemento aos métodos de tratamento farmacológicos tradicionais, principalmente em doentes com psoríase e obesidade. (48)

Quanto ao tempo necessário, em média, para este fármaco actuar, as “*European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris*”, sugerem que é após 4 semanas de tratamento que a melhoria clínica da psoríase com ciclosporina ocorre, sendo a resposta máxima observada em 8 a 16 semanas. Caso não se observem estes resultados, poderá ser aumentada a dose até ao máximo de 5 mg/kg/dia se os parâmetros laboratoriais forem satisfatórios. Se depois de 4 semanas adicionais a resposta for ainda assim insatisfatória a ciclosporina deve ser suspensa.(9)

Foi recentemente recomendado(25) acerca da administração de ciclosporina:

- deve iniciar-se com uma dose de 2,5 a 5 mg/kg/dia, preferencialmente 5 mg/kg/dia, para uma rápida acção e na ausência de co morbilidades (obesidade, idade avançada) (*nível de evidência A*);
- a dose inicial deve ser determinada de acordo com o peso ideal nos doentes obesos. (*nível de evidência B*)
- a eficácia deve ser avaliada aos 2 meses, e o fármaco pode ser suspenso imediatamente quando necessário. (*nível de evidência B*)
- podem seguir-se os seguintes esquemas terapêuticos:
 - administração intermitente de ciclosporina, em ciclos de 3-6 meses.
 - manutenção de tratamento contínuo, numa dose mínima eficaz. (*nível de evidência B*)
- é o tratamento de eleição em mulheres em idade fértil, na ausência de contracepção eficaz e em mulheres grávidas. (*nível de evidência D*)

Efeitos adversos e monitorização

O uso prolongado de ciclosporina está associado a nefrotoxicidade, infecções e tumores, sendo por isso mais recomendado em doentes que se encontrem com uma exacerbação da psoríase, e que necessitam de um tratamento de curto-prazo para controlo da doença.(38,49)

A ciclosporina causa aumento da constrição da arteríola aferente e eferente no rim (provocando uma redução na taxa de filtração glomerular), fenómeno que resulta de um aumento dos factores vasoconstritores (endotelina e tromboxano), e diminuição das substâncias vasodilatadoras (prostaciclina, prostaglandina E2 e NO). Associadamente existe um efeito de activação no sistema renina-angiotensina-aldosterona, quer pela activação directa do aparelho justaglomerular, quer indirectamente pela vasoconstrição arteriolar e pelo reduzido fluxo de plasma para o rim.(50) Estes mecanismos parecem explicar não só os efeitos agudos (e posteriormente crónicos) no rim, mas também um dos mais comuns – o aumento na pressão arterial.

Um estudo demonstrou existir efectivamente um aumento estatisticamente significativo nos níveis de pressão arterial, associados à ciclosporina. Este efeito parece estar relacionado com a dose, pelo que, doses mais reduzidas (1-4 mg/kg/dia) aumentam a pressão arterial em 5 mmHg (em média), e doses mais elevadas (> 10 mg/kg/dia) aumentam a pressão arterial em 11 mmHg (em média). Este efeito mostrou ser semelhante após uma dose única e após uma terapia crónica. O estudo concluiu assim que, o aumento da pressão arterial nestes doentes é clinicamente significativo, aumentando o risco de acidentes vasculares cerebrais, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca e outros efeitos cardiovasculares relacionados

com a elevação da pressão arterial. Os autores recomendam por isso a prescrição da dose mínima eficaz em todos os doentes tratados cronicamente com ciclosporina.(51)

Um estudo analisou um conjunto de 9 ensaios acerca do efeito no rim da ciclosporina, em doentes com psoríase.

Revelou-se a existência de fibrose intersticial ligeira a moderada em alguns doentes, após 1 ano de toma de ciclosporina. A fibrose intersticial era moderada a severa nos doentes com 3 a 4 anos de tratamento. A frequência de esclerose glomerular detectada em biópsias, era 12,5% em 3 anos e de 26% em 10 anos. A elevação dos níveis basais de creatinina sérica em 30% mostrou ser preditivo das alterações estruturais no rim. Para além disso, a severidade de nefrotoxicidade aguda recorrente, mostrou estar relacionada com alterações histológicas crónicas. O aumento nos níveis séricos de creatinina mostrou ser reversível, 1 mês, 3 meses e 10 anos depois de suspensa a terapêutica com ciclosporina. Apesar de tudo, quando analisada a taxa de filtração glomerular, esta demonstrou ter um decréscimo de 12,2% para 9,8% em 2 e 4 meses, respectivamente, após a suspensão da ciclosporina. Haverá danos estruturais quando os níveis de creatinina séricos não decrescem depois da suspensão do fármaco.(40)

O mesmo estudo contabilizou um total de 6 ensaios que identificaram uma subida significativa dos níveis de creatinina (superior a 30% dos valores de referência), em doentes tratados com ciclosporina. Esse aumento é mais expressivo (em mais de 50% dos doentes) quando o tratamento é prolongado por 2 anos.(40)

