



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Vanda Daniela Fernandes Abreu

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Psoríase e novas abordagens terapêuticas” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Patrícia Vieira, da Dra. Susana Carvalho e da Professora Doutora Eugénia Pina, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Vanda Daniela Fernandes Abreu

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Psoríase e novas abordagens terapêuticas” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Patrícia Vieira, da Dra. Susana Carvalho e da Professora Doutora Eugénia Pina, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2019

Eu, Vanda Daniela Fernandes Abreu, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012121257, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Psoríase a novas abordagens terapêuticas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 6 de Setembro de 2019

Vanda Daniela Fernandes Abreu

(Vanda Daniela Fernandes Abreu)

AGRADECIMENTOS

Ao longo de toda esta caminhada tive a oportunidade de poder contar com o apoio de diversas pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para mais uma etapa do meu percurso académico. Sem o contributo daqueles a que agora me refiro, nada disto teria sido possível. A todos o meu sincero agradecimento.

À minha família, quero agradecer pela força que me deram e pelo apoio incondicional. Sem ela não teria chegado até aqui.

Ao Cabido, por ter acreditado sempre em mim, principalmente quando eu própria não acreditava. Por todo o apoio e disponibilidade para me acompanhar em muitas viagens a Coimbra ao longo de todos estes anos.

Às minhas amigas de outras caminhadas académicas que, mesmo longe, estiveram sempre presentes.

Aos meus colegas de trabalho pelas vezes que trocaram os horários comigo ou pelas vezes que me possibilitaram sair mais cedo ou chegar mais tarde para ir a Coimbra fazer exames, pelas dicas e apontamentos que me disponibilizaram.

À Dra. Patrícia Vieira, à Dra. Susana Carvalho e restante equipa da Farmácia Fonte da Moura e dos Serviços Farmacêuticos do CHTV pela simpatia com que me receberam, pelos conhecimentos transmitidos e pelo crescimento profissional que me proporcionaram.

À Professora Doutora Eugénia Pina pela orientação na elaboração desta monografia.

ÍNDICE GERAL

Parte I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....	1
Abreviaturas.....	2
1. Introdução.....	3
2. Apresentação e caracterização do local de estágio.....	3
2.1 Localização, contexto social e horário de funcionamento.....	4
2.2 Recursos humanos.....	4
2.3 Serviços.....	5
3. Análise SWOT.....	5
3.1 Pontos fortes.....	5
3.1.1 Equipa Técnica.....	5
3.1.2 Campanhas de Marketing.....	6
3.1.3 Serviços não farmacêuticos.....	6
3.1.4 Parcerias com instituições.....	7
3.1.5 Dermocosmética.....	7
3.1.6 Grupos de compras centralizadas.....	8
3.2 Pontos fracos.....	8
3.2.1 Medicamentos manipulados.....	8
3.2.2 Medicamentos e produtos farmacêuticos homeopáticos.....	9
3.2.3 Produtos e medicamentos de uso veterinário.....	9
3.3 Oportunidades.....	10
3.3.1 MNSRM de dispensa exclusiva em farmácia.....	10
3.3.2 Experiência profissional.....	11
3.4 Ameaças.....	11
3.4.1 Alteração nos preços dos medicamentos.....	11
3.4.2 Medicamentos esgotados.....	11
3.4.3 Variabilidade de medicamentos para o mesmo princípio ativo.....	12
3.4.4 Concorrência dos espaços de saúde de MNSRM.....	13
4. Conclusão.....	13
5. Referências Bibliográficas.....	14
Parte II: Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar.....	15
Abreviaturas.....	16
1. Introdução.....	17
2. Apresentação e caracterização do local de estágio.....	17

3. Análise SWOT	18
3.1 Pontos fortes.....	18
3.1.1 Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento	18
3.1.2 Contacto com o doente em Farmácia de Ambulatório	19
3.1.3 Farmacotecnia.....	20
3.1.4 Unidade Centralizada de Produção de Citotóxicos (UCPC)	21
3.1.5 Comissões Técnicas e Ensaio Clínicos	22
3.1.6 Formação contínua	23
3.2 Pontos fracos.....	23
3.2.1 Pouco contacto com o doente institucionalizado	23
3.2.2 Estágio maioritariamente observacional	24
3.3 Oportunidades	24
3.3.1 Formação académica anterior e integração na equipa	24
3.3.2 Contacto com medicamentos de uso hospitalar	24
3.3.3 Observação do procedimento médico de quimioembolização	25
3.3.4 Novos desafios	25
3.4 Ameaças.....	26
3.4.1 Falta de valências nos SF de um Centro-Hospitalar.....	26
3.4.2 Recursos financeiros limitados.....	26
3.4.3 Áreas de atuação do farmacêutico em falta no plano curricular do MICEF..	27
4. Conclusão	28
5. Referências Bibliográficas.....	29
Parte III: Psoríase e novas abordagens terapêuticas	30
Abreviaturas.....	31
Resumo	32
Abstract	33
1. Introdução.....	34
2. Etiologia	35
3. Imunopatogénese.....	36
4. Abordagens terapêuticas clássicas	39
4.1 Tratamentos tópicos	40
4.2 Fototerapia.....	42
4.3 Tratamentos sistémicos	42
5. Novas abordagens terapêuticas	44

5.1 Tratamento com agentes biológicos.....	44
5.1.1 Inibidores do TNF α	46
5.1.2 Inibidores da IL-12/IL-23	48
5.1.3 Inibidores da IL-17	50
5.1.4 Inibidores da IL-23	53
5.2 Pequenas moléculas com mecanismo de ação intracelular.....	54
5.2.1 Inibidores da PDE4	54
6. Perspetivas futuras	55
6.1 Novos agentes biológicos em ensaios clínicos	56
6.1.1 Inibidores da IL-17	56
6.1.2 Inibidores da IL-23	56
6.2 Novas pequenas moléculas com mecanismo de ação intracelular.....	57
6.2.1 Agonistas do A3AR	57
6.2.2 Inibidores das JAKs.....	57
6.3 Biossimilares	59
7. Conclusão	59
8. Referências bibliográficas	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Imunopatogénese da psoríase: fatores desencadeantes e ativação das células T	36
Figura 2 - Imunopatogénese da psoríase: diferenciação de células T imaturas e ativação de queratinócitos.....	37
Figura 3 - Via de sinalização JAK-STAT	38
Figura 4 - Inibição da subunidade p40 da IL-12 e IL-23.....	49

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Abordagem clássica no tratamento da psoríase.....	40
Tabela 2 - Tratamento tópico da psoríase e suas características farmacológicas.....	41
Tabela 3 - Tratamento sistémico da psoríase e suas características farmacológicas	43
Tabela 4 – Agentes biológicos anti-TNF α aprovados para o tratamento da psoríase em placas	47
Tabela 5 - Resultados dos estudos clínicos de fase III dos anti TNF α	48
Tabela 6 - Agente biológico anti IL-12 e IL-23 aprovado para o tratamento da psoríase em placas	49
Tabela 7 - Resultados dos estudos clínicos de fase III do Ustekinumab	50
Tabela 8 - Agentes biológicos anti IL-17 aprovados no tratamento da psoríase em placas	51
Tabela 9 - Resultados dos estudos clínicos de fase III dos anti IL-17	52
Tabela 10 - Agentes biológicos anti IL-23 aprovados para o tratamento da psoríase em placas	53
Tabela 11 - Resultados dos ensaios clínicos de fase III dos anti IL-23.....	54
Tabela 12 - Resultados dos estudos clínicos de fase III do apremilaste	55
Tabela 13 – Principais resultados dos estudos clínicos de fase II do bimekizumab e BCD-085	56
Tabela 14 – Principais resultados de estudos clínicos de fase II e III do risankizumab e mirikizumab.....	57
Tabela 15 – Mecanismos de ação e resultados dos estudos clínicos de fase II e III do tofacitinib, ruxolitinib e BMS-986165	58

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Relatório de Estágio orientado pela Dra. Patrícia Vieira na Farmácia Fonte da Moura (Porto)

ABREVIATURAS

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MNSRM-EF - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia

PVP - Preço de Venda ao Público

SWOT - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

I. INTRODUÇÃO

A assistência farmacêutica tornou-se, ao longo dos tempos, num serviço fundamental e imprescindível para a sociedade, desempenhando um papel essencial na promoção da saúde pública. É um conceito que engloba um conjunto de ações relacionadas com o ciclo do medicamento e com o seu uso racional, tendo como objetivo final a melhoria da qualidade de vida do doente e da população em geral. Neste sentido, como últimos profissionais a contactar com o doente, os farmacêuticos exercem um papel preponderante no uso correto e racional dos medicamentos, de modo a que este obtenha o máximo de benefício da terapêutica que lhe foi instituída.

Além do aconselhamento e dispensa de medicamentos, existem ainda outros serviços de intervenção farmacêutica que são largamente praticados nas farmácias de oficina. São exemplo desses serviços as campanhas de promoção de saúde e prevenção da doença, nas quais o farmacêutico contribui para a identificação precoce de indivíduos em risco patológico através dos mais variados testes de rastreio.

Dado o rigor e qualidade que hoje se exigem no desempenho da profissão, é essencial a aposta constante na formação de profissionais competentes. Assim, de forma a preparar os seus alunos para um futuro profissionalizante ao nível de assistência farmacêutica, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra integra no plano de estudos curricular do MICE a realização de um estágio curricular supervisionado em farmácia comunitária. Na sequência do estágio surge este relatório, estruturado sob a forma de análise SWOT e fruto da experiência passada na Farmácia Fonte da Moura no Porto, no período de 8 de Janeiro a 1 de Junho de 2019.

2. APRESENTAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO

O Decreto-lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, surgiu da necessidade de uma reorganização jurídica das farmácias comunitárias. Neste diploma são legislados assuntos relacionados com a propriedade da farmácia: os deveres do Diretor Técnico, o pessoal que constitui os recursos humanos da farmácia, as condições de abertura e funcionamento, as instalações, o horário de funcionamento, a venda ao público de medicamentos, entre outros. Fruto da experiência da aplicação do referido regime, o mesmo diploma tem vindo a sofrer algumas alterações.¹

2.1 Localização, contexto social e horário de funcionamento

A Farmácia Fonte da Moura localiza-se no Porto, na Avenida da Boavista. Inserida na zona urbana e numa das ruas mais movimentadas da cidade do Porto, situa-se numa zona habitacional, perto de um estabelecimento de ensino e de uma empresa de telecomunicações.

Devido à sua localização, e inserida numa cidade turística, a Farmácia Fonte da Moura recebe uma grande diversidade de utentes, desde o cliente habitual a turistas de passagem pela cidade, de diversos grupos etários e distintos níveis socioeconómicos. Ainda assim, considera-se que a grande parte dos utentes são os moradores e trabalhadores daquela zona habitacional, bem como utentes que pertencem a instituições apoiadas e fornecidas pela farmácia.

Segundo o Decreto-Lei nº 75/2016, de 8 de Novembro (alteração ao Decreto-Lei nº 307/2007), o horário de funcionamento das farmácias de oficina, abrange os períodos de funcionamento diário e semanal e os turnos de serviço regulados por decreto-lei. ²A Farmácia Fonte da Moura encontra-se aberta semanalmente, de segunda a sábado, das 8h às 21h, sem encerramento para hora de almoço, excetuando os dias de serviço em que fica aberta, ininterruptamente, desde a hora de abertura até à hora de encerramento do dia seguinte.

2.2 Recursos humanos

Os recursos humanos são uma base fundamental para assegurar os serviços de uma farmácia comunitária, pelo que a existência de meios humanos apropriados tanto em número, como em qualidade, manifesta especial importância no contexto organizacional da farmácia. Deste modo, as farmácias devem dispor de recursos humanos em número adequado de modo a garantir a gestão, assegurar a assistência aos utentes e a realização de serviços que atendam às necessidades da população.

De acordo com o Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto, as farmácias devem dispor de, pelo menos, um Diretor Técnico e de outro Farmacêutico que podem ser coadjuvados por Técnicos de Farmácia ou por outro pessoal devidamente habilitado. ¹

A equipa de profissionais que constitui a Farmácia Fonte da Moura é representada por um total de 5 colaboradores, dos quais fazem parte três Farmacêuticos, um Técnico de Farmácia e um Técnico Auxiliar de Farmácia.

2.3 Serviços

A Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro, prevê os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias. A evolução do setor das farmácias comunitárias nos últimos anos exigiu a revisão da referida portaria, que foi sujeita à primeira alteração através da Portaria n.º 97/2018, de 9 de Abril, atualizando os serviços farmacêuticos e outros serviços de promoção da saúde e bem-estar que podem ser prestados nas farmácias.^{3,4}

A Farmácia Fonte da Moura dispõe de vários serviços entre os quais se destacam: determinação de parâmetros bioquímicos, medição da tensão arterial, consultas de nutrição, consultas de podologia, preparação individualizada da medicação, administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, recolha de medicamentos e resíduos de embalagem através do Valormed, entre outros.

3. ANÁLISE SWOT

Em qualquer contexto ou profissão, é importante que um profissional seja capaz de fazer uma reflexão crítica do seu desempenho, num processo de autoavaliação que permita clarificar os aspetos positivos e negativos da experiência que vivenciou. Deste modo, a análise SWOT que se segue corresponde à reunião dos fatores que influenciaram o meu desempenho enquanto estagiária na Farmácia Fonte da Moura.

3.1 Pontos fortes

3.1.1 Equipa Técnica

A Farmácia Fonte da Moura é constituída por uma equipa técnica jovem, dinâmica e motivada. O espírito de interajuda é determinante para o desempenho de todas as atividades, tornando-se essencial para terminar com êxito e em tempo útil todas as tarefas. Toda a equipa foi fundamental na minha integração, sempre pronta para ajudar em qualquer situação, demonstrando sempre que o espírito de equipa é fundamental em qualquer grupo de trabalho.

O espírito de equipa é fundamental não só no desempenho das tarefas, mas também no sustento do negócio da farmácia, um negócio centrado no utente, mas que não deixa de ser uma fonte de rendimento. E nesta questão é determinante que todos os colaboradores estejam sensibilizados a “remar para o mesmo lado”, querendo isto dizer que é fundamental aliar as necessidades do utente às necessidades da farmácia. Só com espírito e esforço de equipa é possível manter as farmácias “de pé” e reerguer aquelas que passam por dificuldades financeiras.

3.1.2 Campanhas de Marketing

A renovação das montras e reorganização de balcões e lineares de acordo com a sazonalidade dos produtos ou com os produtos que se pretendem trabalhar, apesar de ser uma estratégia de marketing muito utilizada e transversal a todas as farmácias, constata-se que continua a ser das mais importantes e a que mais funciona nas chamadas “compras por impulso”. É notório que um espaço em constante remodelação capta mais a atenção das pessoas e na Farmácia Fonte da Moura há essa preocupação.

As promoções são essenciais para aumentar as vendas e a competitividade, principalmente quando se trata de grandes cidades em que a oferta a este nível é muito grande e variada e numa altura em que os locais de venda de MNSRM vão ganhando mercado. A Farmácia Fonte da Moura realiza com frequência diversas campanhas promocionais que se encontram em locais estratégicos totalmente acessíveis aos olhos do público. Foi importante relembrar que o marketing é fundamental no setor farmacêutico, principalmente na última década em que as farmácias viram reduzidas as margens de lucro dos medicamentos e tiveram que adotar estratégias para se manterem em funcionamento.

O marketing promovido pelas marcas junto das farmácias através da oferta de expositores, reorganização de montras e lineares é essencial na divulgação e promoção dos produtos e, ao mesmo tempo, liberta os colaboradores da farmácia deste tipo de tarefas que muitas vezes lhes “rouba” o tempo que pode ser utilizado para uma maior atenção aos seus utentes.

As formações realizadas dentro e fora da farmácia são também uma mais-valia, porque o marketing aliado ao conhecimento dos colaboradores e a um melhor aconselhamento tem um maior sucesso.

3.1.3 Serviços não farmacêuticos

Nos últimos anos temos assistido ao preocupante aumento do consumo de alimentos industrializados, ricos em sódio, açúcares e gorduras saturadas, além dos conservantes químicos e dos corantes artificiais, o que tem levado ao aumento de peso da população em geral.

Promover um estilo saudável de vida, quer pela atividade física, quer pela alimentação saudável, é dever do farmacêutico e de qualquer outro profissional de saúde. De forma a dar resposta às necessidades dos seus utentes, a Farmácia Fonte da Moura disponibiliza consultas de nutrição que se realizam com periodicidade semanal. Foi enriquecedor aprender um pouco

mais sobre nutrição e alimentação pelo contacto periódico com uma nutricionista que nos foi dando dicas e conselhos que podem ser postos em prática no nosso dia-a-dia no aconselhamento aos nossos utentes.

As consultas de podologia são mais um serviço que a Farmácia Fonte da Moura põe ao dispor da sua população. A presença de um podologista mediante marcação atende as necessidades dos utentes, principalmente os mais idosos que têm maior dificuldade em tratar dos seus pés e os diabéticos com riscos acrescidos de desenvolvimento de feridas ou úlceras. É importante perceber que, numa sociedade moderna, as pessoas cada vez mais se preocupam com a sua saúde e cada vez mais estão consciencializadas para a prevenção da doença. Percebe-se também que esta preocupação é maior entre a população mais urbana e com maiores índices de conhecimento, o que significa que ainda há muito a fazer por parte da classe farmacêutica que lida com um público menos informado, residente em comunidades rurais e onde o acesso aos cuidados de saúde é menor.

3.1.4 Parcerias com instituições

A Farmácia Fonte da Moura colabora com várias instituições, nomeadamente lares no concelho do Porto e concelhos limítrofes. Além da cedência de medicação aos utentes destas instituições, oferece um serviço diferenciado, nomeadamente a preparação individualizada dos medicamentos, permitindo libertar o pessoal de enfermagem deste tipo de tarefas e facilitando o seu trabalho na hora da administração da terapêutica ao utente. O papel do farmacêutico torna-se aqui preponderante, nomeadamente na deteção de erros ou incompatibilidades nos esquemas terapêuticos instituídos. Foi interessante observar um outro lado da farmácia comunitária que não envolve um contacto direto com o utente, mas não deixa de acarretar menos responsabilidades. Cada vez mais o farmacêutico tem um papel mais ativo fora da farmácia e junto destas instituições na preparação e controlo da medicação.

3.1.5 Dermocosmética

As alterações económicas que atingiram o setor farmacêutico nos últimos anos alteraram a forma como as farmácias passaram a gerir o seu negócio. Com a diminuição na margem dos medicamentos e o aparecimento dos genéricos, a farmácia viu descer de forma repentina a sua rentabilidade. Para compensar esta quebra, muitas farmácias começaram a desenvolver outras áreas de negócio, nomeadamente ao nível da dermocosmética e seus serviços, pela maior margem de lucro que proporciona em relação aos medicamentos. A dermocosmética passa, desta forma, a ser vista pela farmácia como uma oportunidade de negócio.

Numa sociedade moderna, a aparência física é cada vez mais importante para o bem-estar e autoestima de cada um e no relacionamento com os outros. Tornou-se, por isso, fundamental a ascensão da farmácia neste mercado, tornando o aconselhamento farmacêutico em dermocosmética num aconselhamento de excelência.

Sendo uma das suas maiores apostas para se destacar num mercado com tanta concorrência, a Farmácia Fonte da Moura dispõe de uma variedade de marcas de produtos de dermocosmética, dando resposta aos problemas dermatológicos dos vários tipos de utentes que procuram aconselhamento farmacêutico a este nível. Pessoalmente, tive a oportunidade de lidar com marcas que até hoje não tinha tido qualquer tipo de contacto, o que permitiu enriquecer e alargar o conhecimento nesta área. As formações de dermocosmética são importantes e continuam a ser a chave para um bom aconselhamento farmacêutico e uma melhor assertividade nos produtos a aconselhar.

3.1.6 Grupos de compras centralizadas

A centralização das compras tem vindo a ser cada vez mais uma tendência estratégica adotada pelas farmácias para fazer face à crise económica. A constante baixa dos PVPs dos medicamentos, com conseqüente diminuição das margens de lucro, fez com que muitas farmácias deixassem de ser autossustentáveis e se inserissem em grupos de compras, de forma a reduzir custos e melhorar a gestão do orçamento. A centralização permitiu assim otimizar o processo de compra, diminuir os custos unitários do produto graças ao aumento do poder negocial através do aumento do volume, melhorar a eficiência na aquisição e melhorar a gestão de *stocks*, reduzindo o capital empatado em *stocks* desnecessários.

Para além deste tipo de gestão, a Farmácia Fonte da Moura também realiza encomendas diretas ao fornecedor sempre que se justifica, avaliando sempre qual o melhor processo adotar em cada situação e a melhor oportunidade de negócio. Enriqueceu o meu estágio ter a oportunidade de observar, aprender e ajudar na gestão da farmácia comunitária, uma área muitas vezes inacessível aos estagiários.

3.2 Pontos fracos

3.2.1 Medicamentos manipulados

Apesar dos avanços verificados a nível industrial na produção de medicamentos, que têm diminuído significativamente a necessidade de preparação de medicamentos manipulados nas farmácias, existem ainda muitas situações em que a indústria não consegue satisfazer algumas

necessidades terapêuticas individuais, seja pela baixa rentabilidade que traz para a própria indústria, seja pela fraca estabilidade da preparação. De forma a colmatar este problema, recorre-se frequentemente à preparação de medicamentos manipulados que, segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril, "...é qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico".⁵ Na Farmácia Fonte da Moura a preparação de medicamentos manipulados é escassa, não tendo tido oportunidade de aplicar ou aperfeiçoar os conhecimentos adquiridos a este nível.

3.2.2 Medicamentos e produtos farmacêuticos homeopáticos

A Homeopatia é uma terapia alternativa que se baseia no princípio "os semelhantes curam-se pelos semelhantes". O tratamento homeopático consiste em fornecer a um doente sintomático doses extremamente pequenas dos agentes que produzem os mesmos sintomas em pessoas saudáveis. O objetivo é desencadear uma reação natural no organismo com vista a restaurar a suas funções fisiológicas pela sua "própria força".⁶

O ceticismo em relação a esta terapia alternativa, aliado ao facto de não ser reconhecida como especialidade médica e à escassa formação académica, leva muitas vezes à sua descredibilização pela comunidade médica e farmacêutica. Todos estes fatores conduzem a uma baixa prescrição e aconselhamento por parte dos profissionais de saúde que se reflete numa baixa adesão por parte dos utentes. Como consequência, as farmácias não apostam neste tipo de produtos.

A Farmácia Fonte da Moura não tem uma grande variedade de medicamentos homeopáticos para além daqueles mais vulgarmente solicitados pelos utentes devido à sua publicitação nos meios de comunicação social. Quando somos abordados pelos utentes para o aconselhamento de um produto homeopático nem sempre conseguimos dar a melhor informação e aconselhamento pela falta de formação académica e profissional a este nível.

3.2.3 Produtos e medicamentos de uso veterinário

Com o avançar dos tempos tem havido uma preocupação crescente com o bem-estar dos animais e dos seus criadores, pois a manutenção da saúde do animal é também um fator importante na prevenção de patologias nos humanos. Esta atenção que é dada atualmente aos animais reflete-se, consequentemente, na maior procura de produtos e medicamentos de uso veterinário. Os animais têm uma anatomofisiologia muito diferente da dos humanos e na dispensa de um medicamento de uso veterinário é necessário ter em atenção não só a

patologia apresentada pelo animal, mas também a espécie e as características físicas do mesmo, como por exemplo a idade e o peso.

Apesar de atualmente haver alguma preocupação das instituições de ensino académico relativamente a esta temática, nomeadamente com a introdução de unidades curriculares dedicadas a produtos veterinários, considero não serem suficientes para o melhor aconselhamento e ajuda por parte do farmacêutico aos seus utentes. As formações no âmbito profissional também são escassas e, embora a experiência profissional ajude, nem sempre preenche esta lacuna.

A Farmácia Fonte da Moura não tem uma grande variedade de produtos veterinários, apenas os necessários para responder à procura, não tendo contribuído significativamente para o aprimorar dos conhecimentos.

3.3 Oportunidades

3.3.1 MNSRM de dispensa exclusiva em farmácia

O mercado de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) foi liberalizado em 2005 em Portugal, com a autorização de venda destes medicamentos fora das farmácias e o estabelecimento de um regime de preços livre. A implementação destas medidas ditou o fim da exclusividade da atividade de dispensa de MNSRM por parte dos farmacêuticos nas farmácias de oficina.

Desde então, tem-se observado uma tendência crescente de aumento da quota de mercado de MNSRM nos locais de venda fora da farmácia, quer pela competitividade de preços, quer acessibilidade a estes locais que se situam, muitas vezes, em grandes superfícies comerciais. Estas superfícies são geridas por grandes empresas com grande capacidade de negociação, dificultando a sobrevivência de pequenas empresas que queiram concorrer neste mercado.

Através do Decreto-lei nº 128/2013, de 5 setembro, surge uma lista de medicamentos que pertencem a uma subcategoria de MNSRM cuja dispensa é feita exclusivamente em farmácia (MNSRM-EF).⁷ Embora possam ser cedidos sem prescrição médica, a dispensa é condicionada à intervenção do farmacêutico e à aplicação de protocolos de dispensa. Esta lista veio valorizar a farmácia e os farmacêuticos, que veem agora o seu papel e nível de diferenciação de serviços prestados a ser destacado, e os utentes que beneficiam de um aconselhamento mais competente e cuidadoso.

3.3.2 Experiência profissional

O que mais considero ter influenciado positivamente o meu estágio foi a minha experiência de 8 anos enquanto profissional de farmácia. Várias foram as etapas para as quais já me sentia preparada, não fizessem elas parte das minhas funções diárias, facilitando largamente a minha integração. Todo o circuito do medicamento, desde a receção de encomendas até à dispensa ao utente, é uma experiência familiar, no entanto não deixou de ser importante vivenciá-la numa cidade diferente, com um público diferente e com diferentes exigências, colmatando assim a minha formação e aprendizagem.

3.4 Ameaças

3.4.1 Alteração nos preços dos medicamentos

Na última década, a alteração dos preços dos medicamentos, aliado à diminuição das margens de lucro, tem sido a principal “dor de cabeça” das farmácias. Esta situação é provocada pelas alterações dos preços de referência em consequência do constante aparecimento de medicamentos genéricos que competem entre eles e com os medicamentos éticos, vendo-se as farmacêuticas obrigadas a reduzirem os preços de forma a não perderem mercado. A isto se juntam interesses políticos e económicos, que vão conseguindo, desta forma, reduzir as despesas do Estado.

Tudo isto provoca alguma confusão e desconfiança nos utentes, quer pelo facto de pagarem valores diferentes pelo mesmo medicamento, quer pelo facto de, em farmácias diferentes, poderem encontrar medicamentos com um preço diferente. Esta última situação acontece porque a legislação permite um período de escoamento do medicamento com o preço antigo. A alteração dos preços não só representa uma ameaça para as farmácias, como para os profissionais que são o rosto da farmácia, quebrando muitas vezes a ligação com os seus utentes.

3.4.2 Medicamentos esgotados

Diariamente a farmácia depara-se com uma quantidade significativa de medicamentos esgotados, muitos dos quais não têm opção de substituição. São inúmeras as tentativas diárias e falhadas de conseguir um medicamento junto dos armazenistas ou dos próprios laboratórios que, uma vez mais, enfraquece a ligação entre a farmácia e os seus utentes.

Novamente aparecem as questões políticas como a principal causa desta situação, não fosse a farmácia e a indústria farmacêutica os setores mais penalizados e os que mais têm contribuído

para a contenção de gastos pelo Estado. As sucessivas baixas de preços dos medicamentos, impostas por pressão orçamental, tornou a situação insustentável quer para a indústria, quer para os distribuidores grossistas e, por fim, para a farmácia. Tudo isto levou à rutura sistemática de *stocks* ou até mesmo à retirada de medicamentos do mercado. A par desta situação, somos confrontados com a exportação paralela de alguns destes medicamentos para outros países da Europa onde os preços são muito superiores. Isto faz com que as companhias farmacêuticas racionem o abastecimento destes medicamentos para o mercado português e, em situações de rutura na produção, são abastecidos os outros países em primeiro lugar e, só depois, Portugal.

Na tentativa de garantir o acesso da população portuguesa aos medicamentos esgotados, o INFARMED celebrou, em 2015, um protocolo de colaboração com as associações profissionais do setor do medicamento, denominado Projeto “Via Verde do Medicamento”.⁸ Este projeto consiste numa via excecional de aquisição de determinados medicamentos esgotados, que pode ser ativada quando a farmácia não tem *stock* do medicamento pretendido. No entanto, apesar de ter dado algumas respostas, não resolveu por completo esta problemática, pelo facto de haver muitos medicamentos esgotados que não fazem parte desta lista e, em muitas situações, nem pela ativação desta via se conseguem os medicamentos pretendidos.

3.4.3 Variabilidade de medicamentos para o mesmo princípio ativo

Outra problemática com que nos deparamos diariamente e, talvez, a pergunta que mais repetimos no atendimento ao público é “Quer genérico ou de marca?” ou então “Qual o laboratório que toma ou que prefere?”. As pessoas são cada vez mais exigentes no que toca a marcas e preços de medicamentos e, por vezes, é insustentável uma farmácia ter todos os laboratórios de genéricos ou todas as marcas que existem para o mesmo princípio ativo.

Neste sentido, a Farmácia Fonte da Moura dispõe, para além do exigido por lei (no mínimo três medicamentos de cada grupo homogêneo de entre os cinco medicamentos com preço mais baixo), aqueles mais solicitados pelos seus utentes, tentando as melhores condições junto das companhias farmacêuticas. Sempre que seja solicitado um medicamento de um determinado laboratório que não exista em *stock*, satisfaz-se a vontade do utente fazendo a encomenda do mesmo ou, caso o utente aceite, dispensa-se um medicamento bioequivalente. No caso de utentes idosos tem-se um cuidado redobrado, uma vez que as limitações físicas e psicológicas deste grupo de utentes pode levá-los a cometer erros na administração da terapêutica e trazer sérias consequências para a saúde.

3.4.4 Concorrência dos espaços de saúde de MNSRM

Os espaços de venda de MNSRM vieram competir com as farmácias e, ao longo dos anos, foram ganhando mercado pelos preços mais baixos que praticam, consequência das melhores condições financeiras conseguidas junto das companhias farmacêuticas. Perante esta situação, e numa altura em que as pessoas dão extrema importância aos preços, a farmácia vê-se na obrigação de se distanciar e diferenciar deste tipo de estabelecimentos pela qualidade no atendimento, aconselhamento e promoção do uso racional do medicamento. Os consumidores mais atentos e preocupados com a sua saúde optam pelo atendimento numa farmácia comunitária, independentemente do preço que vão pagar. Na verdade, o acompanhamento feito por um profissional de saúde qualificado não tem qualquer preço.

4. CONCLUSÃO

Ao longo de alguns meses de estágio na Farmácia Fonte da Moura tive mais uma oportunidade de vivenciar a profissão que escolhi aquando da minha entrada para a FFUC. Digo mais uma oportunidade porque, como referi anteriormente, o trabalho exercido numa farmácia comunitária não é algo novo para mim, mas o estágio não deixou de ser uma oportunidade para consolidar conhecimentos e aprender com profissionais mais experientes que têm sempre um conselho para dar e algo novo para ensinar. Tudo isto permitiu-me desenvolver competências, quer a nível profissional, quer a nível pessoal, enriquecendo assim a minha formação.

Mas isto é apenas o início de um longo caminho. Pela frente estará a necessidade de uma atualização constante para corresponder às expectativas do utente sobre o farmacêutico como um profissional de saúde no qual pode depositar a sua confiança.

De um modo geral, o estágio proporcionou-me uma visão bastante ampla acerca das funções e responsabilidades do farmacêutico, tornando possível o desenvolver de um conjunto de aptidões que, com certeza, serão bastante úteis no futuro profissional.

Assim sendo, penso que os objetivos propostos foram atingidos com sucesso e deixo aqui a minha apreciação positiva do meu estágio na Farmácia Fonte da Moura, concluindo a elaboração deste relatório com o sentimento de privilégio por ter tido a oportunidade de aprimorar o exercício da minha futura profissão nesta farmácia. Agradeço a forma como me receberam e apoiaram e a confiança em mim depositada.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DECRETO-LEI n.º 307/2007. D.R. I Série. 168 (2007-08-31) 6083-6091.
2. DECRETO-LEI n.º 75/2016. D.R. I Série. 214 (2016-11-08) 3930-3944.
3. PORTARIA n.º 1429/2007. D.R. I Série. 211 (2007-11-02) 7993-7993.
4. PORTARIA n.º 97/2018. D.R. I Série. 69 (2018-04-09) 1556-1557.
5. DECRETO-LEI n.º 95/2004. D.R. I Série A. 95 (2004-04-22) 2439-2441
6. SANTOS, O. V. - **Homeopatia - Resumo da caracterização da terapêutica**. 2008 [Acedido a 7 de Maio de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/>
7. DECRETO-LEI n.º 128/2013. D.R. I Série. 171 (2013-09-05) 5524-5626
8. PORTUGAL. Infarmed - Circular informativa N.º 019/CD/100.20.200. 2015-02-15. Projeto Via Verde do Medicamento.

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Relatório de Estágio orientado pela Dra. Susana Carvalho nos Serviços Farmacêuticos do
Centro Hospitalar Tondela-Viseu, E.P.E

ABREVIATURAS

AO - Assistentes Operacionais

AT - Assistentes Técnicos

CFLH - Câmara de fluxo de ar laminar horizontal

CFLV - Câmara de fluxo de ar laminar vertical

CHTV - Centro Hospitalar Tondela-Viseu

CCIRA - Comissão de Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos

CES - Comissão de Ética para a Saúde

CFT - Comissão de Farmácia e Terapêutica

EC - Ensaio Clínicos

EN - Norma Europeia

FHNM - Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos

ISO - *International Organization for Standardization*

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

NP - Norma Portuguesa

SF - Serviços Farmacêuticos

SGICM - Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SWOT - *Stregths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças)

TSDT - Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica

UCPC - Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

I. INTRODUÇÃO

O farmacêutico, enquanto detentor de uma formação multidisciplinar, encontra-se apto para atuar em diversos setores da saúde, em colaboração com outros profissionais, de modo a garantir o sucesso da terapêutica e proporcionar aos doentes o bem-estar e a melhoria da qualidade de vida.

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares são departamentos com autonomia técnica e científica, sujeitos à orientação geral dos órgãos de administração hospitalar, perante os quais respondem pelos resultados do seu exercício. São parte integrante nos cuidados de saúde prestados em meio hospitalar e a atuação do farmacêutico neste contexto justifica-se pela necessidade de um profissional capaz de assegurar a aquisição racional e boa gestão dos medicamentos, sua preparação e distribuição em meio hospitalar, assegurando a informação clínica e científica essencial ao uso correto e racional do medicamento e garantindo a sustentabilidade do sistema. Todos estes processos são dirigidos tendo em conta uma boa gestão de recursos humanos, económicos e financeiros que se encontram em constante evolução para garantir a maior qualidade possível na prestação de serviços à comunidade hospitalar.

O valor incontestável dos Serviços Farmacêuticos (SF) e do farmacêutico hospitalar, bem como o desejo de vivenciar e aprofundar conhecimentos numa experiência de diferente cariz, levaram-me a realizar um estágio curricular em Farmácia Hospitalar, nomeadamente nos SF do Centro Hospitalar Tondela-Viseu (CHTV). Na sequência do estágio surge este relatório que visa clarificar se o mesmo foi de encontro aos objetivos e expectativas inicialmente traçados e se permitiu integrar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo da formação académica na prática clínica, permitindo refletir acerca da adequação do curso à realidade profissional. Assim, a presente análise SWOT é fruto da experiência passada nos SF do CHTV, no período de 3 de Junho a 26 de Agosto de 2019.

2. APRESENTAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DE ESTÁGIO

O CHTV, E.P.E foi criado a 2 de Março de 2011 através do Decreto-Lei n.º 30/2011, pela fusão do Hospital São Teotónio (Viseu) e o Hospital de Cândido de Figueiredo (Tondela).¹ Considerando a área de influência que abrange os distritos de Viseu e Guarda e servindo uma população residente superior a 500 000 habitantes, passa, em 2005, a ser considerado Hospital Central. A sua sede está localizada na Avenida Rei Dom Duarte, onde também se encontram os SF, situados no primeiro piso do hospital e em funcionamento de segunda a sexta-feira das

9h às 24h, ao fim de semana das 9h às 18h, e ainda em regime de prevenção após encerramento.²

Os recursos humanos são uma base fundamental para assegurar os SF e a presença de meios humanos em número e qualidade é essencial de modo a permitir que o trabalho se processe em tempo útil, com tranquilidade e de forma adequada, diminuindo as probabilidades de erros de execução que poderiam pôr em causa a segurança da terapêutica dos doentes. O Manual da Farmácia Hospitalar preconiza, para cada área operante, o número mínimo de recursos humanos essencial ao correto funcionamento dos SF Hospitalares, especificamente Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), Assistentes Técnicos (AT) e Assistentes Operacionais (AO).³ A equipa de profissionais que constitui os SF do CHTV é representada por um total de 38 colaboradores dos quais fazem parte 14 Farmacêuticos, 14 TSDT, 3 AT e 7 AO.

Todos os setores dos SF estão interligados entre si e com os demais serviços do hospital através do Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM), que permite centralizar toda a informação relativa ao medicamento e às diferentes fases onde ele se encontra, desde a prescrição médica eletrónica até à distribuição pelos SF e administração aos doentes, encontrando-se constantemente atualizada e disponível para consulta.

Os SF do CHTV têm implementado um Sistema de Gestão da Qualidade com base na norma NP EN ISO 9001:2008, assim como um Manual do Sistema de Gestão da Qualidade atualizado, onde se encontram descritas todas as responsabilidades e metodologias fundamentais para assegurar a satisfação dos doentes e a melhoria contínua.⁴

3. ANÁLISE SWOT

Sobre o estágio nos SF do CHTV, torna-se pertinente refletir e discutir de que modo ele contribuiu para consolidar e melhorar competências pessoais e profissionais, quais as suas mais-valias em termos de preparação para a integração no mercado de trabalho e o que facilitou ou dificultou a aprendizagem no contexto clínico. Esta reflexão foi feita através da análise SWOT que se segue.