Um estudo tentou avaliar o risco de cancro que parece estar associado ao uso de ciclosporina. A revisão de 60 estudos e de mais de 1700 doentes, revelou a existência de 63 doentes (menos de 1%) com cancro cutâneo. Não foram encontrados doentes com cancro da pele em tratamentos contínuos por 6 meses ou em tratamentos intermitentes até 2 anos. Na maioria dos casos o tratamento com PUVA precedeu o uso de ciclosporina. No total, foram encontrados 14 estudos de caso nos quais se atribuíu o desenvolvimento de cancro cutâneo à

ciclosporina, mas na quase totalidade deles não foram respeitadas as guidelines que garantem a segurança da ciclosporina ou os doentes tinham factores de risco pré-existentes para o desenvolvimento de cancro. Não existe portanto uma evidência clara de que o risco de cancro cutâneo esteja aumentado nos doentes tratados com ciclosporina.(52)

Assim, foi recentemente recomendado(25) que o tratamento com ciclosporina:

- não deve exceder os 2 anos sem a opinião de um nefrologista, devido ao risco significativo de nefrotoxicidade. (*nível de evidência C*)
- a monitorização destes doentes deve ser mensal e requer:
 - medição da pressão arterial (*nível de evidência D*)
 - determinação da creatinina sérica e o cálculo da *clearance* da creatinina (*nível de evidência B*)
- um aumento superior a 30% nos níveis de creatina sérica requer uma redução na dose de ciclosporina. (*nível de evidência B*)

Acitretina

Os retinóides, quer orais quer tópicos, e nomeadamente o etretinato, a acitretina e a isotretinoína, têm sido usados no tratamento da psoríase desde há décadas.

O primeiro estudo com etretinato foi publicado em 1975 e o primeiro com acitretina foi publicado em 1984.(9) Ambos os fármacos foram aprovados para o tratamento da psoríase, ao contrário da isotretinoína que se provou ser menos eficaz que o etretinato no tratamento psoríase em placas.(53)

Comparando a acitretina e o etretinato, um estudo demonstrou uma redução de 70,5% do *score* PASI com o primeiro e 68,4% com o segundo. Neste estudo, os doentes tratados

com acitretina apresentaram mais efeitos adversos (nomeadamente alopecia e descamação das superfícies palmares e plantares). Estas diferenças parecem estar relacionadas com os níveis plasmáticos máximos, mais elevados no caso da acitretina. No entanto, a acitretina apresenta um tempo de semivida menor, sendo por isso bastante mais vantajosa no que respeita ao risco de teratogenicidade após a suspensão do tratamento.(54)

Assim, apenas a acitretina está aprovada na Europa, sendo usada desde 1988.(9)

Ao contrário da maioria dos fármacos com acção anti-psoriática, a acitretina parece funcionar através da promoção da diferenciação e maturação celulares. É também usada na prevenção de neoplasias cutâneas e de internos.(55) Devido ao facto de ter um modo de acção no sistema imune diferente dos outros tratamentos sistémicos, a acitretina pode ser o tratamento de eleição em doentes especificamente seleccionados: imunocomprometidos, doentes com predisposição a infecções, doentes com história de doses cumulativas elevadas de radiação UV ou outros doentes com risco elevado desenvolvimento de cancro.(56)

A acitretina está aprovada para o uso na psoríase severa que é resistente a outras formas de tratamento (tópico, fototerapia ou sistémico) e também na psoríase pustulosa palmoplantar. (57)

Modalidades terapêuticas

A acitretina é eficaz no tratamento da psoríase e de outras doenças hiperqueratóticas e inflamatórias, quer como monoterapia quer em combinação com outros agentes. Os regimes com doses mais baixas ou em combinações com outras terapias reduzem ou previnem os potenciais efeitos associados ao uso de acitretina.(58)

No que respeita ao uso de acitretina como monoterapia, um estudo comparou a eficácia de 3 doses fixas no tratamento da psoríase em placas severa em adultos. Após 12

semanas de terapia, a percentagem de redução no *scores* PASI foi de 54%, 76% e 54% no grupo de 25, 35 e 50 mg/dia de acitretina, respectivamente. Um *score* PASI 75 foi atingido em 47%, 69% e 53% dos doentes em cada grupo (25, 35 e 50 mg/dia de acitretina, respectivamente). As reacções adversas observadas foram mucocutâneas de severidade moderada a severa, e foram dependentes da dose. Assim, a dose de 35 mg/dia de acitretina demonstrou ser a mais eficaz, tendo um perfil de segurança melhor que a dose de 50 mg /dia.(59)

Um estudo que comparou três ensaios mostrou que os efeitos adversos comuns foram duas a três vezes mais frequentes em doentes sob 50 mg/dia de acitretina, comparativamente com doentes sob 25 mg/dia. Nos doentes tratados com 25 mg/dia, as alterações nas enzimas hepáticas e no perfil lipídico foram mínimos quando comparados com as doses mais elevadas. Os autores defendem o uso de doses baixas, sendo que a as doses elevadas têm a limitação de produzir mais efeitos adversos.(60)

O resultado de uma recente revisão sistemática sugeriu que a dose inicial de acitretina não deve exceder os 25 mg/dia, seguida de uma escalada da dose, progressiva, por patamares, de forma a limitar a incidência e a severidade das reacções adversas. A conclusão do mesmo estudo avança que a dose óptima de acitretina deve situar-se entre os 25 e 50 mg/dia, estando as doses mais elevadas associadas a efeitos adversos que poderão estar na base do abandono da terapêutica.(61)

Quanto à terapêutica combinada, um estudo analisou 7 ensaios randomizados comparando a eficácia da fototerapia com PUVA com um placebo e com retinóides (rePUVA). A combinação com retinóides mostrou conseguir uma ‘*clearance*’ da doença mais rapidamente que com o placebo apenas e que com o retinóide em monoterapia. Não existiu diferença significativa quanto à eficácia, entre o etretinato e a acitretina.(12)

Quanto à combinação de acitretina com fototerapia UVB, esta tem mostrado também ser bastante eficaz. Num estudo, a combinação de uma baixa dose de acitretina (25 mg/dia) e NB-UV, resultou numa marcada melhoria dos doentes. O número de irradiações, as doses finais e as doses cumulativas de NB-UVB foram menores. A combinação foi bem tolerada e associada a efeitos adversos típicos dos retinóides e da NB-UVB, permitindo concluir que a combinação de acitretina e NB-UVB tem mais vantagens terapêuticas que a fototerapia isolada no tratamento da psoríase em placas.(62)

Quando comparado o uso da combinação acitretina-PUVA e da combinação acitretina-NB-UVB, estes parecem ser igualmente eficazes.(12) Um ensaio clínico randomizado comparou as duas associações verificando-se que, dos doentes tratados com acitretina e NB-UVB (TL-01), 55,6% obtiveram uma *clearance* da psoríase, e dos tratados com acitretina-PUVA, 63,3% atingiram esse resultado. Todos estes doentes permaneceram sem lesões por 3 meses após acabados os tratamentos. Foram reportados apenas efeitos adversos mucocutâneos, como secura oral e labial. Pode realmente afirmar-se que a combinação acitretina-UVB é um tratamento eficaz e bem tolerado para psoríase em placas severa, e com um efeito terapêutico igual ao da acitretina com PUVA.(63)

Tendo em conta a acção preventiva da carcinogénese da acitretina e o potencial cancerígeno associado à fototerapia com PUVA, parecem existir vantagens adicionais da combinação.(57) Este facto foi testado num estudo de coorte que tentou analisar se os retinóides reduzem o risco de cancro da pele nos doentes com psoríase expostos a PUVA. Mostrou-se que a incidência de carcinoma de células escamosas é diminuído pelo uso de retinóides orais, embora este não tenha alterado a incidência de carcinoma de células basais.(64) Este resultado poderá estar igualmente presente na associação de acitretina com NB-UVB, já que esta radiação está normalmente associada a um risco carcinogénico inferior ao da PUVA.(57)

É também conhecida a eficácia da combinação da acitretina com análogos da vitamina D.

Um estudo comparou o uso de acitretina em monoterapia e acitretina com calcitriol oral, evidenciando uma redução no *score* PASI significativamente mais rápida nos doentes tratados com a combinação. Não houve diferença entre os dois grupos no respeitante aos efeitos adversos, sendo que a maioria destes efeitos (xerose, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) foram atribuídos à acitretina. Em 10% dos doentes foi detectada hipercalcúria assintomática, que foi atribuída ao uso de calcitriol, pelo que deverá ser considerado o risco de cálculo ou de alteração da função renal nos casos de terapia de longa duração. Os autores atribuem a esta combinação benefícios acrescidos para os doentes que se encontram sob risco de desenvolver osteopenia devido ao uso de acitretina. Avançam ainda a possibilidade de, quer a acitretina quer o calcitriol, poderem reduzir o risco de desenvolvimento de tumores cutâneos em doentes tratados com altas doses de fototerapia.(65)

A combinação de acitretina com um derivado da vitamina D – calcipotriol – foi também comparada com o tratamento com o retinóide em monoterapia. Após 12 semanas de tratamento 40% dos doentes alcançaram uma remissão completa no grupo tratado com calcipotriol + acitretina, e 15% dos doentes no grupo tratado com monoterapia de acitretina. Após 52 semanas 60% dos doentes no grupo com calcipotriol + acitretina e 40% nos doentes no grupo com acitretina em monoterapia, conseguiram a remissão completa. A duração do tratamento e a dose total de retinóide, necessários para atingir os resultados desejados, foram ligeiramente inferiores no grupo com a combinação do calcipotriol e acitretina, apesar de estatisticamente pouco significativos. À excepção da elevação das enzimas hepáticas (que afectou mais os doentes no grupo da monoterapia com acitretina), os efeitos adversos não foram significativamente diferentes. Estes resultados mostram que o calcipotriol potenciará o benefício clínico da acitretina sistémica.(66)

Foram recomendadas(25) recentemente as seguintes modalidades terapêuticas para o uso da acitretina:

- a dose inicial deve situar-se entre os 10 e 25 mg/dia (*nível de evidência B*)
- a dose deve ser aumentada gradualmente a cada 2 semanas até que haja o aparecimento de xerose ou de queilite (dose óptima: 0,3-05 mg/kg/dia) (*nível de evidência D*)
- dependendo do contexto clínico, a combinação com fármacos tópicos (como os análogos da vitamina D) ou com fototerapia, devem ser considerados (*nível de evidência A*)

Efeitos adversos e monitorização

O uso da acitretina está limitado pelo seu potencial teratogénico e por outros efeitos adversos, como os efeitos mucocutâneos, ósseos e a hepatotoxicidade.(57,58)