3.1 Pontos fortes

3.1.1 Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

O Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM) surgiu no intuito de informatizar as prescrições médicas, requisições e registo de medicamentos que até então

eram realizados em papel. A implementação deste sistema permitiu a intervenção farmacêutica na validação das prescrições médicas, o acesso ao historial e perfil farmacoterapêutico do doente e, por conseguinte, a minimização de erros e um acompanhamento mais eficiente da terapêutica. Aumentou-se, desta forma, a segurança no circuito do medicamento, a redução dos desperdícios e a racionalização do uso do medicamento em geral.

Apesar de o acesso do estagiário ao sistema informático ser limitado, tive a oportunidade de verificar as funcionalidades do sistema e constatar que a criação de um sistema de gestão integrado foi um grande passo não só na melhoria das condições dos serviços de saúde, como também para a afirmação do farmacêutico enquanto parte ativa e integrante no processo de acompanhamento farmacoterapêutico.

3.1.2 Contacto com o doente em Farmácia de Ambulatório

A dispensa de medicamentos a doentes em regime de ambulatório possibilitou o contacto com uma realidade diferente e até à data desconhecida. Neste setor dos SF são cedidos medicamentos com suporte legal próprio para dispensa em Farmácia Hospitalar e destinados ao uso em ambulatório para patologias complexas e com riscos associados à terapêutica que requerem que a cedência seja feita num ambiente muito controlado e por profissionais especializados. Surgem como exemplo de patologias mais comuns as doenças infeto-contagiosas (VIH/SIDA), a esclerose múltipla e lateral amiotrófica, doenças inflamatórias crónicas, hepatites B e C, doenças do foro oncológico, insuficiência renal crónica, doentes transplantados, entre outros.

Os medicamentos dispensados em regime de ambulatório, pela sua especificidade e características farmacológicas requerem um controlo e vigilância estreitos por parte do farmacêutico. É importante assegurar que o doente cumpre a terapêutica uma vez que, além de serem tratamentos dispendiosos que acarretam custos muito elevados para o SNS, quando não são efetuados corretamente o seu sucesso fica comprometido. No ato de cedência o farmacêutico tem um papel preponderante na consciencialização, acompanhamento do doente e esclarecimento das suas dúvidas. Visto que a terapêutica é apenas cedida pelos SF e que os registos da quantidade e datas de dispensa estão disponíveis no SGICM, facilmente se poderão detetar anomalias no que diz respeito à adesão à terapêutica.

O contacto direto com o doente oncológico ou com os seus familiares foi outra tarefa marcante e ao mesmo tempo desafiante, visto tratarem-se de pessoas que pelo seu estado

físico e psicológico se encontram, na maioria dos casos, fragilizados e a necessitar de maior atenção e por parte do profissional que os recebe.

Outra situação que me fez refletir sobre o papel que o farmacêutico deve ter na comunidade foi a constatação da frequência com que doentes, residentes fora do concelho de Viseu, muitas vezes sem carro próprio ou possibilidades financeiras, se deslocavam aos SF para fazer o levantamento da terapêutica mensal. Estes casos e outros permitiram-me perceber que, como últimos profissionais de saúde a contactar com o doente e como conhecedores da situação económica e social em que se encontra inserido, temos o dever de lutar para melhorar a sua qualidade de vida. Embora já existam algumas soluções para estes casos, como a cedência da terapêutica para um período superior a 30 dias, considero haver ainda mais a fazer. Curiosamente, o CHTV está a estudar um projeto de entrega de medicamentos, em farmácias próximas da sua residência, a doentes neste tipo de circunstâncias.

Este é, na minha opinião, um dos setores mais importantes e desafiantes da Farmácia Hospitalar. Importante pelo papel ativo que o farmacêutico pode desempenhar na melhoria da qualidade de vida dos doentes e desafiante pela quantidade de fármacos com os quais nunca tive qualquer tipo de contacto ao longo da formação académica e que me obrigou a aprofundar a minha aprendizagem.

3.1.3 Farmacotecnia

Os avanços verificados a nível industrial têm diminuído significativamente a necessidade de preparação de medicamentos manipulados. Existem, no entanto, algumas situações em que a indústria, por questões de várias ordens, não consegue satisfazer as necessidades terapêuticas individuais. Desta forma, a preparação de manipulados em meio hospitalar fica reservada para estas situações que incluem, essencialmente, preparações asséticas, necessidade de ajustes de dose (por exemplo em pediatria e geriatria) ou alteração da via de administração.

O CHTV dispõem dos meios físicos e humanos essenciais à preparação de medicamentos manipulados com rigor, segurança e qualidade. Apesar de não ter tido oportunidade de manipular, tarefa reservada para os TSDT, tive a possibilidade de assistir a todo o procedimento, desde a validação da prescrição, observação do processo de preparação, validação do produto acabado e rotulagem. Tornou-se desde logo evidente neste setor a importância do rigor na atuação farmacêutica, desde a precisão no cálculo das doses, o registo de todas as operações e materiais utilizados, o seguimento rigoroso e supervisionado do procedimento e técnicas estabelecidas, até ao controlo de qualidade do produto final. A

estreita relação e coordenação entre os profissionais, neste caso farmacêuticos e TSDT, neste setor permitiu perceber a importância do trabalho de equipa na preparação de um medicamento de qualidade, que seja seguro para o doente, reduzindo a probabilidade de erros.

Por ser uma área que aprecio, por ter sido possível observar e consolidar os saberes de farmácia galénia e de tecnologia farmacêutica e por ter bem ciente a responsabilidade e a importância de tais procedimentos, considero que o meu estágio saiu valorizado.

3.1.4 Unidade Centralizada de Produção de Citotóxicos (UCPC)

Os citostáticos, citotóxicos ou antineoplásicos, são fármacos utilizados para parar a proliferação e crescimento de uma célula neoplásica. São utilizados no tratamento de neoplasias malignas quando a cirurgia ou a radioterapia não são possíveis ou se mostraram ineficazes, ou ainda como adjuvantes da cirurgia ou da radioterapia. Por serem medicamentos estéreis e devido ao risco de toxicidade que apresentam, não só para o doente, mas também para o operador, têm de ser manipulados em áreas limpas e adequadas a esse fim. De forma a satisfazer os requisitos de qualidade e segurança, os SF do CHTV dispõem de uma UCPC onde todos os dias é preparado o tratamento a administrar aos doentes nos serviços de Hospital de Dia.

Ao farmacêutico responsável por este setor cabe-lhe validar todas as prescrições médicas, elaborar as fichas de produção e rótulos, supervisionar todo o processo de preparação, fazer o controlo de qualidade dos preparados e respetiva libertação de lotes. As prescrições seguem os protocolos implementados que se encontram, na sua maioria, informatizados, minimizando a possibilidade de erros resultantes de falhas na interpretação de prescrições manuais. No CHTV, apesar de ainda haver algumas prescrições manuais, tem-se trabalhado no sentido de informatizar todos os protocolos. Durante o período de estágio neste setor tive a possibilidade de presenciar a redução nas prescrições manuais.

Uma particularidade interessante que tive oportunidade de observar foi o método de trabalho neste setor. Ao invés do que acontece na grande maioria dos SF de outros hospitais, os SF do CHTV tem um método muito próprio e distinto de funcionamento. Todos os tratamentos preparados nesta unidade, nomeadamente na Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV) são preparados por fármaco e não por doente ou protocolo, ou seja, preparam-se todos os citotóxicos com o mesmo princípio ativo de forma sequencial e dando-se prioridade à preparação dos anticorpos monoclonais. Esta medida permitiu, além de melhorar a eficiência

de manipulação, reduzir os desperdícios, a quantidade de ampolas ou frascos abertos na CFLV, a probabilidade de erro do operador e, em última instância, a contaminação cruzada.

Durante o período de estágio na UCPC, uma parte do mesmo foi disponibilizado para formações teóricas, para a leitura do manual de procedimentos de trabalho e de literatura relativa aos fármacos citotóxicos, protocolos de quimioterapia e suas particularidades, o que enriqueceu o conhecimento nesta área que, honestamente, era escasso. Do ponto de vista da aprendizagem e do saber encaro esta oportunidade como uma mais-valia para a formação pessoal e profissional.

3.1.5 Comissões Técnicas e Ensaio Clínicos

As Comissões são órgãos de apoio técnico e carácter consultivo de extrema importância para a implementação de regras e procedimentos de utilização de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, tendo um impacto significativo ao nível dos cuidados de saúde e, consequentemente, na qualidade de vida do doente.

Os SF do CHTV participam em três Comissões Técnicas que englobam equipas multidisciplinares: a Comissão de Ética para a Saúde (CES), em que o principal objetivo é promover uma prática médica baseada na ética profissional garantindo a dignidade e integridade humana; a Comissão de Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos (CCIRA), que tem como função promover o uso racional dos antibióticos de forma a diminuir a incidência de microrganismos multirresistentes, prevenir e controlar as infeções nosocomiais; a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) cuja finalidade é monitorizar a prescrição e utilização dos medicamentos para definir as orientações terapêuticas mais adequadas e proporcionar ao doente o acesso à terapêutica.^{5,6,7} Em traços gerais, o FHNM é considerado um documento orientador onde estão compiladas as terapêuticas adequadas à generalidade das situações que surgem em ambiente hospitalar.

Os Ensaio Clínicos (EC) constituem um instrumento indispensável à avaliação e confirmação da eficácia e segurança de novos medicamentos. Devido ao seu carácter central e à experiência no uso racional do medicamento, os SF apresentam-se como o local adequado à realização de EC, garantindo a sua concretização de acordo com as normas éticas, legais e de boa prática clínica e estabelecendo um sistema de controlo especial do medicamento que cumpra os objetivos indicados no protocolo do EC.

Como responsáveis pela manutenção destes ensaios, os SF têm que ser contactados pelo promotor ou monitor para a sua realização. Estes ensaios têm lugar em local adequado, de

acesso restrito e com controlo de temperatura e humidade e o armazenamento do medicamento em ensaio obedece às indicações do promotor. A cedência é feita consoante prescrição médica e após randomização do doente com as especificidades exigidas pelo ensaio. Toda a documentação relativa ao ensaio é armazenada nesta mesma sala e fica arquivada durante 15 anos após conclusão do mesmo.

A informação que me foi transmitida sobre as Comissões Técnicas e sobre o processo de realização de EC, permitiu-me, além do contacto com uma nova realidade, perceber, mais uma vez, a importância do farmacêutico hospitalar numa equipa multidisciplinar. Considero que foram fatores que valorizaram o meu estágio e que enriqueceram a minha aprendizagem.

3.1.6 Formação contínua

Os contínuos avanços científicos e tecnológicos na área da saúde obrigam o farmacêutico a apostar numa formação contínua. Ao longo de todo o meu estágio, foram vários os momentos que me proporcionaram adquirir novos conhecimentos. A leitura do manual de procedimentos de cada setor, de modo a elucidar sobre o seu funcionamento e legislação aplicada, a consulta periódica do FHNM, a pesquisa de informação científica específica relativa a medicamentos com os quais ia contactando, a leitura diária de monografias relativas a fármacos usados em oncologia e suas *guidelines* e a transmissão de conhecimentos pela própria equipa foram fatores que permitiram a formação contínua ao longo do estágio.

3.2 Pontos fracos

3.2.1 Pouco contacto com o doente institucionalizado

A atividade clínica do farmacêutico hospitalar desenvolve-se diariamente através do seu apoio aos serviços clínicos, validando a terapêutica dos doentes (doses, posologias e duração de tratamentos), monitorizando o resultado da sua utilização e fazendo o acompanhamento farmacoterapêutico na transição entre os diferentes níveis de cuidados.

É, no entanto, e ao contrário do que sucede em outros países e até mesmo outros hospitais, uma atividade desenvolvida “fora do terreno”. Apenas um computador liga o farmacêutico ao doente e à sua terapêutica e uma série de portas e paredes os separa. Um contacto mais próximo entre o farmacêutico e o doente seria vantajoso de forma a poder fazer uma validação da prescrição mais individualizada e adaptada ao contexto clínico e necessidades de cada doente. De igual forma, um maior contacto entre o médico e o farmacêutico iria otimizar as tabelas terapêuticas, resultando, por exemplo, numa menor redundância medicamentosa, um

modelo de antibioterapia com espectros de ação mais dirigidos ou uma escolha terapêutica mais económica e igualmente eficaz.

Há ainda um longo caminho a percorrer no que respeita à farmácia clínica, quer na sensibilização de outros profissionais de saúde para a importância do trabalho em equipa em prol do doente, quer na formação académica direcionada para a farmácia num contexto clínico e, por último, na alteração da atual conjuntura socioeconómica do país. A união dos diversos hospitais com as universidades poderia ser um bom começo para alterar este paradigma.

3.2.2 Estágio maioritariamente observacional

Considerando o complexo funcionamento de um Centro-Hospitalar, a elevada responsabilidade e carga de trabalho, aliado à breve duração do estágio, acabamos por ter uma limitada autonomia, tornando-se o estágio maioritariamente observacional. Uma vertente mais prática sob supervisão seria uma mais-valia na resolução de problemas e na consolidação de conhecimentos, enriquecendo o estágio e proporcionando ao estagiário um maior sentido de responsabilidade e autonomia.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Formação académica anterior e integração na equipa

A minha formação académica anterior permitiu-me, em 2010, realizar um estágio curricular nos SF de duas instituições hospitalares, sendo uma delas o CHTV. Nove anos depois regresso ao mesmo hospital para realizar mais um estágio curricular, desta vez no âmbito do MICF e com diferentes objetivos. Conhecendo já os “cantos à casa”, as instalações e funcionamento dos SF do CHTV não eram novidade, assim como a grande maioria dos profissionais que aí exercem funções, o que facilitou em grande parte a minha integração e assimilação dos métodos de trabalho.

Sendo titular de uma Licenciatura em Farmácia, este estágio permitiu não só reavivar e pôr em prática conhecimentos adquiridos em estágios curriculares anteriores, mas também integrar esses conhecimentos e relacioná-los com os obtidos durante o MICF. Todos estes aspetos foram fundamentais no desempenho enquanto estagiária.

3.3.2 Contacto com medicamentos de uso hospitalar

O estágio em Farmácia Hospitalar proporcionou-me o contacto, a familiarização e o aprofundamento de conhecimentos acerca dos medicamentos de uso exclusivo hospitalar, o

que se torna numa oportunidade na minha realidade profissional na hora de ajudar os doentes polimedicados que são utentes da farmácia de ambulatório do hospital e, ao mesmo tempo, da farmácia comunitária.

3.3.3 Observação do procedimento médico de quimioembolização

A quimioembolização hepática intra-arterial é um procedimento endovascular minimamente invasivo, cada vez mais utilizado no tratamento de neoplasias hepáticas. É indicado em doentes com neoplasias hepáticas primárias ou para outras neoplasias que afetem secundariamente o fígado (metástases). O objetivo é reduzir o tamanho dos tumores hepáticos ou limitar o seu crescimento, aumentando a sobrevida e evitando os efeitos adversos decorrentes da quimioterapia sistémica. A quimioembolização combina duas frentes de tratamento: a embolização (oclusão dos vasos sanguíneos que nutrem os tumores por micropartículas específicas) e a aplicação intra-tumoral do citotóxico (libertado a partir das micropartículas), diminuindo, desta forma, a taxa de crescimento das células neoplásicas. O sucesso da técnica consiste na característica peculiar da circulação sanguínea hepática, que recebe sangue por duas vias, a artéria hepática e a veia porta. Desta forma, é possível provocar a oclusão das artérias que nutrem o tumor, mantendo a irrigação hepática para as células saudáveis.

Durante o período de tempo que estive na UCPC, e na sequência da preparação de microesferas de doxorubicina para quimioembolização de um doente com um tumor hepático, foi-me dada a oportunidade de assistir, no Serviço de Imagiologia, ao procedimento de quimioembolização com as microesferas preparadas nos SF.

Foi uma experiência enriquecedora que permitiu perceber com maior clareza o fundamento desta técnica que até então apenas tinha sido explicada de uma forma teórica. Permitiu-me também perceber que a presença dos profissionais de farmácia nos diversos serviços onde se encontram os doentes a fazer a terapêutica por eles anteriormente preparada deveria ser feita com mais frequência, de forma a consolidar conhecimentos teóricos, a visualizar e entender as técnicas e procedimentos utilizados e até mesmo perceber o que pode ser melhorado.

3.3.4 Novos desafios

Tendo em conta as circunstâncias atuais no que se refere às saídas profissionais, questiono-me se realizar um estágio em Farmácia Hospitalar poderá trazer frutos em termos profissionais, pois verifica-se atualmente uma menor oferta nesta área e uma maior estagnação na progressão da carreira comparativamente a outras áreas profissionais. Quando optei por

este estágio fi-lo conscientemente na certeza que, independentemente do meu futuro profissional, vai representar sempre uma mais-valia quer em termos de evolução pessoal e profissional, quer a nível curricular. Sair da nossa área de conforto é sempre um desafio, sair da minha área de conforto foi, sem dúvida, uma experiência desafiante e gratificante.

3.4 Ameaças

3.4.1 Falta de valências nos SF de um Centro-Hospitalar

Os avanços que ocorreram no setor farmacêutico desde 1999 promoveram o alargamento da área de atividade do farmacêutico hospitalar para o domínio da radiofarmácia (Decreto-Lei nº 501/99), passando a fazer parte das suas competências a produção, manipulação, controlo de qualidade e fracionamento de radiofármacos, fármacos que têm na sua composição um elemento radioativo e exigem cuidados especiais de manuseamento.⁸ A radioterapia é uma valência que falta ao CHTV, que tem que encaminhar os seus doentes para outros hospitais para fazer este tipo de tratamento oncológico. Prevê-se que, num futuro próximo, seja implementada neste hospital e, desta forma, alargar a área de atuação dos SF.

A desnutrição em meio hospitalar está associada ao aumento da taxa de infeções, da duração do internamento, da morbilidade e mortalidade e, conseqüentemente, ao aumento da despesa pública com cuidados de saúde. Nas situações em que a via digestiva está inacessível ou é insuficiente, o doente crítico em estado hipercatabólico, o doente cirúrgico com desnutrição grave e o recém-nascido prematuro com baixo peso e sistema digestivo imaturo necessitam de suporte nutricional.⁹ Os SF do CHTV, apesar de possuírem uma sala assética com CFLH, não beneficiam da valência de nutrição parentérica. Apesar de existirem bolsas pré-preparadas industrialmente que conseguem colmatar a maioria dessas situações, a inexistência de uma unidade de preparação de nutrição parentérica, acaba por não dar resposta total a todas as situações graves de desnutrição. A estreita colaboração com o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra ajuda na resolução destes problemas.

Apesar de serem poucos os hospitais com esta valência, considero a sua falta uma ameaça ao desenvolvimento profissional, uma vez que a especialidade em Farmácia Hospitalar obriga que o farmacêutico tenha formação nesta área.

3.4.2 Recursos financeiros limitados

Os hospitais tentam, por meio de intervenções terapêuticas, reduzir a morbilidade, a mortalidade e promover qualidade de vida. Neste contexto, a Farmácia Hospitalar, como

principal entidade envolvida na aquisição de medicamentos e produtos de saúde, exerce grande influência sobre o desempenho financeiro do hospital, uma vez que se destaca como um dos principais setores na representatividade orçamental. Com o aumento crescente de custos na assistência à saúde, esses objetivos precisam de ser alcançados da forma menos dispendiosa possível e assegurando o reabastecimento de forma racional para garantir o ciclo operacional da instituição e a melhor relação custo-benefício. É necessário ter sempre em conta que o grande volume de *stocks* implica custos, mas a sua falta implica riscos para os doentes.