Quanto à teratogenicidade, estão descritos casos de dismorfias craniofaciais (como elevação do palato e anoftalmia), anormalidades das extremidades (como sindactilia e ausência das falanges terminais), malformações da anca, meningoencefalocelo e sinostose múltipla.(57) Este facto deve motivar medidas rigorosas de prevenção da gravidez, durante e após a administração da acitretina.(67) Segundo um estudo, não existem dados que apontem para existência de riscos de segurança reprodutiva devido a pais tratados com acitretina.(68)

O efeito mucocutâneo mais frequente é a secura labial. As membranas mucosas e do epitélio de transição tornam-se secos ou apresentam lesões inflamatórias, podendo ocorrer fenómenos de epistaxe e renite, distúrbios oculares (como fotofobia, xeroftalmia ou conjuntivite), queilite, boca seca ou sede. Fenómenos de alopecia ocorrem em 75% dos doentes. Nas primeiras 4 semanas de tratamento, pode observar-se um agravamento da

psoríase.(57) Estas reacções são normalmente dependentes dose, devendo motivar uma redução da mesma nalguns doentes.(67)

A elevação das enzimas hepáticas, pode ocorrer em cerca de 15% dos doentes, sendo transitória e, habitualmente, reversível.(69)

Um estudo tentou avaliar a relação do uso de acitretina com eventuais efeitos na função hepática, recorrendo para isso à biópsia. Os 128 doentes fizeram 4 ciclos de 6 meses de acitretina (em doses de 25 a 75 mg/dia). Foram realizadas 2 biópsias hepáticas: uma antes deste tratamento, e outra no final. Comparando a biópsia obtida antes do tratamento e a biópsia obtida depois do tratamento, houve uma melhoria em 24% dos casos, um agravamento (ligeiro) em 17% dos casos, mantendo-se inalterada em 59% dos casos. Não houve relação entre as alterações das provas hepáticas ou a dose cumulativa de acitretina e as alterações da biópsia, sugerindo que a acitretina não provoca hepatotoxicidade comprovada em biópsia, e que este exame não terá indicação para ser realizado periodicamente no tratamento com este retinóide.(70)

Os efeitos da acitretina no esqueleto não estão ainda bem documentados. Um estudo que avaliou 7 ensaios observacionais, não encontrou nenhuma associação entre a presença de anormalidades ósseas e a dose diária, a dose cumulativa, e a duração do tratamento com acitretina.(61)

Um estudo analisou os achados radiológicos de um doente em tratamento de longo prazo com baixa dose de acitretina e etretinato, e reviu a literatura acerca da evidência radiológica de alterações radiológicas durante o tratamento com retinóides. O estudo de caso não mostrou alterações radiológicas significativas, após 9 anos de tratamento e, a revisão, mostrou existir conflito de dados acerca deste assunto, o que não permite afirmar a existência de uma relação clara entre alterações radiológicas do esqueleto e o uso a longo prazo de baixas doses de acitretina ou etretinato.(71)

Um outro estudo tentou determinar o risco de fractura associado ao tratamento com análogos sistémicos da vitamina A (isotretinoína e acitretina). Os resultados não mostraram qualquer relação entre o risco de fractura e as doses e duração maior do tratamento com análogos da vitamina A. O mesmo foi observado quer para ambos os retinóides combinados quer analisando a isotretinoína e a acitretina separadamente. Estes dados não permitem associar o risco de fractura com o tratamento com retinóides orais.(72)

Têm sido sugeridas avaliações radiológicas regulares nos doentes tratados com acitretina, no entanto a evidência actual não apoia esta prática, que expõe os doentes a radiação desnecessária. (57)

Assim, foi recentemente recomendado(25) que:

- na ausência de toxicidade óssea demonstrada, a monitorização com raio-X não está recomendada nos doentes adultos tratados com acitretina (*nível de evidência B*)

Combinações

Os fármacos sistémicos, usados nas formas moderadas a graves de psoríase, são geralmente usados em monoterapia. Em pacientes refractários às terapêuticas e dosagens convencionais, dados de vários estudos mostram que terapias combinadas poderão ter maior eficácia, maior tolerabilidade e, por vezes, menos efeitos adversos que doses mais elevadas destes fármacos administrados isoladamente.(73) A exequibilidade destas combinações deve ser considerada tendo em conta os mecanismos de acção e o perfil de efeitos adversos dos diferentes medicamentos, pelo que algumas combinações são à partida menos recomendadas, nomeadamente a combinação de retinóides com ciclosporina pelo incremento expectável do risco de dislipidémia, pelo que, após análise da literatura, esta combinação é desaconselhada.

No que diz respeito ao o uso do metotrexato e da ciclosporina em combinação, apesar das *guidelines* inicialmente se mostrarem contra, alguns estudos têm mostrado o seu sucesso. (12,74)

Um estudo descreveu a eficácia do tratamento com metotrexato e ciclosporina combinados, em 19 doentes com psoríase severa, de difícil controlo (15 dos quais com atingimento articular). A maioria dos doentes tinha recebido previamente dois ou mais tratamentos sistémicos. Antes do início desta terapêutica, 9 doentes estavam a tomar metotrexato e 10 doentes estavam a tomar ciclosporina, nas doses máximas toleradas. Durante o tratamento, a dose média utilizada de ciclosporina foi de $2,6 \pm 0,9$ mg/kg/dia e a de metotrexato foi de $13,9 \pm 4,4$ mg/semana. A duração do tratamento teve uma distribuição bimodal: 7 doentes tiveram um tratamento de curto prazo (média de $18,9 \pm 15,7$ semanas) e 12 doentes tiveram tratamento de longo prazo (média de $193,2 \pm 160,6$ semanas). Os doentes que fizeram tratamento de curto prazo não desenvolveram qualquer evidência de toxicidade por nenhum dos fármacos. Dos doentes sob tratamento de longo-prazo, 3 desenvolveram um ligeiro compromisso da função renal que regrediu após redução da dose de ciclosporina, e 3 (os quais tinham sido tratados previamente com ciclosporina a longo prazo, em monoterapia) tiveram compromisso da função renal que melhorou, mas não normalizou, após a redução da dose de ciclosporina. Os autores concluem que, em todos os casos, a combinação de metotrexato com ciclosporina no tratamento da psoríase, resultou num bom controlo dos problemas cutâneos e articulares, sendo usadas doses mais baixas de cada agente comparativamente à monoterapia.(74) Outro estudo prospectivo analisou a eficácia e os efeitos adversos do metotrexato combinado com ciclosporina no tratamento de doentes com psoríase severa. Neste estudo, 20 doentes – 10 homens e 10 mulheres, com média de idades de 44 anos - foram tratados com metotrexato (10 mg, uma vez por semana, via intramuscular) e com ciclosporina (3,5 mg/kg/dia, divididas em duas doses iguais, via oral). Os resultados

foram avaliados da seguinte forma: avaliações do PASI no início do tratamento (PASI₁), depois da suspensão de um dos fármacos (PASI₂) e no final do tratamento (PASI₃); qualificação da resposta clínica em ‘excelente’, ‘boa’ ou ‘pobre’ (de acordo com o exame físico); e monitorização dos efeitos adversos. Todos os doentes tinham recebido um ou mais tratamentos sistémicos, antes do início do estudo. A duração média do tratamento com metotrexato e com ciclosporina foi de 12,5 semanas (mínimo de 4 e máximo de 55) e de 14,0 semanas (mínimo de 4 e máximo de 80), respectivamente; a duração média do tratamento com estes fármacos em associação foi de 9,5 semanas (mínimo de 4 e máximo de 50). Os critérios para suspender o metotrexato foram valores de aminotransferase sérica duas vezes superiores ao limite máximo, contagem de leucócitos inferior a 3000/mm³ ou contagem de plaquetas inferior a 100 000/mm³; a ciclosporina foi reduzida em 0,5 mg/kg cada 2 semanas quando os valores de creatinina sérica aumentaram 30% ou mais (relativamente ao valor inicial) ou nos casos em que os doentes atingiram remissão. A mediana do decréscimo no *score* PASI foi de 77,4% (51,2-90,2) e 75,9% (10,1-100) para o PASI₂ e PASI₃, respectivamente. A resposta clínica foi registada como ‘boa’ ou ‘excelente’ em todos os casos (excepto 3 que não responderam à terapêutica instituída, e 1 cuja resposta foi classificada como ‘pobre’). Quanto aos efeitos adversos, 14 dos doentes mostraram algum tipo de distúrbio, sendo mais comuns os sintomas gastrointestinais e as alterações da função hepática e renal, os quais motivaram o abandono da terapêutica apenas num caso. Os autores concluem que a combinação de ciclosporina e metotrexato: induz um controlo rápido da actividade da doença em casos agudos e severos de psoríase, actua mais rapidamente que cada agente isoladamente e é eficaz e segura no tratamento de curto prazo da psoríase. (75)

Outra possível combinação também avançada por alguns estudos, é de metotrexato com acitretina.(12) Um estudo analisou os dados de 18 doentes tratados com metotrexato e acitretina concomitantemente. Os doentes foram tratados inicialmente com 25 mg de

acitretina (diariamente ou em dias alternados) e 7,5 a 25 mg de metotrexato (por semana). Estas doses foram ajustadas de acordo com a resposta do doente, os efeitos adversos e os valores laboratoriais. Todos os doentes foram submetidos a uma avaliação clínica e laboratorial antes do início do estudo e a cada 4 a 12 semanas durante o estudo. A duração média do tratamento foi de 9 meses. Dois doentes abandonaram o estudo por recusar abstinência alcoólica, sete por ausência de resposta à terapêutica, dois por remissão completa da doença e um por queixas de alopecia. Seis doentes encontravam-se à data da publicação no decorrer do estudo. Os resultados não mostraram existir aumento do risco de hepatite ou toxicidade hepática com esta combinação. Os autores afirmam que não existe uma contra-indicação absoluta ao uso concomitante de acitretina e fármacos com potencial efeito hepatotóxico (como o metotrexato), sendo importante a monitorização periódica dos marcadores de função hepática. Concluem ainda que a combinação de acitretina com metotrexato deve ser considerada em doentes refractários à monoterapia, sendo bem tolerada e eficaz.(76) Outro estudo, que reviu os dados existentes acerca do uso concomitante de metotrexato e acitretina, não encontrou evidência acerca do aumento do risco de hepatotoxicidade associada ao uso combinado destes fármacos. Este estudo afirma que existe apenas uma associação teórica acerca do perigo desta combinação, com base na possibilidade de a acitretina ser reversivelmente metabolizada a etretinato, e existirem descritos casos de risco aumentado de hepatite após a associação de metotrexato e etretinato. Os autores referem que apesar de existirem dados que apontam para o possível risco hepatotóxico associado ao uso concomitante de retinóides e metotrexato, este pode ser considerado quando acompanhado de uma monitorização apertada da função hepática. Contudo, concluem que não existe evidência deste risco aumentado de hepatotoxicidade com a combinação de acitretina com metotrexato, pelo que a sua contra-indicação deve desencorajada.(77)

Conclusões

Após a revisão feita, é possível estabelecer algumas conclusões acerca do uso do metotrexato, da ciclosporina e da acitretina para o tratamento da psoríase.