Deste modo, os SF do CHTV operam com um determinado orçamento que tem que ser gerido criteriosamente tendo em conta o histórico das entradas e saídas, dados de consumo e os níveis mínimos e máximos de *stock*. Por incapacidade orçamental (ou por outros motivos extrínsecos aos SF), muitas vezes é impossível manter o *stock* nos níveis máximos, o que se reflete no racionamento controlado de determinados medicamentos para os doentes ou para os serviços da instituição. Este fator representa uma ameaça para o trabalho do farmacêutico ao nível de gestão de compras que muitas vezes vê o seu trabalho condicionado pela falta de recursos financeiros e uma ameaça para nós, enquanto futuros profissionais, que iremos trabalhar na mesma situação e com as mesmas dificuldades. Logicamente, que o trabalho de um profissional também se vê pela maneira como lida com as situações e pela capacidade que tem para as resolver com os meios ao seu alcance, o que se torna num desafio útil para o crescimento pessoal e profissional.

3.4.3 Áreas de atuação do farmacêutico em falta no plano curricular do MIFC

Ao longo percurso académico adquirimos conhecimentos essenciais às várias vertentes de atuação do farmacêutico, que demonstram uma versatilidade e multidisciplinaridade do MIFC. No entanto, senti que existe uma lacuna nesta multidisciplinaridade no que respeita à Farmácia Hospitalar. A falta de formação académica em algumas áreas da Farmácia Hospitalar dificulta muitas vezes a demonstração do saber. Refiro-me, por exemplo, à oncologia. O escasso contacto com os fármacos citotóxicos e anticorpos monoclonais ao longo da formação académica dificultou a assimilação de conteúdos, tendo sido necessário um estudo diário para complementar a aprendizagem prática.

Outro exemplo inserido no mesmo contexto diz respeito à falta de integração no plano curricular de uma unidade orientada para a gestão financeira que, mais uma vez, nos deixa pouco aptos para trabalhar neste setor, isto porque as unidades curriculares de gestão ficam aquém da realidade hospitalar.

4. CONCLUSÃO

Fazendo uma análise geral do estágio curricular na Farmácia Hospitalar dos SF do CHTV posso afirmar que o mesmo correspondeu às necessidades e expectativas pessoais e académicas, representando um ponto fundamental na minha caminhada enquanto estudante do MICF.

A presença nos vários setores de atuação farmacêutica proporcionou-me uma visão bastante ampla acerca das funções e responsabilidades do farmacêutico e da pluralidade desta profissão, tornando possível o desenvolver de um conjunto de aptidões que, com certeza, serão bastante úteis no futuro profissional. A minha formação base, aliada ao estágio anterior realizado na mesma instituição permitiram-me uma melhor adaptação à equipa e ao serviço, uma aprendizagem base que foi aprofundada e consolidada com esta segunda experiência.

Na minha opinião pessoal, os SF deste hospital possuem os requisitos necessários a um bom funcionamento quer em termos de recursos humanos, quer em termos de divisão e gestão de tarefas e todos os setores cumprem, de uma maneira geral, com as recomendações daquilo que se consideram as boas práticas. A implementação de um sistema de gestão da qualidade que permite a organização dos SF, numa lógica de processos, com uma definição de responsabilidades e níveis de intervenção, traduz-se numa mais-valia num serviço com a vertente de ensino e formação.

Com a certeza de que há ainda um longo caminho a percorrer, concluo com o sentimento de privilégio por ter tido a oportunidade de conhecer melhor o funcionamento dos SF do CHTV e de poder continuar a exercer um papel útil na sociedade e na melhoria da qualidade de vida dos doentes. Agradeço a oportunidade e o apoio que me deram, a forma como me receberam e a confiança em mim depositada.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DECRETO-LEI n.º 30/2011. D.R. I Série. 43 (2011-03-02) 1274 - 1277.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Centro Hospitalar Tondela - Viseu**. [Acedido a 28 de Julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.chtv.min-saude.pt/instituicao/>
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar - **Manual da Farmácia Hospitalar**. Lisboa: INFARMED, 2005. [Acedido a 28 de Julho de 2019]. Disponível na Internet:
<http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
4. CENTRO HOSPITALAR TONDELA - VISEU. **Manual do Sistema de Gestão da Qualidade dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Tondela – Viseu, EPE**. Viseu, 2012.
5. DECRETO-LEI n.º 97/95. D.R. I Série. 108 (1995-10-05) 2645-2647.
6. DESPACHO n.º 2802/2013. D.R. II Série. 38 (2013-02-22) 7179-7180.
7. DESPACHO n.º 2325/2017. D.R. II Série. 55 (2017-03-17) 4913-4914.
8. DECRETO-LEI n.º 501/1999. D.R. I Série. 270 (1999-11-19) 8229-8233.
9. BEGER, M. M.; PICHARD, C. - **Development and current use of parenteral nutrition in critical care – an opinion paper**. Critical Care Vol. 18, nº 478 (2014).

Parte III

Psoríase e novas abordagens terapêuticas

Monografia orientada pela Professora Doutora Eugénia Pina

ABREVIATURAS

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

AINES - Anti-inflamatórios Não Esteróides

AMP - Adenosina Monofosfato

A3AR - Recetor de Adenosina A3

BSA - *Body Surface Area*

DGS - Direção Geral de Saúde

DLQI - Índice Dermatológico de Qualidade de Vida

Fc - Fragmento cristalizável

HLA - Antígeno Leucocitário Humano

IG - Imunoglobulina

IL - Interleucina

IL-R - Recetor de Interleucina

INF - Interferão

IV - Intravenoso

JAK - *Janus Associated Kinases*

O/A - Óleo em água

PASI - *Psoriasis Area Severity Index*

PBO - Placebo

PDE - Fosfodiesterase

PGA - *Physician Global Assessment*

PSORS - *Psoriasis Susceptibility*

PUVA - Psoraleno e radiação UVA

SC - Subcutâneo

STAT - *Signal Transducers and Activators of Transcriptions*

Th - *T-helper*

TNF - Fator de Necrose Tumoral

sTNF - Fator de Necrose Tumoral solúvel

tmTNF - Fator de Necrose Tumoral transmembranar

TNFR - Recetor de Fator de Necrose Tumoral

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

TyK - Tirosina Quinases

UV - Radiação Ultravioleta

RESUMO

A psoríase é uma doença inflamatória crónica imuno-mediada e geneticamente determinada, caracterizada por hiperplasia epidérmica e com impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. É uma doença multifatorial que afeta cerca de 2 a 3 % da população mundial.

Os progressos na compreensão das bases imunopatogénicas da doença e os avanços tecnológicos permitiram o desenvolvimento de novos fármacos, por via da biotecnologia recombinante, que vieram revolucionar a abordagem terapêutica da psoríase moderada a grave. Estes fármacos, denominados de agentes biológicos, estão direcionados para atuar em determinadas fases da patogénese de forma a interromperem as vias moleculares que levam ao estado inflamatório persistente.

O tratamento com agentes biológicos apresenta inconvenientes, nomeadamente os encargos económicos elevados, a via de administração e a perda de efeito terapêutico a longo prazo. O desenvolvimento de novas moléculas com ação imunomoduladora, classificadas como “pequenas moléculas com mecanismo de ação intracelular”, ainda que apresentem uma eficácia mais limitada, surgiu na tentativa de dar resposta a estas problemáticas. De igual forma, a introdução de agentes biossimilares no mercado, além de reduzir os encargos económicos, aumenta a acessibilidade dos doentes a esta terapêutica, propondo-se cada vez mais a alterar o paradigma do tratamento da psoríase.

Palavras-chave: Psoríase; tratamento tópico; tratamento sistémico; fator de necrose tumoral alfa; interleucina 12; interleucina 17; interleucina 23; agentes biológicos; pequenas moléculas; biossimilares.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory disease that is immuno-mediated and genetically characterized by epidermal hyperplasia, with a significant impact on the quality of life. It is a multifactorial disease that affects about 2 to 3% of the world's population.

Progress in understanding the immunopathogenic bases of the disease and the advances in technologies allowed the development of new drugs, by biotechnology, which came to revolutionize the therapeutic approach of moderate to severe psoriasis. These drugs, called biological agents, are directed to act at certain stages of the pathogenesis in order to disrupt the molecular pathways leading to the persistent inflammatory state.

Treatment with biological agents has drawbacks like high economic costs, the route of administration and long-term loss of therapeutic effect. The development of new molecules with immunomodulatory action, classified as "small molecules with intracellular mechanism of action", which still have limited effectiveness, has arisen in attempt to respond to these problems. Similarly, the introduction of biosimilar agents into the market, in addition to reduce the economic burden, increases the accessibility of patients to this therapeutics, proposing a change in the paradigm of psoriasis treatment.

Keywords: Psoriasis; topical treatment; systemic treatment; tumor necrosis factor alpha; interleukin 12; interleukin 17; interleukin 23; biological agentes; small molecules; biosimilars.

I. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, recorrente, caracterizada pela presença de placas eritemato-descamativas, bem delimitadas e de caráter pruriginoso, com impacto significativo na vida dos doentes. Estima-se que afete 2 a 3 % da população mundial. ^{1,2}

A sua patogénese não é totalmente conhecida. Pensa tratar-se de uma doença imunomediada e geneticamente determinada em que a libertação excessiva de citoquinas e quimiocinas por linfócitos e outras células imunitárias afeta a condição dérmica. Fatores ambientais como traumas, infeções, álcool, tabaco e *stress* podem promover o desenvolvimento da doença, mas a etiologia da sua forma aguda encontra-se ainda desconhecida. ³

A forma mais frequente é a psoríase em placas com três níveis de classificação: ligeira, moderada e grave. Não tão comuns são a forma gutata, eritrodérmica, inversa, palmoplantar e pustolosa generalizada. No entanto, 5 a 40% dos doentes com psoríase pode desenvolver a forma artropática, condição que envolve as articulações periféricas, sacroilíacas, esqueleto axial e unhas, podendo culminar com a deformação e lesão articular permanente. ^{1,4}

A psoríase em placas na sua forma moderada a grave afeta cerca de 30% dos doentes e requer tratamento crónico com agentes sistémicos, de forma a induzir e manter a remissão. A forma mais leve da doença passa, geralmente, pela aplicação de agentes tópicos. ²

O diagnóstico é essencialmente clínico, apoiado na observação de lesões características (placas eritemato-descamativas redondas ou ovaladas, de contornos bem definidos e simétricas, cobertos por escamas espessas, pouco aderentes e de cor branca-acinzentada), presentes em áreas extensoras dos membros, couro cabeludo, regiões lombo-sagrada e glútea e, por vezes, superfícies palmo-plantares. Lesões ungueais podem surgir até 50% dos casos. ^{3,5,6}

Várias co-morbilidades têm vindo a ser associadas à psoríase, como a doença cardiovascular, obesidade e síndrome metabólico, passando a ser considerada uma doença sistémica. ^{1,3}

Os progressos na compreensão da patogénese da doença e os avanços tecnológicos permitiram o desenvolvimento de novos fármacos, através da biotecnologia recombinante, direcionados para a imunopatogenia da doença, que vieram revolucionar a abordagem terapêutica da psoríase moderada a grave. A eficácia, o perfil de segurança e a baixa toxicidade são as grandes vantagens destes fármacos denominados de agentes biológicos. Os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e das interleucinas (IL) constituem um dos maiores avanços no tratamento da psoríase dos últimos anos. ^{1,4}

O tratamento com agentes biológicos apresenta, porém, alguns entraves. Os encargos económicos elevados, a via de administração e ainda a perda de efeito terapêutico experimentada por alguns doentes levaram à necessidade de desenvolvimento de novas moléculas com ação imunomoduladora. Estas moléculas são classificadas como “pequenas moléculas com mecanismo de ação intracelular” e, apesar de uma eficácia comprovada menos notável que os agentes biológicos, conseguem colmatar as desvantagens apresentadas por estes. ⁴

Considerando o anteriormente exposto, o objetivo do presente trabalho é apresentar uma revisão da literatura do tratamento da psoríase em placas na sua forma moderada a grave, com maior foco nos novos tratamentos, nomeadamente os fármacos biológicos e as “pequenas moléculas” recentemente aprovados; abordam-se as características farmacológicas e mecanismos de ação, os ensaios clínicos publicados, a eficácia e perfil de segurança.

2. ETIOLOGIA

A psoríase é uma doença multifatorial e a sua etiologia ainda não está totalmente esclarecida. Estudos apontam a genética como uma componente relevante na etiologia da doença. Existem pelo menos 9 genes com ligação à psoríase. Estes designam-se de genes de suscetibilidade à psoríase (PSORS), estando atualmente identificados de 1 a 9 (PSORS1-PSORS9). Cada um é responsável por uma parte significativa da resposta inflamatória nos seres humanos. Mutações nestes genes são encontradas geralmente nos doentes que sofrem de psoríase. ^{3,6,7}

O PSORS1, localizado na região do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), no cromossoma 6, é considerado o gene de suscetibilidade mais importante pela presença do alelo HLA-Cw6 (antigénio leucocitário humano C, variação w6) e acredita-se que seja responsável por 35% a 50% da hereditariedade da doença. ^{3,7-10}

Doentes com psoríase apresentam predisposição genética associada a vários genes, para além dos alelos de HLA: os que codificam a IL-23R (recetor para a interleucina 23), a IL-12 β (subunidade beta da interleucina 12), e o TNF α . ^{5,7,9}

Mediante a idade de aparecimento da doença, podem ser considerados dois tipos de psoríase: tipo I (menos de 40 anos) e tipo II (mais de 40 anos). Doentes com o tipo I têm história familiar, o que geralmente não acontece com os do tipo II. ¹¹

É sabido que o sistema imunológico desempenha um papel relevante na fisiopatologia da psoríase. Existem evidências de que a doença pode ser agravada pela interrupção do

tratamento com corticosteroides sistêmicos (efeito *rebound*), pelo uso de anti-maláricos, lítio e medicamentos beta-bloqueadores. Observa-se também uma exacerbação em doentes com o vírus VIH. ^{3,12}

Infeções do trato respiratório, como faringite estreptocócica foram associados ao aparecimento de alguns tipos de psoríase. As toxinas desta bactéria atuam como superantígenos, resultando numa complexa cascata de ativação de células T, células de Langerhans e queratinócitos. ^{3,5,8}

O efeito de *Koebner*, também chamado de resposta isomórfica, que resulta do aparecimento de lesões psoriáticas em locais de trauma ou escoriações (arranhões, tatuagens, queimaduras solares, irritantes químicos e mordidas de animais) é um fenómeno com impacto clinicamente relevante na atividade da doença. A obesidade, o *stress*, o consumo de álcool e o tabagismo têm sido igualmente associados ao desencadeamento da patologia. ^{3,5,6,9,12}

3. IMUNOPATOGÉNESE

A imunopatogénese da psoríase envolve uma complexa cascata de mediadores inflamatórios. As alterações epidérmicas e vasculares observadas na psoríase são resultado de processos inflamatórios primários, com ativação dos mecanismos imunológicos inatos e adquiridos e de processos inflamatórios secundários com recrutamento de células inflamatórias para a lesão psoriática. ^{1,13}

De acordo com o atual paradigma, determinados antígenos (endógenos ou exógenos) são incorporados pelas células dendríticas (células apresentadoras de antígeno) que migram até aos gânglios linfáticos e interagem com os linfócitos T, ativando-os. Para além da interação inicial, a ativação da célula T depende de um processo de co-estimulação que ocorre através de moléculas formadas à superfície de ambas as células (moléculas de adesão celular), com produção de uma *sinapse imunológica*. A sinapse leva à libertação

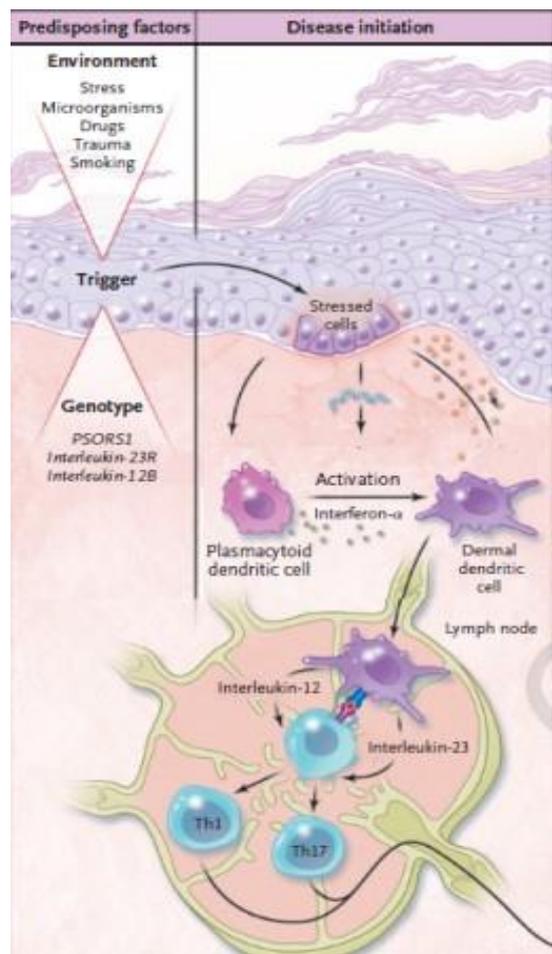


Figura 1 - Imunopatogénese da psoríase: fatores desencadeantes e ativação das células T. Adaptado de Nestle F. et al ⁷

de citocinas ($\text{TNF}\alpha$, $\text{INF}\gamma$, IL-12, IL-15 e IL-23), quimiocinas e fatores de crescimento que promovem a inflamação, com recrutamento de maior número de células inflamatórias, a proliferação de queratinócitos e a angiogênese.^{1,3,9,13-16}

Por influência das IL-12 e IL-23, os linfócitos T ativados diferenciam-se, preferencialmente, em linfócitos T *helper* 1 (produtores de $\text{TNF}\alpha$ e $\text{INF}\gamma$) e linfócitos T *helper* 17 (produtores de $\text{TNF}\alpha$, IL-17A, IL-17F e IL-22), respectivamente. Os linfócitos T diferenciados migram para a pele libertando mediadores inflamatórios que aumentam a proliferação de queratinócitos (Figuras 1 e 2).^{1,3,9,13-17}

Juntamente com a IL-17 e IL-22, a IL-19, IL-20 e IL-24 (produzidas por macrófagos) induzem a ativação dos queratinócitos, levando à sua hiperproliferação e à produção de péptidos antimicrobianos (PAMs), citocinas e quimiocinas que, por sua vez, recrutam e ativam outras células do sistema imunológico (Figura 2). Níveis elevados de $\text{INF}\gamma$ levam ao aumento da produção de IL-23 pelas células dendríticas, ao passo que diminuem a produção de IL-12 e inibem a apoptose dos queratinócitos, conduzindo à amplificação e sustentação da resposta inflamatória na psoríase e danos subsequentes na pele.^{1,3,9,13-18}

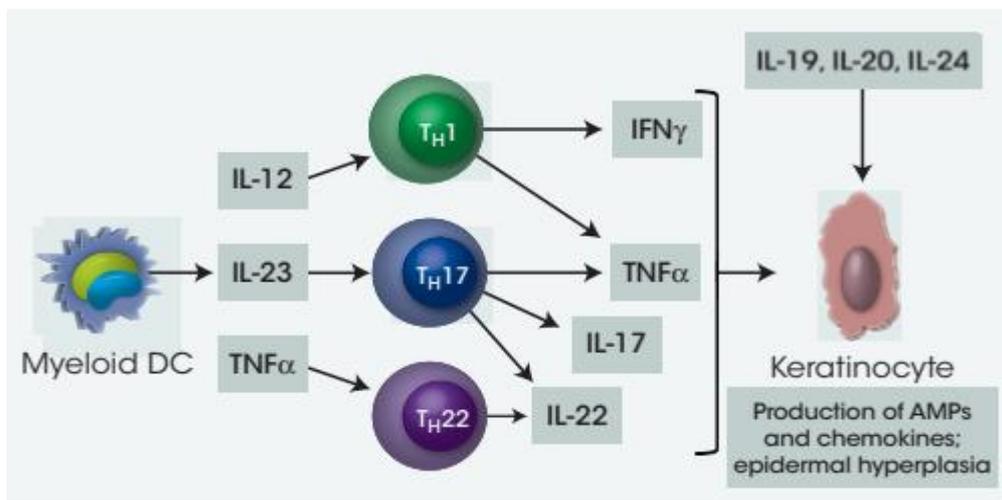


Figura 2 - Imunopatogênese da psoríase: diferenciação de células T imaturas e ativação de queratinócitos. Adaptado de Armstrong A. W. et al¹⁷

As alterações vasculares verificadas na psoríase são consequência da vasodilatação estimulada pelo óxido nítrico (NO), também produzido pelas células dendríticas, e da produção aumentada de fator de crescimento endotelial (VEGF) pelos queratinócitos, promovendo, desta forma, a angiogênese com consequente aumento da vascularização e inflamação.^{3,9,16}

A resposta inflamatória na psoríase expressa-se também a nível intracelular, com as vias de sinalização mediadas por fosfodiesterases, *janus kinases* e recetores de adenosina a eternizar a cascata inflamatória.