Quanto ao metotrexato é actualmente recomendado o uso de doses iniciais entre 5 e 10 mg/semana, que devem depois ser progressivamente aumentadas adaptando-se ao perfil clínico do doente e não devendo exceder os 15-25 mg/semana. A suplementação com ácido fólico (5 mg/dia, durante 1 a 3 dias, 48h depois da dose de metotrexato) e a monitorização da hepatotoxicidade com recurso ao doseamento do PIIINP ou aos métodos Fibroscan[®] e Fibrotest[®], são medidas indispensáveis na obtenção de um bom perfil de segurança com o metotrexato.

Relativamente ao uso da ciclosporina, defende-se actualmente que se inicie o tratamento com uma dose de 5 mg/kg/dia sempre que possível, e se cumpra um tratamento contínuo (com a dose mínima eficaz) ou intermitente (com ciclos de 3 a 6 meses) até aos 2 anos de duração (sendo que tratamentos de duração superior só devem ser feitos após opinião de um nefrologista). A eficácia deve ser avaliada aos 2 meses (parando-se o tratamento abruptamente se assim se justificar), e a monitorização deve ser mensal, com medição da tensão arterial e da creatinina sérica.

Actualmente, a acitretina está recomendada em doses iniciais entre 10 e 25 mg/dia que deve ser aumentada progressivamente, situando-se a dose ideal entre 0,3 e 0,5 mg/kg/dia. O uso combinado com análogos da vitamina D ou com fototerapia aumentam a sua eficácia e são muitas vezes indicados. A monitorização da toxicidade óssea com recurso a radiografia, não está recomendada como rotina nestes doentes.

O tratamento com combinações de fármacos, nomeadamente do metotrexato com a ciclosporina e do metotrexato com a acitretina, parece ser , à luz de alguns estudos, uma

opção a considerar em doentes refractários à monoterapia. A associação de metotrexato com ciclosporina é particularmente apontada como bem tolerada, segura e eficaz.

Apesar de haver algum consenso, estes dados carecem de confirmação por ensaios clínicos aleatorizados, duplamente cegos, comparativos quer com placebo quer com os novos tratamentos biológicos, pelo que se pode afirmar que não existem *guidelines* actualizadas, abrangentes, no que diz respeito ao tratamento sistémico da psoríase. Nos últimos anos poucos estudos existem neste sentido e, como tal, apesar do recente avanço de novos tratamentos sistémicos (biológicos), é nossa opinião que muito poderia ainda ser estudado no sentido da optimização do tratamento sistémico clássico da psoríase, quer no que diz respeito à melhoria da respectiva segurança quer explorando a eficácia, segurança e vantagens da combinação destes fármacos entre si e com os actuais e emergentes biológicos.

Referências

1. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis--recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005 Jul;53(1 Suppl 1):S94–100.
2. Schon M, Boehlen W. Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353:848–50.
3. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer a B, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999 Sep;41(3 Pt 1):401–7.
4. Altomare GF, Altomare A, Pigatto PD. Traditional systemic treatment of psoriasis. *The Journal of rheumatology. Supplement*. 2009 Aug;83:46–8.
5. Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annual review of pathology*. 2012 Jan;7:385–422.
6. Huerta C R, Rodriguez L. Incidence and Risk Factors for Psoriasis in the General Population. *Arch Dermatology*. 2007;143:1559–65.
7. Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of Early-Stage Psoriasis With Smoking and Male Alcohol Consumption. 1999;135.
8. R. Setty A, Curhan G, K. Choi H. Smoking and the Risk of Psoriasis in Women - Nurses' Health Study II. *Am J Med*. 2007;120(11):953–9.
9. Pathirana D, Ormerod a D, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European*

- Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2009 Oct;23 Suppl 2(october):1–70.
10. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, Gourraud P-A, Aractingi S, Bagot M, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2010;24:10–6.
 11. Murphy G, Reich K. In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2011 Jun;25 Suppl 4(Table 1):3–8.
 12. Jensen P, Skov L, Zachariae C. Systemic combination treatment for psoriasis: a review. *Acta dermato-venereologica*. 2010 Jul;90(4):341–9.
 13. Hendriks AGM, Keijsers RRMC, de Jong EMGJ, Seyger MMB, van de Kerkhof PCM. Combinations of classical time-honoured topicals in plaque psoriasis: a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2012;1468–3083.
 14. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Efficacy of Psoralen UV-A therapy vs. Narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2012;26:11–21.
 15. Rustin MHA. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2012;167:3–11.

16. Leman J, Burden AD. Sequential use of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2012;167:12–20.
17. Bansback N, Sizto S, Sun H, Feldman S, Willian MK, Anis A. Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2009 Jan;219(3):209–18.
18. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *Journal of the American Academy of Dermatology*. American Academy of Dermatology, Inc.; 2009 May;60(5):824–37.
19. Naldi L, Saunes M. Methotrexate, a drug for the years to come. *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2011;165(2):230–1.
20. Flytström I, Stenberg B, Svensson Å, Bergbrant I-M. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2008;158(1):116–21.
21. Dogra S, Krishna V, Kanwar AJ. Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. *Clinical and Experimental Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2012;729–34.
22. Radmanesh M, Rafiei B, Moosavi Z-B, Sina N. Weekly vs. daily administration of oral methotrexate (MTX) for generalized plaque psoriasis: a randomized controlled clinical

- trial. *International Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2011;50(10):1291–3.
23. Mainman H, McClaren E, Heycock C, Saravanan V, Hamilton J, Kelly C. When should we use parenteral methotrexate. *Clin Rheumatol*. 2010;29(10):1093–8.
 24. Braun J. Optimal administration and dosage of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl):S46–51.
 25. Paul C, Gallini A, Maza A, Montaudié H, Sbidian E, Aractingi S, et al. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011 May;25 Suppl 2:2–11.
 26. Saurat J-H, Langley RG, Reich K, Unnebrink K, Sasso EH, Kampman W. Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: subanalysis of the CHAMPION study. *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2011;165(2):399–406.
 27. Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005 Oct;53(4):652–9.
 28. Casserly C, Stange K, Chren M. Severe megaloblastic anemia in a patient receiving low-dose methotrexate for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(3):477–80.
 29. Chládek J, Simková M, Vanecková J, Hroch M, Chládková J, Martínková J, et al. The effect of folic acid supplementation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate during the remission-induction period of treatment for moderate-to-

- severe plaque psoriasis. *European journal of clinical pharmacology*. 2008 Apr;64(4):347–55.
30. Barker J, Horn EJ, Lebwohl M, Warren RB, Nast A, Rosenberg W, et al. Assessment and management of methotrexate hepatotoxicity in psoriasis patients: report from a consensus conference to evaluate current practice and identify key questions toward optimizing methotrexate use in the clinic. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2011;25(7):758–64.
 31. Chalmers RJG, Kirby B, Smith A, Burrows P, Little R, Horan M, et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *British Journal of Dermatology*. Blackwell Science Ltd; 2005;152(3):444–50.
 32. Maurice P, Maddox A, Green C, Tatnal I F, Schofield J, Stott D. Monitoring patients on methotrexate: hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type III procollagen. *British Journal of Dermatology*. 2005;152(3):451–8.
 33. Montaudié H, Sbidian E, Paul C, Maza A, Gallini A, Aractingi S, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011 May;25 Suppl 2(January):12–8.
 34. Boursier J, Konate A, Guilluy M, Gorea G, Sawadogo A, Quemener E, et al. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(7):693–701.

35. Bray a PJJ, Barnova I, Przemioslo R, Kennedy CTC. Liver fibrosis screening for patients with psoriasis taking methotrexate: a cross-sectional study comparing transient elastography and liver biopsy. *The British journal of dermatology*. 2012 May;166(5):1125–7.
36. Stevenson M, Lloyd-Jones M, Morgan MY, Wong R. Non-invasive diagnostic assessment tools for the detection of liver fibrosis in patients with suspected alcohol-related liver disease: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2012 Jan;16(4):1–174.
37. Berends M, Snoek J, de Jong E, Van Krieken J, de Knegt R, van Oijen M, et al. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver Int*. 2007;27(5):639–45.
38. Shintani Y, Kaneko N, Furuhashi T, Saito C, Morita A. Safety and efficacy of a fixed-dose cyclosporin microemulsion (100 mg) for the treatment of psoriasis. *Journal of Dermatology*. 2011;38:966–72.
39. Thaçi D, Bräutigam M, Kaufmann R, Weidinger G, Paul C, Christophers E. Body-weight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. *Dermatology*. 2002;205(4):283–8.
40. Maza A, Montaudié H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011 May;25 Suppl 2:19–27.

41. Okubo Y, Natsume S, Usui K, Amaya M, Tsuboi R. Low-dose, short-term ciclosporin (Neoral®) therapy is effective in improving patients' quality of life as assessed by Skindex-16 and GHQ-28 in mild to severe psoriasis patients. *Journal of Dermatology*. 2011;38:465–72.
42. García-Bustínduy M, Escoda M, Guimerá FJ, Sáez M, Dorta S, Fagundo E, et al. Safety of long-term treatment with cyclosporin A in resistant chronic plaque psoriasis: a retrospective case series. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd.; 2004;18(2):169–72.
43. Ohtsuki M, Nakagawa H, Sugai J, Ozawa A, Ohkido M, Nakayama J, et al. Long-term continuous versus intermittent cyclosporin: therapy for psoriasis. *J Dermatol*. 2003;30(4):290–8.
44. Chaidemenos GC, Mourellou O, Avgoustinaki N, Papakonstantinou M, Karakatsanis G, Katsambas A. Intermittent vs. continuous 1-year cyclosporin use in chronic plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2007;21(9):1203–8.
45. Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, Papp K a, Vanaclocha F, Dauden E, et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001 Apr;44(4):643–51.
46. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. The PISCES Study Group. *British Journal of Dermatology*. 1999;141:283–91.