A fosfodiesterase 4 (PDE4) é uma enzima da família das fosfodiesterases que cataliza a decomposição de adenosina monofosfato cíclica (AMPc) em adenosina monofosfato (AMP). É a mais prevalente em células imunitárias e encontra-se também expressa nos queratinócitos. O AMPc é responsável pela regulação do sistema imune porque reduz a produção de mediadores pró-inflamatórios (TNF α , INF, IL-12, IL-22, IL-23) e aumenta a produção de mediadores anti-inflamatórios (IL-10), pelo que a sua conversão em AMP vai favorecer a resposta inflamatória exacerbada.¹⁸

As *janus associated kinases* (JAKs) são uma família de enzimas (tirosina quinases) essenciais na iniciação da via de sinalização ativada por citocinas. Desta família fazem parte quatro proteínas intracelulares, JAK1, JAK2, JAK3 e TyK2 (tirosina quinase 2), associadas a diferentes recetores de quinases. As JAKs encontram-se ligadas ao domínio intracelular dos recetores transmembranares que, ao serem ativados no seu domínio extracelular, sofrem uma alteração conformacional que altera a posição das JAKs, conduzindo à sua ativação. As JAKs ativadas fosforilam os resíduos de tirosina do recetor, promovendo a ligação de proteínas responsáveis pela transdução do sinal (STAT) e ativação da transcrição de genes específicos que controlam determinados processos como a proliferação, diferenciação e apoptose. A regulação da expressão génica explica o papel desta via de sinalização nas respostas inflamatórias e imunológicas, nomeadamente na regulação da proliferação, sobrevivência e diferenciação de linfócitos (Figura 3).¹⁸⁻²¹

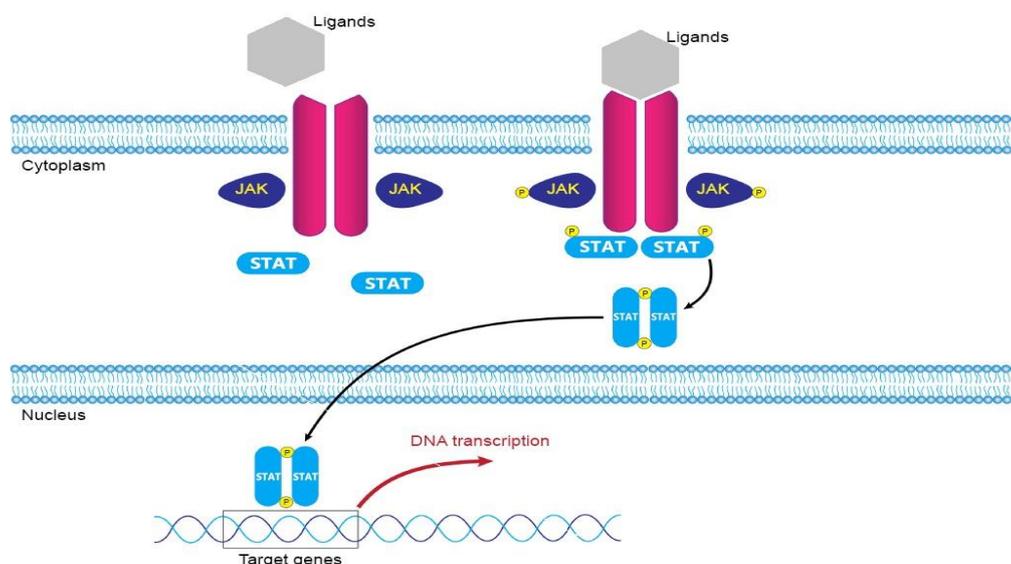


Figura 3 - Via de sinalização JAK-STAT. Adaptado de Triyankulsri e Suchonwanit.²¹

O recetor de adenosina A3 (A3AR) é um tipo de recetor de adenosina, membro do grupo dos recetores acoplados à proteína G, com a adenosina como ligante endógeno. Os A3AR são altamente expressos nas células mononucleares do sangue periférico dos doentes com psoríase e a sua ativação por um agonista específico diminui a via de sinalização NF- κ B (fator nuclear κ B), com regulação negativa da inflamação.

4. ABORDAGENS TERAPÊUTICAS CLÁSSICAS

Estão atualmente disponíveis vários tratamentos para a psoríase, no entanto esta é uma dermatose para a qual não existe cura. Os tratamentos visam limitar a progressão da doença, minimizar a severidade das lesões e melhorar a qualidade de vida dos doentes.

O diagnóstico diferencial é fundamental para adequar o tratamento à severidade e localização da doença. Existem diversos instrumentos para avaliar a gravidade da psoríase e conduzir o seu tratamento. Estes são também utilizados no seguimento da resposta à terapêutica instituída. Na avaliação da gravidade clínica recorre-se a três parâmetros: *Psoriasis Area and Severe Index* (PASI), *Body Surface Area* (BSA) e *Psoriasis Global Assessment* (PGA). Para a avaliação da qualidade de vida recorre-se ao questionário DLQI (*Dermatology Life Quality Index*).²²

O PASI relaciona a gravidade das lesões em cada segmento corporal (cabeça, tronco, membros superiores e membros inferiores) em relação ao eritema, à espessura, à descamação das placas e à superfície da área corporal afetada (BSA). A severidade das lesões é avaliada numa cotação compreendida de 0 a 6, sendo posteriormente somadas e apresentadas numa escala final entre 0 e 72. O PASI é o índice mais utilizado nos ensaios clínicos. O PGA diz respeito à avaliação global do médico, numa escala de 0 a 6 (“clear” a “very severe”), em relação ao aspeto das lesões.²²

As normas para o tratamento da psoríase em placas da Direção Geral de Saúde (DGS) recomendam o uso de terapias tópicas para a doença ligeira, ao passo que na psoríase moderada a grave, o tratamento passa por medicamentos sistémicos orais convencionais e fototerapia (Tabela I).²²

Tabela 1 - Abordagem clássica no tratamento da psoríase

Agentes tópicos (Psoríase ligeira)	Fototerapia (Psoríase moderada a grave)	Terapêutica sistêmica tradicional (Psoríase moderada a grave)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hidratantes/ Emolientes ✓ Queratolíticos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido salicílico ✓ Corticosteroides ✓ Retinoides <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tazaroteno ✓ Análogos da vitamina D3 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Calcitriol ▪ Calcipotriol ✓ Inibidores da calcineurina <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pimecrolímus ▪ Tacrolímus 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ UVB banda estreita ✓ PUVA 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Metotrexato ✓ Ciclosporina ✓ Retinoides (Acitretina)

4.1 Tratamentos tópicos

São a primeira linha de tratamento na psoríase em placas nas formas ligeiras e como adjuvante nas mais graves, diminuindo a proliferação e produção de mediadores inflamatórios envolvidos na patogênese da inflamação da pele. Esta última estratégia pode permitir reduzir as doses necessárias de medicação sistêmica.

Os tratamentos tópicos incluem cremes, pomadas, geles e loções. A escolha da formulação depende da área de cobertura (por exemplo, loção e gel para o couro cabeludo ou zonas pilosas, creme para lesões exsudativas e pomada para lesões escamosas, liquenificadas ou ressecadas).⁵

O uso de hidratantes e emolientes é fundamental, uma vez que ajudam a reduzir a descamação e a manter a pele saudável e hidratada, diminuindo o prurido e a irritação. Os corticosteroides e derivados da vitamina D3 são tratamentos de primeira linha em monoterapia ou em associação, enquanto os retinoides tópicos e os inibidores da calcineurina têm uso limitado, dada a sua modesta eficácia em monoterapia. As características farmacológicas dos principais agentes tópicos utilizados na psoríase na sua forma ligeira estão descritos na Tabela 2.^{3,5,23-26}

Tabela 2 - Tratamento tópico da psoríase e suas características farmacológicas

Agentes tópicos	Mecanismo de ação	Indicações	Efeitos colaterais relevantes
<i>Hidratantes, emolientes</i>	Retêm a água, favorecendo a hidratação e a perda por evaporação	Adjuvantes do tratamento tópico; Formulações O/A aumentam a penetração de UVA e UVB se usados antes da radiação	Bem tolerados
<i>Queratolíticos (ácido salicílico)</i>	Diminuem a descamação e a espessura das lesões	Adjuvantes do tratamento tópico; Associados à ação hidratante dos emolientes, potenciam a penetração e ação de princípios ativos (ex: corticosteroides)	Irritação cutânea
<i>Corticosteroides tópicos</i>	Ação anti-inflamatória, antipruriginosa, antiproliferativa, imunossupressora e vasoconstritora: diminuição do eritema, da descamação e do prurido	Tratamento de 1ª linha em monoterapia ou em combinação com análogos da vitamina D3	Risco de atrofia cutânea e efeito <i>rebound</i> em caso de descontinuação
<i>Retinoides tópicos (tazaroteno)</i>	Diminuem a hiperproliferação e a inflamação epidérmica pela ligação aos subtipos β e γ do recetor do ácido retonóico (RAR)	Tratamento de 2ª linha em combinação com corticosteroides; Modesta eficácia em monoterapia	Irritação, prurido, ardor e eritema
<i>Análogos da vitamina D3 (calcitriol e calcipotriol)</i>	Inibem a proliferação e diferenciação anormal de queratinócitos pela ligação a recetores seletivos de vitamina D	Tratamento de 1ª linha em monoterapia ou em combinação com os corticosteroides; Perfil de segurança superior aos corticosteroides (úteis no tratamento a longo prazo)	Fotossensibilização
<i>Inibidores da calcineurina (pimecrolimus e tacrolimus)</i>	Inibem o fator de transcrição de interleucinas e de TNF α , reduzindo a resposta inflamatória	Limitada penetração em placas espessas; Indicados nas formas localizadas na face e dobras (zonas de maior absorção)	Bem tolerados

4.2 Fototerapia

O papel da radiação ultravioleta (UV) no controlo das lesões psoriáticas é largamente reconhecido, sendo habitual os doentes referirem uma melhoria da doença em períodos de maior exposição solar. A radiação UV induz apoptose de células T patogénicas nas lesões epidérmicas com consequentes efeitos anti-proliferativos, anti-inflamatórios e imunomoduladores.²⁷

A fototerapia com radiação UV é recomendada como terapêutica de primeira linha, na psoríase em placas moderada a grave, quando os tratamentos por via tópica não são totalmente eficazes ou o envolvimento cutâneo é demasiado extenso para um tratamento baseado em fármacos de aplicação tópica. Pode ser também indicada nos casos graves de psoríase das palmas das mãos, das plantas dos pés ou do couro cabeludo, em mulheres grávidas ou em doentes em que a terapêutica sistémica está contraindicada. A fototerapia pode ser utilizada em monoterapia ou com outros tratamentos tópicos ou sistémicos, facilitando o controlo mais rápido da dermatose e permitindo a utilização de doses mais baixas de fármacos, reduzindo os efeitos secundários dos tratamentos e o desconforto do doente.^{3,4,27}

A fototerapia inclui radiação ultravioleta B (UVB) de banda estreita ou psoraleno com radiação ultravioleta A (PUVA). A fototerapia com UVB de banda estreita atualmente é a mais usada para tratar a psoríase, apresentando menor risco de cancro de pele em comparação com a fototerapia de UVA. A fototerapia com PUVA é um tratamento combinado, eficaz para controlar a psoríase na doença disseminada, mas os constrangimentos decorrentes da necessidade de administração de fotossensibilizantes e o maior potencial de efeitos adversos tornam a radiação UVB a fototerapia de primeira linha.^{3,5,17,27}

Apesar de ser reconhecida a sua eficácia e segurança, o papel da fototerapia no envelhecimento cutâneo bem como um potencial aumento do risco do aparecimento de lesões cutâneas malignas deve ser tido em conta.

4.3 Tratamentos sistémicos

A terapêutica sistémica com metotrexato, retinoides e ciclosporina é usada há largos anos e ainda constitui a primeira linha no tratamento da psoríase em doentes não controlados com agentes tópicos ou fototerapia.^{3,5,28}

O metotrexato é o fármaco de eleição pela sua relação custo-efetividade e administração semanal, enquanto a ciclosporina, apesar da toxicidade renal que limita a sua utilização a longo prazo, apresenta segurança durante a gravidez.^{3,5,28,29}

Os retinoides têm uma eficácia limitada em monoterapia mas são úteis no tratamento de manutenção.^{3,5,28}

Embora seja reconhecida a sua eficácia, estes fármacos estão, de um modo geral, associados a vários efeitos adversos, perda de eficácia a longo prazo, potenciais interações medicamentosas e toxicidade. As suas características farmacológicas estão descritas na Tabela 3.^{3-5,28,30}

Tabela 3 - Tratamento sistêmico da psoríase e suas características farmacológicas

Agentes sistêmicos	Mecanismo de ação	Indicações	Efeitos colaterais, contraindicações e interações relevantes
<i>Metotrexato</i>	Quimioterápico de fase S: atua sobre as populações celulares em fase de crescimento exponencial (queratinócitos), pela inibição competitiva da atividade da enzima diidrofolato-redutase	Fármaco de eleição no tratamento da psoríase moderada a grave: boa relação custo-efetividade e administração semanal	Uso limitado a longo prazo: elevação de enzimas hepáticas, supressão da medula óssea e fibrose pulmonar; Interações medicamentosas (ex: AINES)
<i>Ciclosporina</i>	Induz imunossupressão pela inibição da calcineurina, resultando na inibição da primeira fase de ativação das células T e consequente inibição da transcrição de interleucinas e TNF α	Fármaco de 2ª linha no tratamento da psoríase moderada a grave; Seguro na gravidez	Uso a longo prazo é desaconselhado: toxicidade renal e risco de hipertensão
<i>Retinoides sistêmicos (acitretina)</i>	Ação anti-inflamatória e imunomoduladora: redução das células T pela inibição de citocinas, diminuição da proliferação de queratinócitos e da migração de neutrófilos para a epiderme	Eficácia limitada em monoterapia mas útil como tratamento de manutenção; Melhoria substancial na resposta clínica no tratamento combinado com análogos da vitamina D3 ou fototerapia	Teratogenicidade; Dislipidemias; Ausência de citotoxicidade; Não induz imunossupressão

5. NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

O avanço na compreensão da fisiopatologia e das bases imunopatogênicas da psoríase levou à emergência de novas terapêuticas farmacológicas, especificamente direcionadas para as alterações patogênicas da doença. Em 2003 foram introduzidos os primeiros tratamentos biológicos para a psoríase que vieram revolucionar a abordagem terapêutica da doença.¹⁸

Apesar dos primeiros biológicos aprovados no tratamento da psoríase já contarem com mais de uma década de existência, serão referidos todos os agentes que estão atualmente aprovados para o tratamento da patologia.

5.1 Tratamento com agentes biológicos

Os agentes biológicos são produzidos e isolados a partir de sistemas vivos, como bactérias, leveduras ou células de mamíferos, recorrendo à tecnologia de ADN recombinante e têm como alvo elementos precisos que intervêm na cascata imunológica, diretamente envolvidos na indução e manutenção das lesões psoriáticas. Do ponto de vista estrutural consistem em proteínas de fusão (designadas pelo sufixo *-cept*) ou anticorpos monoclonais (designados pelo sufixo *-mab*). A sua introdução constituiu um avanço significativo na abordagem da psoríase em placas moderada a grave e da artrite psoriática.^{2,4,28}

Uma das grandes vantagens destes agentes, para além da eficácia, é o seu perfil de segurança na ausência de toxicidade em órgãos-alvo, particularmente de nefro ou hepatotoxicidade, típico dos tratamentos sistémicos convencionais. Mostram-se mais eficazes e seguros no controlo da doença, proporcionando períodos de remissão mais longos e provando uma boa relação eficácia/risco. No entanto, continua a existir alguma preocupação relativamente ao seu perfil de segurança, nomeadamente à imunossupressão e conseqüente risco de desenvolvimento de infeções graves, neoplasias, *Major Adverse Cardiovascular Events* ou doenças desmielinizantes.^{1,2,4,31}

É de salientar que os biológicos não são curativos, uma vez que não influenciam a etiologia da doença. Estão direcionados para atuar em determinadas fases da patogénese de forma a interromperem as vias moleculares que levam ao estado inflamatório persistente, neutralizarem as células imunológicas que medeiam a inflamação ou ativarem os processos anti-inflamatórios endógenos. No entanto, estes mecanismos podem resultar numa diminuição da resposta imunológica a agentes oportunistas, bem como numa diminuição da imunovigilância anti-tumoral, promovendo o desenvolvimento de infeções e aumentando o risco de aparecimento de neoplasias.^{2,32}

A experiência clínica com estes fármacos ainda é reduzida face aos convencionais. A pouca informação sobre a segurança do uso prolongado, bem como o elevado encargo financeiro, são razões pelas quais a sua utilização é ainda limitada. Deste modo, é essencial uma abordagem prudente na sua recomendação, bem como uma otimização e individualização de protocolos de forma a tirar partido da sua eficácia clínica e, ao mesmo tempo, reduzir os efeitos adversos.²⁸

Segundo as normas da Direção Geral de Saúde (DGS), a indicação para a utilização de agentes biológicos na psoríase está restrita a utentes em que a terapêutica convencional (metotrexato, ciclosporina, retinoides e fototerapia) não foi eficaz, por ausência de resposta, intolerância ou contra-indicação.²²

São candidatos a terapêutica biológica os adultos com psoríase em placas moderada ou grave definida por índice de gravidade e extensão da psoríase (PASI) igual ou superior a 10, ou envolvimento igual ou superior a 10% da área de superfície corporal (BSA) e um índice dermatológico de qualidade de vida (DLQI) superior a 10. A doença deve ter sido grave, pelo menos, nos últimos 6 meses e refratária a tratamento sistémico convencional, devendo observar-se, pelo menos, um dos seguintes critérios clínicos:²²

- Risco elevado de desenvolver toxicidade relacionada com terapêutica sistémica convencional;
- Intolerância ou ausência de resposta a terapêuticas sistémicas convencionais;
- Controlo apenas em regime de internamento com terapêuticas sistémicas convencionais;
- Patologias associadas ou comorbilidades significativas que limitem ou contraindiquem o uso de agentes sistémicos convencionais;
- Formas instáveis muito graves de psoríase;
- Psoríase artropática com envolvimento cutâneo significativo.