47. Hashizume H, Ito T, Yagi H, Takigawa M, Kageyama H, Furukawa F, et al. Efficacy and safety of preprandial versus postprandial administration of low-dose cyclosporin microemulsion (Neoral) in patients with psoriasis vulgaris. *The Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Asia; 2007;34(7):430–4.
48. Gisondi P, Giglio MD, Francesco VD, Zamboni M, Girolomoni G. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized , controlled , investigator-blinded. *Am J Clin Nutr*. 2008;(3):1242–7.
49. Staidle J, Dabade T, Feldman S. A pharmacoeconomic analysis of severe psoriasis therapy: a review of treatment choices and cost efficiency. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;(13):2041–54.
50. Tedesco D, Haragsim L. Cyclosporine: a review. *Journal of transplantation*. 2012 Jan;2012:230386.
51. Robert N, Wong G, Wright J. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD0078.
52. Muellenhoff M, Koo J. Cyclosporine and skin cancer: an international dermatologic perspective over 25 years of experience. A comprehensive review and pursuit to define safe use of cyclosporine in dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(4):290–304.
53. Moy RL, Lowe NJ, KTP. Isotretinoin vs etretinate therapy in generalized pustular and chronic psoriasis. *Archives of Dermatology*. 1985 Oct 1;121(10):1297–301.

54. Bjerke J, Geiger J. Acitretin versus etretinate in severe psoriasis. A double-blind randomized Nordic multicenter study in 168 patients. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 1989;146:206–7.
55. Khera P, Koo J. A review of the chemopreventive and chemotherapeutic effects of topical and oral retinoids for both cutaneous and internal neoplasms. 2005;4(4):432–46.
56. Booij MT, Van de Kerkhof PCM. Acitretin revisited in the era of biologics. *Journal of Dermatological Treatment*. 2011;22:86–9.
57. Ormerod a D, Campalani E, Goodfield MJD. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *The British journal of dermatology*. 2010 May;162(5):952–63.
58. Dunn L, Gaar L, Yentzer B, O’Neill J, Feldman S. Acitretin in dermatology: a review. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(7):772–82.
59. Dogra S, Jain A, Kanwar AJ. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2012;DOI: 10.1111/j.1468–3083.2012.04644.x.
60. Pearce DJ Ziel KK, Murad EJ, Rowell R, Feldman SR KS. Low-dose acitretin is associated with fewer adverse events than high-dose acitretin in the treatment of psoriasis. *Archives of Dermatology*. 2006 Aug 1;142(8):1000–4.
61. Sbidian E, Maza A, Montaudié H, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, et al. Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review.

- Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2011 May;25 Suppl 2:28–33.
62. Kampitak T, Asawanonda P. The efficacy of combination treatment with narrowband UVB (TL-01) and acitretin vs narrowband UVB alone in plaque-type psoriasis: a retrospective study. *J Med Assoc Thai.* 2006;89 Suppl 3:S20–4.
 63. Ozdemir M, Engin B, Baysal I, Mevlitoğlu I. A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta dermato-venereologica.* 2008 Jan;88(6):589–93.
 64. Nijsten TEC, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* Mosby; 2003 Oct 1;49(4):644–50.
 65. Ezquerro GM, Regaña MS, Millet PU. Combination of acitretin and oral calcitriol for treatment of plaque-type psoriasis. *Acta dermato-venereologica.* 2007 Jan;87(5):449–50.
 66. Rim JH, Park JY, Choe YB, Youn JI. The Efficacy of Calcipotriol + Acitretin Combination Therapy for Psoriasis: Comparison with Acitretin Monotherapy. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2003;4(7):507–10.
 67. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: An overview of adverse effects. *Journal of the American Academy of Dermatology.* Mosby; 1999 Sep 1;41(3):S7–S12.
 68. Geiger J, Walker M. Is There a Reproductive Safety Risk in Male Patients Treated with Acitretin (Neotigason®/Soriatane®)? *Dermatology.* 2002;205(2):105–7.

69. Van De Kerkhof PCM. Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatologic Therapy*. Blackwell Publishing Inc; 2006;19(5):252–63.
70. Roenigk HH, Callen JP, Guzzo CA, Katz HI, Lowe N, Madison K, et al. Effects of acitretin on the liver. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby; 1999. p. 584–8.
71. Halverstam C, Zeichner J, Lebwohl M. Lack of significant skeletal changes after long-term, low-dose retinoid therapy: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg*. 2006;10(6):291–9.
72. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. High-dose treatment with vitamin A analogues and risk of fractures. *Archives of dermatology*. 2010 May;146(5):478–82.
73. Bailey EE, Ference EH, Alikhan A, Hession MT AA. Combination treatments for psoriasis: a systemic review and meta-analysis. *Arch Dermatol*. 2012;148:511–22.
74. Clark, Kirby, Morris, Davison, Zaki, Emerson, et al. Combination treatment with methotrexate and cyclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *British Journal of Dermatology*. Blackwell Science Ltd; 1999;141(2):279–82.
75. Ayden F, Canturk T, Senturk N, Turanli AI. Methotrexate and ciclosporine combination for the treatment of severe psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2006;31:520–4.
76. Lowenthal KE, Horn PJ, Kalb RE. Concurrent use of methotrexate and acitretin revisited. *The Journal of dermatological treatment*. 2008 Jan;19(1):22–6.

77. Searles AD, Lee AD, Feldman SR. Is concomitant use of methotrexate and oral retinoids dangerous? A review of the data regarding this combination. *Journal of the American Academy of Dermatology*. American Academy of Dermatology, Inc.; 2011 Apr;64(4):791–3.