O uso destes fármacos está contra-indicado em doentes com tuberculose ativa, infeção pelo vírus da hepatite B e do VIH, insuficiência cardíaca congestiva (anti-TNF α), infeções graves ativas e na gravidez e aleitamento. Antes de ser iniciado o tratamento, devem realizar-se um conjunto de exames auxiliares de diagnóstico.²²

De acordo com o mecanismo de ação, os agentes biológicos podem ser classificados em dois grupos: os moduladores das células T (entretanto retirados do mercado) e os anti-citocinas, incluindo este último os inibidores do TNF α e os inibidores das interleucinas.^{1,2}

5.1.1 Inibidores do TNF α

O TNF α é uma citocina pró-inflamatória produzida em excesso na psoríase, sendo determinante na patogênese da doença. Induz a inflamação e a morte celular por apoptose, inibindo a gênese tumoral e replicação viral por estimulação da libertação de citocinas inflamatórias, moléculas de adesão celular e quimiocinas. Pode encontrar-se na forma solúvel (sTNF) ou transmembranar (tmTNF), tornando-se biologicamente ativo através da ligação a recetores específicos: TNFR1 (p55) e TNFR2 (p75). Os inibidores ligam-se ao TNF α ou ao seu recetor, impedindo a sua ação.³³

Sendo uma citocina que desempenha um papel fulcral na defesa do hospedeiro, nomeadamente no recrutamento, ativação e diferenciação de macrófagos e outras células de defesa e na formação e continuidade do granuloma, a sua inibição pode resultar na diminuição da resposta contra agentes patogénicos, bem como na reativação da tuberculose latente.^{34,35}

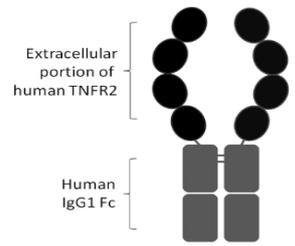
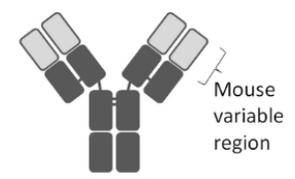
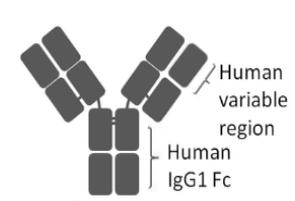
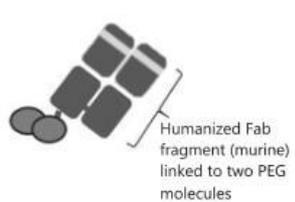
Atualmente existem cinco diferentes agentes biológicos anti-TNF α aprovados para o tratamento da psoríase, agrupados em duas categorias: proteínas de fusão com recetores solúveis do TNF (etanercept) e anticorpos monoclonais (infiximab, adalimumab e certolizumab pegol).

As reações adversas mais frequentes são devidas ao impacto destes fármacos no sistema imunitário e traduzem-se em infeções (principalmente das vias respiratórias superiores), cefaleias e reação no local de injeção. Foi detetado o desenvolvimento de autoanticorpos (principalmente com infiximab e adalimumab), que por vezes comprometeram a eficácia do tratamento, mas não impediram uma resposta à terapêutica.³⁶

Os inibidores do TNF α podem ser combinados com corticosteroides tópicos, análogos da vitamina D e retinoides ou, quando necessário, com outros medicamentos sistémicos convencionais e fototerapia, de forma a melhorar a resposta ao tratamento; no entanto, a maioria destas recomendações baseiam-se em revisões sistemáticas e relatos de casos devido à falta de ensaios clínicos que permitam a combinação de tratamentos.³⁶

A Tabela 4 resume as características estruturais e mecanismos de ação dos fármacos anti-TNF α atualmente aprovados na psoríase em placas na sua forma moderada a grave.³⁷⁻⁴⁰

Tabela 4 – Agentes biológicos anti-TNF α aprovados para o tratamento da psoríase em placas. Imagens adaptadas de Chadwick et al ⁴¹

Anti TNF α	Ano*	Constituição	Mecanismo de ação
<p><i>Etanercept</i></p>  <p>Extracellular portion of human TNFR2</p> <p>Human IgG1 Fc</p>	2004	Proteína de fusão constituída pelo recetor TNF 2 (TNFR2) e pela região Fc do anticorpo humano de IgG1	Inibe competitivamente a ligação do TNF α e TNF β aos recetores de TNF na superfície celular
<p><i>Infliximab</i></p>  <p>Mouse variable region</p>	2006	Anticorpo monoclonal quimérico homem-murino (25 a 30% de proteína animal)	Liga-se com elevada afinidade ao sTNF e tmTNF, inibindo a sua interação com os recetores TNF (p55 e p75)
<p><i>Adalimumab</i></p>  <p>Human variable region</p> <p>Human IgG1 Fc</p>	2008	Anticorpo monoclonal de IgG1 100% humano	Liga-se ao sTNF e tmTNF, inibindo a sua interação com os recetores TNF (p55 e p75); Modula as respostas biológicas reguladas pelo TNF ao nível das moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária
<p><i>Certolizumab pegol</i></p>  <p>Humanized Fab fragment (murine) linked to two PEG molecules</p>	2018	Fragmento Fab de um anticorpo humanizado monovalente anti-TNF, conjugado com duas moléculas de polietilenoglicol (5 a 10% de proteína animal)	Neutraliza seletivamente o TNF α (forma solúvel e transmembranar) mas não neutraliza o TNF β

*Ano de aprovação do fármaco

Vários estudos clínicos, nomeadamente de fase III, avaliaram os inibidores do TNF α versus placebo e fármacos convencionais (como o metotrexato), estabelecendo a eficácia dos mesmos. A Tabela 5 resume os principais resultados obtidos nestes estudos, nomeadamente a percentagem de doentes que alcançaram uma melhoria de 75% e 90% no PASI com a administração de inibidores do TNF α , nas posologias recomendadas, em comparação com os que receberam o placebo. ^{28,36,46,37-40,42-45}

Tabela 5 - Resultados dos estudos clínicos de fase III dos anti TNF α

Anti TNF α	Posologia e via administração	Evidência científica					Estudo clínico
		Sem.	PASI 75	PBO	PASI 90	PBO	
<i>Etanercept</i>	<u>Indução:</u> 50 mg SC 1 a 2x/semana (12 semanas) <u>Manutenção:</u> 50 mg SC 1x/semana	12	49% (2x/sem.)	4%	----	----	Estudo 2
			38% (1x/sem.)	2%	----	----	Estudo 4
<i>Infliximab</i>	<u>Indução:</u> 5 mg/kg IV nas semanas 0, 2 e 6 <u>Manutenção:</u> 5 mg/kg a cada 8 semanas	10	87,9%	5,9%	----	----	SPIRIT
			80,4%	2,6%	57,1%	1,3%	EXPRESS
<i>Adalimumab</i>	<u>Indução:</u> 80 mg SC semana 0 40 mg SC semana 1 <u>Manutenção:</u> 40 mg em semanas alternadas	16	60,9%	6,5%	----	----	REVEAL
<i>Certolizumab pegol</i>	<u>Indução:</u> 400 mg SC nas semanas 0, 2, 4 <u>Manutenção:</u> 200 mg a cada 2 semanas	16	75,8%	6,5%	43,6%	0,4%	CIMPASI-1
			82,6%	11,6%	55,4%	4,5%	CIMPASI-2

Sem.= Semana de tratamento em que se obtiveram os resultados apresentados; PBO= Placebo

5.1.2 Inibidores da IL-12/IL-23

A IL-12 e IL-23 são citocinas produzidas por células dendríticas ativadas na pele; fundamentais na indução e manutenção da resposta imune, assumem um papel relevante na patogênese da psoríase. São heterodímeros compostos por 2 subunidades cada, nomeadas de acordo com o seu tamanho. A subunidade p40, de 40 kDa, é comum às duas citocinas, sendo a IL-12 composta pela p40 e p35 e a IL-23 pela p40 e p19. A IL-12 é responsável pela diferenciação das células T em células Th1, ao passo que a IL-23 encontra-se envolvida na diferenciação das células T em células Th17.^{47,48}

A proteína p40 encontra-se altamente expressa nas lesões cutâneas psoriáticas. Os anticorpos anti-IL-12 e IL-23 ligam-se especificamente à subunidade p40, bloqueando a ligação das IL-12 e IL-23 aos seus recetores de superfície, inibindo a sua atividade (Figura 4).⁴⁷⁻⁴⁹

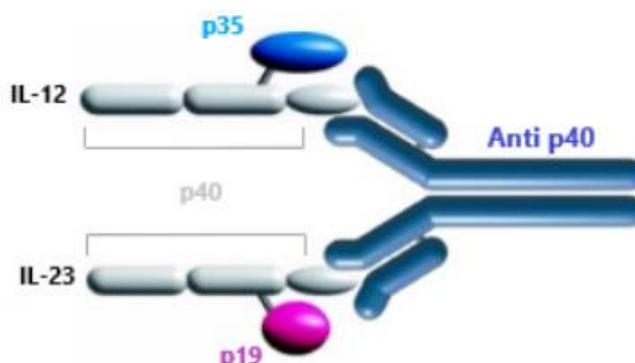


Figura 4 - Inibição da subunidade p40 da IL-12 e IL-23. Adaptado de Francusik e Sklodowska⁴⁹

O ustekinumab é o único agente biológico pertencente à classe dos inibidores da IL-12 e IL-23, atualmente aprovado para o tratamento da psoríase em placas. A Tabela 6 apresenta algumas das suas características farmacológicas e estruturais.^{17,36,50,51}

Tabela 6 - Agente biológico anti IL-12 e IL-23 aprovado para o tratamento da psoríase em placas. Imagem adaptada de Chadwick et al⁴¹

Anti IL-12/IL-23	Ano*	Constituição	Mecanismo de ação
<p><i>Ustekinumab</i></p>	2009	Anticorpo monoclonal humano de IgG I	Liga-se com alta especificidade e afinidade à subunidade p40 da IL-12 e da IL-23, bloqueando-a

*Ano de aprovação do fármaco

Os estudos realizados demonstraram que o ustekinumab é seguro e bem tolerado, com perfil de reações adversas semelhante ao placebo. Os efeitos adversos mais comuns foram as infeções do trato respiratório superior, nomeadamente a nasofaringite, e as reações no local de injeção. A incidência de infeções graves é baixa e não foram identificados casos de tuberculose, doenças desmielinizantes ou linfomas. Menos de 8% dos doentes tratados com o ustekinumab desenvolveram anticorpos anti-fármaco que diminuíram ligeiramente a eficácia mas não impediram uma resposta clínica.⁵⁰

Dois estudos clínicos de fase III, PHOENIX 1 e PHOENIX 2, avaliaram a eficácia deste fármaco nos regimes posológicos estabelecidos, estando os resultados apresentados na Tabela 7. A

eficácia de ustekinumab foi também comparada ao etanercept (estudo ACCEPT) e os resultados demonstraram eficácia superior para o primeiro (PASI 75: 67% versus 57%, respetivamente) ^{17,28,36,50,52}

Tabela 7 - Resultados dos estudos clínicos de fase III do Ustekinumab

Anti IL-12/IL-23	Posologia e via administração	Evidência científica					Estudo clínico
		Sem.	PASI 75	PBO	PASI 90	PBO	
Ustekinumab	<u>Indução:</u> 45 mg SC semana 0, 4 <u>Manutenção:</u> 45 mg a cada 12 semanas	12	67%	3%	42%	2%	PHOENIX 1
			67%	4%	42%	1%	PHOENIX 2

Sem.= Semana de tratamento em que se obtiveram os resultados apresentados; PBO= Placebo

Quando clinicamente necessário, o ustekinumab pode ser combinado com corticosteroides tópicos, análogos da vitamina D e retinoides para aumentar a eficácia, no entanto a perceção de segurança deriva apenas da observação da resposta clinica. A associação com fototerapia apresenta resposta clinica melhorada, no entanto a segurança desta combinação a longo prazo ainda não está bem estabelecida. ³⁶

5.1.3 Inibidores da IL-17

A IL-17 é uma família de citocinas pró-inflamatórias que atuam aumentando a expressão de quimiocinas que recrutam neutrófilos e monócitos ao local do processo inflamatório. Produzida essencialmente pelas células Th17, mas também por macrófagos, células de Langerhans e mastócitos, tem tido um papel fundamental na imunopatogénese da psoríase. ^{1,18,53}

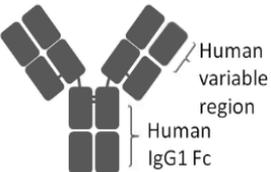
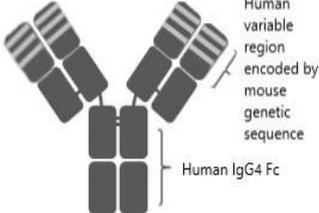
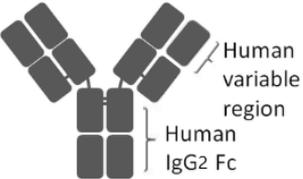
Os efeitos da IL-17 estendem-se a outras células cutâneas além dos queratinócitos, nomeadamente células dendríticas mielóides, macrófagos, fibroblastos e células endoteliais, potenciando as características inflamatórias observadas na psoríase. ⁵³

Sendo uma família de citocinas com estrutura similar, a IL-17A e a IL-17F são aquelas que apresentam maior analogia, compartilhando o mesmo recetor heterodimérico. Dos recetores da IL-17 (IL-17R), o recetor IL-17RA é o mais estudado, o mais abundante e o local de ligação da IL-17A e da IL-17F. A inibição da ação desta citocina ou do seu recetor (IL-17R) torna-se num alvo potencial para o tratamento da psoríase. ⁵⁴

Os tratamentos utilizados até então, como os inibidores do TNF α , apresentam implicações a nível de eficácia e segurança, nomeadamente no comprometimento do sistema imunitário e no aumento de infeções oportunistas. Apesar de a IL-17 contribuir para a defesa do organismo contra alguns microrganismos patogénicos, os efeitos adversos de origem infecciosa não parecem ser um problema quando comparados aos inibidores do TNF α .^{53,55}

As características estruturais e o mecanismo de ação dos fármacos desta classe encontram-se descritos na Tabela 8.^{36,56–58}

Tabela 8 - Agentes biológicos anti IL-17 aprovados no tratamento da psoríase em placas

Anti IL-17	Ano*	Constituição	Mecanismo de ação
<p>Secukinumab</p> 	2015	Anticorpo monoclonal de IgG1 totalmente humano	Liga-se seletivamente à IL-17A, impedindo a interação com o seu recetor
<p>Ixekizumab</p> 	2016	Anticorpo monoclonal de IgG4 humanizado	
<p>Brodalumab</p> 	2017	Anticorpo monoclonal de IgG2 totalmente humano	Liga-se ao recetor da IL-17A e bloqueia as atividades biológicas das citocinas pró-inflamatórias IL-17A, IL-17F, heterodímero IL-17A/F e IL-17E (ou IL-25)

*Ano de aprovação do fármaco

Eventos adversos mais frequentemente relatados foram as infeções do trato respiratório superior (principalmente rinites e nasofaringites), ligeiras a moderadas no geral, eritema no local de injeção e cefaleias. Desenvolveram-se anticorpos contra secukinumab e brodalumab num número muito reduzido de doentes e de ixekizumab num número mais considerável (9-17%). Esta evidência não foi, até ao momento, relacionada com alterações do perfil farmacocinético, resposta clínica ou perfil de segurança dos fármacos, à exceção de,

aproximadamente, 1% dos doentes tratados com ixecizumab que apresentaram anticorpos neutralizantes associados a baixas concentrações do fármaco e a uma redução da resposta clínica.^{36,56–58}

Vários estudos clínicos estabeleceram a eficácia destes fármacos relativamente ao grupo controlo (Tabela 9).^{17,36,54,56–62}

Tabela 9 - Resultados dos estudos clínicos de fase III dos anti IL-17

Anti IL-17	Posologia e via de administração	Evidência científica					Estudo clínico
		Sem.	PASI 75	PBO	PASI 90	PBO	
Secukinumab	<u>Indução:</u> 300 mg SC nas semanas 0, 1, 2, 3, 4 <u>Manutenção:</u> 300 mg a cada 4 semanas	12	81,6%	4,5%	59,2%	1,2%	ERASURE
			77,1%	4,9%	54,2%	1,5%	FIXTURE
Ixekizumab	<u>Indução:</u> 160 mg SC na semana 0 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12 <u>Manutenção:</u> 80 mg a cada 4 semanas	12	82,6%	3,9%	64,6%	0,9%	UNCOVER 1
			77,5%	2,4%	59,7%	0,6%	UNCOVER 2
			84,2%	7,3%	65,3%	3,1%	UNCOVER 3
Brodalumab	<u>Indução:</u> 210 mg SC nas semanas 0, 1, 2 <u>Manutenção:</u> 210 mg a cada 2 semanas	12	83%	3%	70%	1%	AMAGINE 1
			86%	6%	70%	3%	AMAGINE 2
			85%	8%	69%	2%	AMAGINE 3

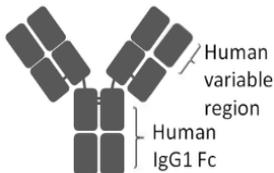
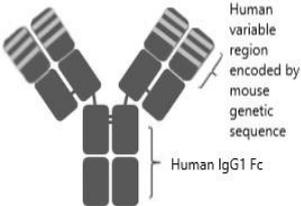
Sem.= Semana de tratamento em que se obtiveram os resultados apresentados; PBO= Placebo

No ensaio FIXTURE, que comparou também a eficácia do secukinumab com o etanercept, a percentagem de doentes que atingiu o PASI 75 na semana 12 foi maior com secukinumab do que com etanercept (77,1% e 44%, respetivamente). O secukinumab, ixekizumab e brodalumab demonstraram também uma eficácia superior ao ustekinumab em estudos clínicos de fase III (CLEAR, IXORA-S e AMAGINE 2/AMAGINE-3, respetivamente).^{17,36,54,56–62}

5.1.4 Inibidores da IL-23

Aprovados no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, o guselkumab e o tildrakizumab são dois inibidores específicos da IL-23. Algumas características estruturais e farmacológicas estão apresentadas na Tabela 10.^{36,63–65}

Tabela 10 - Agentes biológicos anti IL-23 aprovados para o tratamento da psoríase em placas. Imagens adaptadas de Chadwick et al.⁴¹

Anti IL-23	Ano*	Constituição	Mecanismo de ação
<p>Guselkumab</p>  <p>Human variable region Human IgG1 Fc</p>	2017	Anticorpo monoclonal de IgG1 totalmente humano	Bloqueia a subunidade p19 da IL-23
<p>Tildrakizumab</p>  <p>Human variable region encoded by mouse genetic sequence Human IgG1 Fc</p>	2018	Anticorpo monoclonal de IgG1 humanizado	Bloqueia a subunidade p19 da IL-23

*Ano de aprovação do fármaco

As reações adversas mais frequentemente relatadas com os inibidores da IL-23 foram, à semelhança dos anteriores, as infecções do trato respiratório superior. Anticorpos neutralizantes foram relatados em ambos os fármacos, no entanto não foi observada qualquer associação aparente entre o seu desenvolvimento e uma menor eficácia do tratamento.^{36,63,64}

Estudos clínicos estabeleceram a eficácia do guselkumab e tildrakizumab na melhoria percentual do PASI quando comparados com o placebo (Tabela 11). O guselkumab foi ainda comparado ao adalimumab (anti TNF α), alcançando melhores resultados.^{36,63–67}

Tabela 11 - Resultados dos ensaios clínicos de fase III dos anti IL-23

Anti IL-23	Posologia e via administração	Evidência científica					
		Sem.	PASI 75	PBO	PASI 90	PBO	Estudo clínico
Guselkumab	<u>Indução:</u> 100 mg SC nas semanas 0 e 4 <u>Manutenção:</u> 100 mg a cada 8 semanas	16	91,2%	5,7%	73,3%	2,9%	VOYAGE 1
			86,3%	8,1%	70%	2,4%	VOYAGE 2
Tildrakizumab	<u>Indução:</u> 100 ou 200 mg SC semana 0 e 4 <u>Manutenção:</u> 100 ou 200 mg a cada 12 semanas	12	63,8% (100 mg)	5,8%	34,6% (100 mg)	2,6%	reSURFACE 1
			62,3% (200 mg)		35,4% (200 mg)		
			61,2% (100 mg)	5,8%	38,8% (100 mg)	1,3%	reSURFACE 2
			65,6% (200 mg)		36,6% (200 mg)		

Sem.= Semana de tratamento em que se obtiveram os resultados apresentados; PBO= Placebo

5.2 Pequenas moléculas com mecanismo de ação intracelular

Os elevados encargos económicos, a administração parentérica e a perda do efeito terapêutico em alguns doentes, levaram ao desenvolvimento de novas moléculas orais com ação imunomoduladora que são classificadas como “pequenas moléculas com mecanismo de ação intracelular”. As “pequenas moléculas” são compostos com um peso molecular inferior a 1 kDa, de administração oral e que se apresentam como opções de tratamento promissoras para a psoríase. Até ao momento, os estudos realizados apontam para uma menor eficácia destes fármacos em relação aos biológicos, no entanto a facilidade de administração e os custos bem mais reduzidos, levam a que estes sejam aposta na investigação científica.

Existem várias classes terapêuticas, com diferentes mecanismos de ação, que impedem a cascata inflamatória, tais como a inibição da PDE4, a inibição das JAKs e o agonismo do A3AR, estas duas últimas ainda em estudos clínicos.

5.2.1 Inibidores da PDE4

O apremilaste é um inibidor seletivo da PDE4, aprovado em 2014 para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos que não responderam, têm contraindicação ou são intolerantes a outras terapêuticas sistémicas.⁶⁸

A segurança e eficácia do apremilast foram avaliadas em dois estudos de fase III, ESTEEM 1 e ESTEEM 2 (Tabela 12). Apesar de representar um agente sistémico alternativo no tratamento

da psoríase, as taxas de eficácia são inferiores às relatadas para os biológicos anteriormente referidos.⁶⁸⁻⁷⁰

Tabela 12 - Resultados dos estudos clínicos de fase III do apremilaste

Anti PDE4	Posologia e via de administração	Semana*	Evidência científica		
			PASI 75	PBO	Estudo clínico
Apremilaste	Titulação até 30 mg de 12/12 h	16	33,1%	5,3%	ESTEEM 1
			28,8%	5,8%	ESTEEM 2

*Semana de tratamento em que se obtiveram os resultados apresentados; PBO= Placebo

As reações adversas mais frequentes em estudos clínicos de fase III foram perturbações gastrointestinais que ocorreram no início do tratamento e infeções do trato respiratório superior e cefaleias de gravidade ligeira ou moderada.^{68,69}

6. PERSPETIVAS FUTURAS

Os contínuos avanços no conhecimento da fisiopatologia da psoríase levaram ao aparecimento de novas terapêuticas biológicas que interferem, seletivamente, na ação dos processos imunológicos envolvidos na indução e manutenção das lesões psoriáticas. O sucesso clínico dos tratamentos mais recentes demonstraram a importância do papel desempenhado pela IL-17 e IL-23 na doença, promovendo uma contínua aposta no desenvolvimento de agentes biológicos.

Os custos dos tratamentos biológicos, a via de administração e a possível perda de eficácia ao longo dos anos levaram à necessidade de desenvolver pequenas moléculas com mecanismo de ação intracelular e prolongar a investigação neste domínio.

A questão dos custos elevados associados aos tratamentos biológicos deram o impulso necessário para o desenvolvimento dos medicamentos biossimilares, permitindo o acesso de um maior número de doentes a estes tratamentos.

Estes progressos observados na área das doenças autoimunes em dermatologia vão alterar ainda mais o paradigma do tratamento da psoríase, com recurso a fármacos cada vez mais eficazes e seguros associados a posologias mais adequadas ao doente.

6.1 Novos agentes biológicos em ensaios clínicos

6.1.1 Inibidores da IL-17

O bimekizumab e o BCD-085 são anticorpos monoclonais humanizados que se ligam seletivamente à IL-17A e IL-17F, bloqueando-as. Ambos demonstraram eficácia no tratamento da psoríase em placas em estudos clínicos de fase II (Tabela 13), encontrando-se atualmente em estudos de fase III.⁷¹⁻⁷³

Tabela 13 – Principais resultados dos estudos clínicos de fase II do bimekizumab e BCD-085

Evidência científica	
<i>Bimekizumab</i>	<i>BCD-085</i>
✓ A resposta PASI 90 na semana 12 foi alcançada por maior número de doentes em todos os grupos de tratamento com bimekizumab (46,2 a 79,1%) em comparação com o grupo placebo (0%)	✓ Nos primeiros três meses de tratamento uma resposta clínica significativa (PASI 75) foi alcançada em 93% dos doentes que não responderam aos tratamentos convencionais; ✓ O tratamento ao longo de um ano resultou numa melhoria sustentada dos sintomas da psoríase (PASI 75) em 98% dos casos.

Acredita-se que a alta eficácia do BCD-085 seja acompanhada de um perfil de segurança favorável, podendo vir a ser considerado o melhor fármaco da sua categoria.^{72,73}

6.1.2 Inibidores da IL-23

O risankizumab e o mirikizumab são anticorpos monoclonais humanizados (de IgG1 e IgG4, respetivamente) que inibem seletivamente a IL-23 pela ligação à subunidade p19. Os resultados de ensaios clínicos de fase II e III demonstraram a eficácia dos mesmos (Tabela 14).⁷⁴⁻⁷⁶

Tabela 14 – Principais resultados de estudos clínicos de fase II e III do risankizumab e mirikizumab

Evidência científica	
Risankizumab (Estudos clínicos de fase III)	Mirikizumab (Estudos clínicos de fase II)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Estudo IMMhance:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PASI 90 foi atingido por 73% do grupo de tratamento e 2% do grupo placebo, à 16^a semana; ✓ <u>Estudos UltIMMA-1 e UltIMMA-2:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Demonstraram uma eficácia significativamente superior do risankizumab em relação ao ustekizumab 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 66,7% dos doentes tratados com 300 mg de mirikizumab com intervalos de 8 semanas atingiram o PASI 90 à 16^a semana; ✓ A percentagem de doentes que reportaram pelo menos um acontecimento adverso emergente do tratamento foi semelhante entre os doentes tratados com placebo ou mirikizumab

Em 28 de fevereiro de 2019, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) adotou um parecer favorável, recomendando a concessão de uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM) para o risankizumab, destinado ao tratamento da psoríase moderada a grave.

77

6.2 Novas pequenas moléculas com mecanismo de ação intracelular

6.2.1 Agonistas do A3AR

O CF101 (Piclidenoson) é uma molécula pequena, oralmente biodisponível, que se liga ao recetor de adenosina A3. Por via oral mostrou ser seguro e bem tolerado, demonstrando eficácia em ensaios de fase II/III, em doentes com psoríase em placas moderada a grave, após 32 semanas de tratamento: PASI 50 (63,5%), 75 (35,5%), 90 (24,7%) e 100 (10,6%). Os eventos adversos mais comuns foram infeções e distúrbios gastrointestinais, não demonstrando intolerância cumulativa durante o período de tratamento de 32 semanas.^{78,79}

6.2.2 Inibidores das JAKs

Também nas pequenas moléculas inibidoras das JAKs se esperam novidades no futuro.

O tofacitinib encontra-se aprovado na artrite psoriática, no entanto, ainda não tem aprovação para a psoríase em placas. A eficácia do tofacitinib não foi inferior à da dose mais elevada de etanercept, sugerindo que o tofacitinib tem eficácia na gama dos inibidores do TNF, ou seja, dos agentes biológicos.

O ruxolitinib está a ser estudado exclusivamente como uma formulação tópica para o tratamento da psoríase em placas leve a moderada. Estudos relataram que o ruxolitinib é um tratamento tópico eficaz com exposição sistêmica limitada.

No entanto, a atenção vira-se atualmente para o BMS-986165, um inibidor seletivo da TYK-2, que demonstrou num ensaio clínico de fase II uma eficácia semelhante ao ustekinumab e um bom perfil de segurança, podendo tornar-se numa agradável surpresa na terapêutica oral da psoríase.

Apesar dos estudos de eficácia serem favoráveis para os fármacos referidos, a segurança a longo prazo não está estabelecida, principalmente no que concerne ao desenvolvimento de infeções. A Tabela 15 resume os mecanismos de ação e os resultados dos estudos clínicos até então realizados.^{20,80-87}

Tabela 15 – Mecanismos de ação e resultados dos estudos clínicos de fase II e III do tofacitinib, ruxolitinib e BMS-986165

Inibidor JAK	Mecanismo ação	Evidência científica			
		Sem.	PASI 75	PBO	Estudo clínico
Tofacitinib (10 mg 2x/dia per os)	Inibe preferencialmente a JAK1 e JAK3, atenuando a sinalização de IL e de INF, que irá resultar na modulação da resposta imunitária e inflamatória.	16	59,2%	9%	OPT Pivotal 1
			59,1%	10,9%	OPT Pivotal 2
Ruxolitinib (creme 1%)	Inibe seletivamente a JAK1 e JAK2, resultando na supressão da diferenciação das células Th17 patogénicas, com consequente diminuição da produção de IL-17, IL-20, IL-22 e INF	12	40%	1%	Ensaio clínico fase II
BMS-986165 (12 mg 1x/dia per os)	Inibidor seletivo TyK2 que bloqueia a sinalização intracelular da IL-12 e IL-23	12	75%	7%	Ensaio clínico fase II

Sem.= Semana de tratamento em que se obtiveram os resultados apresentados; PBO= Placebo

6.3 Biossimilares

A perda de patente dos primeiros medicamentos biológicos levou ao desenvolvimento dos medicamentos biossimilares, ou seja, similares a outros biológicos com uso já autorizado. Os estudos de comparabilidade permitem gerar a evidência necessária para garantir a similaridade a nível da atividade biológica, qualidade, segurança e eficácia do biossimilar em relação ao de referência.⁸⁸⁻⁹⁰

O seu aparecimento foi de extrema importância por permitir diminuir, notavelmente, os custos associados às terapêuticas biológicas, pelo seu processo de desenvolvimento mais económico, pela possibilidade de extrapolação das indicações do medicamento de referência (com um número menor de ensaios clínicos) e pelo aumento da acessibilidade a estes tratamentos. Por estes motivos, a concorrência promovida pelos biossimilares pode trazer vantagens aos sistemas de saúde, uma vez que permite a acessibilidade a medicamentos biológicos seguros, eficazes, de qualidade comprovada e a um menor custo.⁸⁹

No tratamento da psoríase a sua aplicação tem vindo a crescer. Atualmente existem medicamentos biossimilares para o infliximab, adalimumab, ustekinumab e etanercept e espera-se que surjam em breve mais alternativas que possibilitem o acesso desta terapia a um maior número de doentes.^{90,91}

7. CONCLUSÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crónica que resulta de interações complexas entre o sistema imunitário inato e adquirido, com impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. É uma patologia para a qual ainda não existe cura e as opções farmacológicas atualmente existentes permitem o controlo da doença mas não a sua remissão total.

O conhecimento mais profundo da fisiopatologia da psoríase proporcionou o desenvolvimento de novos fármacos, produzidos através da biotecnologia recombinante e direcionados para as alterações imunopatogénicas da doença. No seu ainda curto período de existência, estes fármacos, denominados de agentes biológicos, demonstraram elevada eficácia no tratamento da psoríase em placas moderada a grave com um bom perfil de segurança e tolerabilidade. No entanto, face aos tratamentos clássicos, a experiência clínica com estes novos fármacos é ainda escassa, o perfil de segurança a longo prazo não é totalmente conhecido e os custos são bastante elevados, ainda que demonstrem maior eficácia e menor toxicidade que os tratamentos clássicos.

A compreensão do papel da IL-17 e da IL-23 na imunopatogénese da psoríase levou a uma grande mudança no arsenal terapêutico da psoríase. A eficácia aumentada dos inibidores da IL-23 tornou o PASI 90 e o PASI 100 os pontos finais preponderantes nos ensaios clínicos, em comparação com os valores anteriores de PASI 50 e PASI 75 que, até então, eram as metas do tratamento com biológicos, nomeadamente com inibidores do TNF α . Ainda assim, atualmente, a utilização de biológicos na psoríase passa, normalmente, pelos inibidores do TNF α numa primeira linha. Isto pode dever-se ao facto de o seu uso estar melhor estabelecido pela evidência científica e clínica ao nível da segurança.

Novos fármacos com administração oral estão disponíveis e outros ainda em fase de investigação para enriquecer o arsenal terapêutico desta patologia e colmatar os pontos negativos relativos aos tratamentos biológicos. As pequenas moléculas com mecanismo de ação intracelular, ainda que com uma eficácia mais limitada, poderão constituir uma alternativa aos tratamentos biológicos, quer pelos custos mais baixos e comodidade de administração, quer pela ausência de propriedades imunogénicas dos anticorpos monoclonais.

No sentido de resolver a questão dos custos associados aos agentes biológicos, e ao expirarem as patentes dos mesmos, desenvolveram-se os medicamentos biossimilares. Apesar de ainda não existirem biossimilares para todos os biológicos de referência, o caminho faz-se nesse sentido. O consumo de biossimilares não se traduz num aumento de reações adversas, quando comparado com os biológicos de referência. A sua segurança e a redução de encargos para o Serviço Nacional de Saúde devem ser encaradas como fatores preponderantes aquando da decisão da sua utilização.

O futuro deverá apontar para estudos que permitam concluir qual o grau de eficácia e segurança a longo prazo dos novos medicamentos em relação aos tratamentos clássicos e quais as melhores estratégias de utilização com impacto positivo a curto, médio e longo prazo sobre a qualidade de vida dos doentes.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DIAMANTINO, F.; FERREIRA, A. - **Perspectivas futuras no tratamento da Psoríase: Novidades em terapêutica Biológica.** Acta Med. Port. Vol. 24, nº 6 (2011) 997-1004.
2. TORRES, T.; VELHO, G. C.; SANCHES, M.; SELORES, M. - **Psoríase na era dos Biológicos.** Acta Med. Port. Vol. 23, nº 3 (2010) 493-498.
3. VAN de KERKHOFF, P.; NESTLÉ, F.O. - **Psoriasis.** In: BOLOGNIA, J. L.; SCHAFFER, J. V.; CERRONI, L. Dermatology. Philadelphia: Elsevier, 2018. ISBN: 978-0-7020-6275-9. p.138-160.
4. AMARAL, J. - **Novidades na abordagem terapêutica da Psoríase.** Boletim do Centro de Informação do Medicamento. Abril-junho (2017) 1-3. [Acedido a 1 de Fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_abril_junho2017_58685743159b11020aac2.pdf
5. CHIRICOZZI, A.; ARMSTRONG, A. W. - **Psoriasis symptoms, diagnosis and treatment.** BMJ Best Practice (2017). [Acedido a 3 de Fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/74>.
6. FERRI, F. F. - **Psoriasis.** In: FERRI, F. F. Ferri's Clinical Advisor 2019. [S.l.]: Elsevier, 2019. ISBN 978-0-323-53042-2.00223-6. p.1152-1153.
7. NESTLE, F.O.; KAPLAN, D.H.; BARKER, J. - **Psoriasis.** N. Engl. J. Med. Vol. 361, nº 5 (2009) 496-509.
8. FLYTSTRÖM, I. - **Different aspects of psoriasis etiology and treatment.** Gothenburg: Sahlgrenska University Hospital, 2012. [Acedido a 3 de Fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/28949/4/gupea_2077_28949_4.pdf
9. BOEHNCKE, W.H. - **Etiology and pathogenesis of Psoriasis.** Rheumatic Disease Clinics of North America. Vol. 41, nº 4 (2015) 1-5.
10. LOWES, M. A.; SUÁREZ-FARIÑAS, M.; KRUEGER, J. G. - **Immunology of Psoriasis.** Annu. Rev. Immunol. Vol. 32 (2014) 227-255.
11. KOTRULJA, L.; TADINAC, M.; JOKIĆ-BEGIĆ, N.; GREGUREK, R. A. - **Multivariate analysis of clinical severity, psychological distress and psychopathological traits in psoriatic patients.** Acta Derm. Venereol. Vol 90, nº 3 (2010) 251-256.
12. CAMISA, C. - **Psoriasis.** In: CAREY, W. D. Current Clinical Medicine. Cleveland: Saunders, Elsevier, 2010. ISBN 978-1-4160-6643-9. p. 272-275.

13. OSÓRIO, F.; MAGINA, S.; AZEVEDO, F. - **Imunopatogénese da Psoríase**. Ver Soc Port Dermatol Venereol. Vol. 69, nº 1 (2011) 11-24.
14. LIMA, E. A.; LIMA, M. A. - **Reviewing concepts in the immunopathogenesis of Psoriasis**. An Bras Dermatol. Vol. 86, nº 6 (2011) 1151-1158.
15. LIMA, B.; CUNHA, M.; OLIVEIRA, M. - **Aspetos imunológicos da Psoríase**. In: XIII Safety, Heal Environ World Congr. [S.l.]: COPEC, 2013.
16. SANCHEZ, A. P. - **Imunopatogénese da Psoríase**. An Bras Dermatol. Vol. 85, nº 5 (2010) 747-749.
17. ARMSTRONG, A. W.; GORDON, K. B.; MENTER, A.; WU, J. J. - **New Treatment Paradigms in Psoriasis: Understanding and Incorporating Recent and Emerging Trends Treating to Target: A Realistic Goal in Psoriasis?**. Semin. Cutan. Med. Surg. Vol. 37, nº 2S Suppl 2 (2018) S45-48.
18. ALVES, A. S.; CRUZ, M. J.; MOTA, A.- **Opções Terapêuticas Emergentes no Tratamento da Psoríase em Placas na Forma Moderada a Grave**. Revista SPDV, Vol. 74, nº 3 (2016) 242-253.
19. MORGADO, M.; SANTOS, D.; MENDES, S. - **Inibidores das Janus Associated Kinases na Terapêutica Farmacológica**. Rev. Port. Farmacoter. Vol. 9, nº 1 (2017) 21-34.
20. HSU, L.; ARMSTRONG, A. W. - **JAK Inhibitors: Treatment Efficacy and Safety Profile in Patients with Psoriasis**. J. Immunol. Res. (2014) 1-7.
21. TRIYANGKULSRI, K.; SUCHONWANIT, P. - **Role of janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata**. Drug Des Devel Ther. Vol. 12 (2018) 2323-2335.
22. CARREIRA, M.; D'ARRÁBIDA, C. M. - **Tratamento da psoríase com agentes biológicos no doente adulto**. Direção Geral da Saúde. (2014) 18.
23. JACOBI, A.; MAYER, A.; AUGUSTIN, M. - **Keratolytics and Emollients and Their Role in the Therapy of Psoriasis: a Systematic Review**. Dermatol. Ther. (Heidelb). Vol. 5, nº 1 (2015) 1-18.
24. MARTINS, G. A.; CHAUL, A. - **Tratamento tópico da psoríase**. Consenso Brasileiro Psoríase 2009, (2009) 41-48.
25. BOS, J.D.; SPULS, P.I. - **Topical treatments in psoriasis: today and tomorrow**. Clin. Dermatol. Vol 26, nº 5 (2008) 432-437.
26. CHIRICOZZI, A.; PITOCOCO, R.; SARACENO, R.; NISTICO, S. P.; GIUNTA, A.; CHIMENTI, S. - **New topical treatments for psoriasis**. Expert Opin. Pharmacother. Vol. 15, nº 4 (2014) 461-470.

27. HÖNIGSMANN, H.; SCHWARZ, T. - **Ultraviolet Therapy**. In BOLOGNIA, J. L.; SCHAFFER, J. V.; CERRONI, L. *Dermatology*: Philadelphia: Elsevier, 2018. ISBN: 978-0-7020-6275-9. p. 2325-2340
28. PINTO, G.; FILIPE, P. - **Normas de Boa Prática para o Tratamento da Psoríase em Placas em Idade Não Pediátrica com Biológicos**. *Acta Med. Port.* Vol. 25, nº 2 (2012) 125-141.
29. PAZIANA, K.; DEL MONACO, M.; CARDONICK, E.; MORITZ, M.; KELLER, M.; SMITH, B.; COSCIA, L.; ARMENTI, V. - **Ciclosporin use during pregnancy**. *Drug Safety* Vol. 36, nº 5 (2013) 279-294.
30. MARTINS, G. A.; ARRUDA, L. - **Tratamento sistémico da psoríase - Parte I: metotrexato e acitretina**. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Vol. 79, nº 3 (2004) 263-278.
31. MOTA, L.; BÓRIS, A.; BRENOL, C.; POLLAK, D.; PINHEIRO, G.; LAURINDO, I.; PEREIRA, I.; CARVALHO, J.; BERTOLO, M.; PINHEIRO, M.; FREITAS, M.; SILVA, N.; LOUZADA-JÚNIOR, P.; SAMPAIO-BARROS, P.; GIORGI, R.; LIMA, R.; ANDRADE, L. - **Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites**. *Rev. Bras. Reumatol.* Vol. 55, nº 3 (2015) 281-309.
32. VAN EDEN, W.; JEFFREY, L.; PRAKKEN, B.; ALBANI, S. - **Biologics and postbiologics: novel immunotherapeutics for the induction and maintenance of remission**. *Drug Discovery Today*. Vol.15, nº 1-2 (2010) 71-77.
33. MEHLIS, S.; GORDON, K. B. - **Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors**. In: WOLVERTON, S. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Indianapolis: Elsevier Inc., 2019. ISBN: 978-1-43772-003-7. p. 307-317
34. ACAR, M.; SÜTÇÜ, M.; SALMAN, N.; SOMER, A. - **The Risk of Tuberculosis and TNF-alpha Inhibitors**. *J Pediatr Inf.* Vol. 11, nº 2 (2017) e71-e75.
35. ZHANG, Z.; FAN, W.; YANG, G.; XU, Z.; WANG, J.; CHENG, Q.; YU, M. - **Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials**. *BMJ Open*. Vol. 7, nº 3 (2017) e012567.
36. MENTER, A. et al - **Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics**. *J. Am. Acad. Dermatol.* Vol. 80, nº 4 (2019) 1029-1072.
37. EMA. **Resumo das Características do Medicamento Enbrel**. 2010 [Acedido a 17 de Fevereiro de 2019]. Disponível na Internet:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pt.pdf

38. EMA. **Resumo das Características do Medicamento Remicade**. 2015 [Acedido a 17 de Fevereiro 2019]. Disponível na Internet:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pt.pdf
39. EMA. **Resumo das Características do Medicamento Humira**. 2008 [Acedido a 17 de Fevereiro 2019]. Disponível na Internet:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pt.pdf
40. EMA. **Resumo das Características do Medicamento Cimzia**. 2018 [Acedido a 17 de Fevereiro de 2019]. Disponível na Internet:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pt.pdf
41. CHADWICK, L.; ZHAO, S.; MYSLER, E.; MOOTS, R. J. - **Review of Biosimilar Trials and Data on Etanercept in Rheumatoid Arthritis**. Curr Rheumatol Rep. Vol. 20, nº 12 (2018) 84.
42. GOTTLIEB, A. B.; BLAUVELT, A.; THAÇI, D.; LEONARDI, C. L.; POULIN, Y.; DREW, J.; PETERSON, L.; ARENDT, C.; BURGE, D.; REICH, K. - **Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-I and CIMPASI-2)**. J Am Acad Dermatol. Vol. 79, nº 2 (2018) 302-314.
43. PAPP, K. A.; TYRING, S.; LAHFA, M.; PRINZ, J.; GRIFFITHS, C. E. M.; NAKANISHI, A. M.; ZITNIK, R.; VAN DE KERKHOF, P. C. M. - **A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction**. Br J Dermatol. Vol. 152, nº 6 (2005) 1304-1312.
44. DE VRIES, A.; THIO, H.; DE KORT, W.; OPMEER, B.; VAN DER STOK, H.; DE JONG, E.; HORVATH, B.; BUSSCHBACH, J.; NIJSTEN, T.; SPULS, P.- **A prospective randomized controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis: the Psoriasis Infliximab vs. Etanercept Comparison Evaluation (PIECE) study**. Br J Dermatol. Vol. 176, nº 3 (2017) 624-633.
45. MENTER, A.; TYRING, S. K.; GORDON, K.; KIMBALL, A. B.; LEONARDI, C. L.; LANGLEY, R. G.; STROBER, B. E.; KAUL, M.; GU, Y.; OKUN, M.; PAPP, K. - **Adalimumab therapy**

- for moderate to severe psoriasis: **A randomized, controlled phase III trial.** J Am Acad Dermatol. Vol. 58, n° 1 (2008) 106-115.
46. BATCHELOR, J. M.; INGRAM, J. R.; WILLIAMS, H. - **Adalimumab vs Methotrexate for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis.** Arch Dermatol. Vol. 145, n° 6 (2009) 704-706
47. GASPARI, A. A.; TYRING, S. - **New and emerging biologic therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis: mechanistic rationales and recent clinical data for IL-17 and IL-23 inhibitors.** Dermatol Ther. Vol. 28, n° 4 (2015) 179-193.
48. FITCH, E.; HARPER, E.; SKORCHEVA, I.; KURTZ, S. E.; BLAUVELT, A. - **Pathophysiology of psoriasis: Recent advances on IL-23 and Th17 cytokines.** Curr Rheumatol Rep. Vol. 9, n° 6 (2007) 461-467.
49. FRANCUZIK, W.; SKLODOWSKA, A. - **Ustekinumab therapy efficacy in psoriasis patients previously treated.** Poznan: University of Medical Sciences, 2013. [Acedido a 24 de Fevereiro de 2019]. Disponível na Internet:
https://www.researchgate.net/publication/262261424_Ustekinumab_therapy_efficacy_in_pсориаis_patients_previously_treated_with_biologic_drugs
50. EMA. **Resumo das Características do Medicamento Stelara.** 2009 [Acedido a 24 de Fevereiro de 2019]. Disponível na Internet:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pt.pdf
51. DONG, J.; GOLDENBERG, G. - **New biologics in psoriasis: an update on IL-23 and IL-17 inhibitors.** Cutis. Vol. 99, n° 2 (2017) 123-127.
52. KOUTRUBA, N.; EMER, J.; LEBWOHL, M. - **Review of ustekinumab, an interleukin-12 and interleukin-23 inhibitor used for the treatment of plaque psoriasis.** Ther Clin Risk Manag. Vol. 6 (2010) 123-141.
53. TORRES, T.; FILIPE, P. - **Interleucina-17 como Alvo Terapêutico na Psoríase.** Acta Med Port. Vol. 27, n° 2 (2014) 252-258.
54. WASILEWSKA, A., WINIARSKA, M., OLSZEWSKA, M., RUDNICKA, L. - **Interleukin-17 inhibitors. A new era in treatment of psoriasis and other skin diseases.** Postepy Dermatol Alergol. Vol. 33, n° 4 (2016) 247-252.
55. SCHEINBERG, M. - **Uma nova era na terapia em psoríase e artrite psoriática: novos mecanismos de ação e a introdução de biossimilares.** Rev Bras Reumatol. Vol. 55, n° 6 (2015) 469-470.

56. EMA. **Resumo das Características do Medicamento Cosentyx**. 2015 [Acedido a 6 de Março de 2019]. Disponível na Internet:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pt.pdf
57. EMA. **Resumo das Características do Medicamento Kyntheum**. 2017 [Acedido a 6 de Março de 2019]. Disponível na Internet:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_pt.pdf
58. EMA. **Resumo das Características do Medicamento Taltz**. 2016 [Acedido a 6 de Março de 2019]. Disponível na Internet:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pt.pdf
59. GORDON, K. B.; BLAUVELT, A.; PAPP, K. A.; LANGLEY, R. G.; LUGER, T.; OHTSUKI, M.; REICH, K.; AMATO, D.; BALL, S. G.; BRAUN, D. K.; CAMERON, G. S.; ERICKSON, J.; KONRAD, R. J.; MURAM, T. M.; NICKOLOFF, B. J.; OSUNTOKUN, O. O.; SECREST, R. J.; ZHAO, F.; MALLBRIS, L.; LEONARDI, C. L. - **Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis**. N Engl J Med. Vol. 375, n° 4 (2016) 345-356.
60. BLAUVELT, A.; GOODERHAM, M.; IVERSEN, L.; BALL, S.; ZHANG, L.; AGADA, N. O.; REICH, K.- **Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3)**. J Am Acad Dermatol. Vol. 77, n° 5 (2017) 855-862.
61. GRIFFITHS, C.; REICH, K.; LEBWOHL, M.; VAN DE KERKHOF, P.; PAUL, C.; MENTER, A.; CAMERON, G. S.; ERICKSON, J.; ZHANG, L.; SECREST, R. J.; BALL, S.; BRAUN, D. K.; OSUNTOKUN, O. O.; HEFFERNAN, M. P.; NICKOLOFF, B. J.; PAPP, K.- **Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): Results from two phase 3 randomised trials**. Lancet. Vol. 386, n° 9993 (2015) 541-551.
62. REICH, K.; PINTER, A.; LACOUR, J. P.; FERRANDIZ, C.; MICALI, G.; FRENCH, L. E.; LOMAGA, M.; DUTRONC, Y.; HENNEGES, C.; WILHELM, S.; HARTZ, S.; PAUL, C.- **Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study**. Br J Dermatol. Vol. 177, n° 4 (2017) 1014-1023.

63. EMA. **Resumo das Características do Medicamento Tremfya** [Acedido a 15 de Março de 2019]. Disponível na Internet:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_pt.pdf
64. EMA. **Resumo das Características do Medicamento Ilumetri**. [Acedido a 15 de Março de 2019]. Disponível na Internet:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_pt.pdf
65. BANGERT, C.; KOPP, T. - **Tildrakizumab for the treatment of psoriasis**. Immunotherapy. Vol. 10, nº 13 (2018) 1105 - 1122.
66. GRIFFITHS, C. E.; PAPP, K. A.; KIMBALL, A. B.; RANDAZZO, B.; WASFI, Y.; LI, S.; SHEN, K.; BLAUVELT, A. - **Two-year efficacy and safety of Guselkumabe for treatment of moderate-to-severe psoriasis: phase 3 voyage I trial**. Ann Rheum Dis. Vol. 77, nº suppl 2 (2018) 1580-1581.
67. THAÇI, D. - **Tildrakizumab demonstrates lasting efficacy and safety through 3 years**. In: 27th EADV Congress. Paris: Almirall, 2018.
68. EMA. **Resumo das Características do Medicamento Otezla**. 2014 [Acedido a 17 de Março de 2019]. Disponível na Internet:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/otezla-epar-product-information_pt.pdf
69. GOODERHAM, M; PAPP, K. - **Selective Phosphodiesterase Inhibitors for Psoriasis: Focus on Apremilast**. BioDrugs. Vol. 29, nº 5 (2015) 327-339.
70. PAUL, C.; CATHER, J.; GOODERHAM, M.; POULIN, Y.; MROWIETZ, U.; FERRANDIZ, C.; CROWLEY, J.; HU, C.; STEVENS, R. M.; SHAH, K.; DAY, R. M.; GIROLOMONI, G.; GOTTLIEB, A. B.; - **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. Vol. 173, nº 6 (2015) 1387-1399.
71. PAPP, K. A.; MEROLA, J. F.; GOTTLIEB, A. B.; GRIFFITHS, C. E. M.; CROSS, N.; PETERSON, L.; CIOFFI, C.; BLAUVELT, A. - **Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: Results from BE ABLE I, a 12-week randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2b trial**. J Am Acad Dermatol. Vol. 79, nº 2 (2018) 277-286.

72. SAMTSOV, A. V.; KHAIRUTDINOV, V. R.; BAKULEV, A. L.; KUBANOV, A. A.; KARAMOVA, A. E.; ARTEM'eva, A. V.; KOROTAEVA, T. V. - **Efficacy and Safety of BCD-085, a Novel Interleukin-17 Inhibitor. Results of Phase II Clinical Trial in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis.** Vestn Dermatol Venerol. Vol. 93, n° 5 (2017) 52-63.
73. **BIOCAD: Interleukin-17 Inhibitor Shows High Efficacy After One Year of Therapy in Psoriasis Patients.** 2018 [Acedido a 20 de Abril de 2019]. Disponível na internet:
<https://www.businesswire.com/news/home/20180426005673/en/BIOCAD-Interleukin-17-Inhibitor-Shows-High-Efficacy-Year>.
74. HAUGH, I. M.; PRESTON, A. K.; KIVELEVITCH, D. N.; MENTER, A. M. - **Risankizumab: An anti-IL-23 antibody for the treatment of psoriasis.** Drug Des Devel Ther. Vol. 12 (2018) 3879-3883.
75. BECK, K. M.; YANG, E. J.; SEKHON, S.; BHUTANI, T. - **IL-23 Inhibitors for Psoriasis.** Curr Dermatol Rep. Vol. 7, n° 2 (2018) 119-124.
76. REICH, K.; RICH, P.; MAARI, C.; BISSONNETTE, R.; LEONARDI, C.; MENTER, A.; IGARASHI, A.; KLEKOTKA, P.; PATEL, D.; LI, J.; TUTTLE, J.; MORGAN-COX, M.; EDSON-HEREDIA, E.; FRIEDRICH, S.; PAPP, K.- **Efficacy and Safety of Mirikizumab (LY3074828) in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from a Randomised Phase 2 Study.** Br J Dermatol. Vol. 181, n° 1 (2019) 88-95.
77. EMA. **SKYRIZI: PENDING EC DECISION.** (2019) [Acedido a 12 de Março de 2019]. Disponível na internet:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/skyrizi>.
78. DAVID, M. et al. - **Treatment of Plaque-Type Psoriasis With Oral CF101: Data from a Phase II/III Multicenter, Randomized, Controlled Trial.** J Drugs Dermatol. Vol. 15, n° 8 (2016) 931-938.
79. JACKSON, W. L. - **Apremilast vs CF101 for Psoriasis.** 2016 [Acedido a 20 de Março de 2019]. Disponível na Internet:
<https://www.rheumatologynetwork.com/news/apremilast-vs-cf101-psoriasis>
80. EMA. **Resumo das Características do Medicamento Xeljanz.** [Acedido a 20 de Março de 2019]. Disponível na Internet:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-annex-i-ii-iii_pt.pdf

81. BEREKMERI, A.; MAHMOOD, F.; WITTMANN, M.; HELLIWELL, P. - **Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis**. Expert Rev Clin Immunol. Vol. 14, nº 9 (2018) 719-730.
82. GALLUZZO, M.; D'ADAMIO, S.; SERVOLI, S.; BIANCHI, L.; CHIMENTI, S.; TALAMONTI, M. - **Tofacitinib for the treatment of psoriasis**. Expert Opin Pharmacother. Vol. 17, nº 10 (2016) 1421-1433.
83. PAPP, K. A.; MENTER, M. A.; ABE, M.; ELEWSKI, B.; FELDMAN, S. R.; GOTTLIEB, A. B.; LANGLEY, R.; LUGER, T.; THACI, D.; BUONANNO, M.; GUPTA, P.; PROULX, J.; LAN, S.; WOLK, R. - **Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials**. Br J Dermatol. Vol. 173, nº 4 (2015) 949-961.
84. PAPP, K.; GORDON, K.; THAÇI, D.; MORITA, A.; GOODERHAM, M.; FOLEY, P.; GIRGIS, I. G.; KUNDU, S.; BANERJEE, S. - **Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis**. N Engl J Med. Vol. 379, nº 14 (2018) 1313-1321.
85. ORTIZ-IBÁÑEZ, K.; ALSINA, M.; MUÑOZ-SANTOS, C. - **Tofacitinib and other kinase inhibitors in the treatment of psoriasis**. Actas Dermo-Sifiliograf. Vol. 104, nº 4 (2013) 304-310.
86. CALAUTTI, E.; AVALLE, L.; POLI, V. - **Psoriasis: A STAT3-Centric View**. Int J Mol Sci. Vol. 19, nº 1 (2018) 171.
87. VALENZUELA, F.; FERNÁNDEZ, J.; SANTA MARÍA, P. - **Update on Oral Therapy for Psoriasis**. Curr Dermatol Rep. Vol. 7, nº 1 (2018) 52-58.
88. FDA. **BIOSIMILARS**. 2017 [Acedido a 10 de Abril de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/biosimilars>
89. EMA; CE. **Medicamentos Biossimilares na UE**. 2017 [Acedido a 10 de Abril de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_pt.pdf
90. COHEN, A. D.; TORRES, T.; BOEHNCKE, W.H.; DE RIE, M.; JULLIEN, D.; NALDI, L.; RYAN, C.; STROHAL, R.; SKOV, L.; VAN DE KERKHOF, P.; VAN DER WALT, J. M.; WU, J. J.; ZACHARIAE, C.; PUIG, L.; YOUNG, H. - **Biosimilars for Psoriasis - Experience from Europe**. Curr Dermatol Rep. Vol. 8, nº 1 (2019) 26-34.
91. TORRES, T.; FILIPE, P.; SELORES, M. - **Impact of Biosimilars in Psoriasis Treatment**. Acta Med Port. Vol 26, nº 6 (2013) 646-648.