UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO DE DERMATOLOGIA ALFREDO DA MATTA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À DERMATOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL

Aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos dos pacientes com psoríase em tratamento com medicações biológicas atendidos na Fundação Alfredo da Matta

ROSA DE ARAUJO DE RESENDE

MANAUS
2021

ROSA DE ARAUJO DE RESENDE

Aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos dos pacientes com psoríase em tratamento com medicações biológicas atendidos na Fundação Alfredo da Matta

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Dermatologia da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação Alfredo da Matta, para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Monica Nunes de Souza Santos

MANAUS

2021

DEDICATÓRIA

À minha amada e saudosa mãe Antonia... sem você eu nada seria. Obrigada por sempre acreditar em mim, por ser meu porto seguro aqui na terra e por ser meu Anjo da Guarda que hoje mora no céu.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela oportunidade em realizar mais esse sonho em minha vida. Obrigada meu Deus por tudo.

Aos meus pais Antonia e Antonio que me trouxeram ao mundo e que dedicaram toda uma vida para que eu pudesse estar aqui hoje.

A minha irmã Andreza por todo o incentivo de sempre.

Aos meus sobrinhos Jessé Filho e Mimi por todo o amor e carinho dedicados a mim ao longo desses anos. A titia ama vocês.

Ao meu noivo Alexandre, por sonhar e acreditar comigo que esse dia iria chegar, com você a caminhada tornou-se mais leve.

Aos meus colegas de curso, obrigada pelos momentos vividos, muitas angustias, incertezas, mas também de muitas alegrias compartilhadas.

A FUAM e a todos os docentes envolvidos no curso, obrigada por compartilharem conosco suas experiências e conhecimentos técnico-científicos.

A Profa. Dra. Monica Santos minha eterna gratidão, por todos os ensinamentos e oportunidades compartilhadas comigo. Muito obrigada!

“A persistência é o melhor caminho do êxodo”.

Charles Chaplin

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Psoríase vulgar: placas eritêmato-descamativas no dorso	13
Figura 2 -	Algoritmo de tratamento da psoríase moderada a grave	17
Figura 3 -	Distribuição dos casos de psoríase estudados, de acordo com a faixa etária.	25
Figura 4 -	Distribuição dos casos de psoríase estudados, de acordo com a faixa etária e gênero.	25
Figura 5 -	Medicamentos biológicos em uso nos pacientes com psoríase em tratamento na FUAM	27
Figura 6 -	Fluxograma de acompanhamento multidisciplinar do paciente com psoríase na FUAM	32
Figura 7 -	Proposta de ficha da consulta de enfermagem	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição dos casos de psoríase estudados, segundo a faixa etária e gênero	24
Tabela 2	Distribuição dos casos estudados segundo o biológico usado, faixa etária e gênero	27
Tabela 3 -	Distribuição quanto a presença de comorbidades na população estudada	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CD	Células dendriticas
CEAF	Componente especializado da assistência farmacêutica
CEMA	Central de Medicamentos do Amazonas
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DLQI	Índice de qualidade de vida em dermatologia
DM2	Diabetes *melittus* tipo 2
FUAM	Fundação Alfredo da Matta
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	High Density Lipoproteins
IL	Interleucina
KDa	Kilodáltons
LDL	Low Density Lipoproteins
MS	Ministério da Saúde
PASI	Psoriasis area and severity index
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
SC	Subcutâneo
SIP	Sistema de Informação de Psoríase
TCDLE	Termo de Dispensa de Consentimento Livre e Esclarecido
TCUD	Termo de Compromisso de Utilização dos Dados
TNF	Fator de Necrose Tumoral

RESUMO

Introdução: A psoríase é uma doença inflamatória crônica, de etiologia multifatorial, com participação de fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Além da pele, pode haver comprometimento das unhas, couro cabeludo e articulações. O tratamento depende da forma clínica, da gravidade e extensão da doença. O tratamento depende da gravidade do quadro clinico, podendo ser feito com medicações tópicas, orais ou injetáveis. Nos pacientes que não responderam ou tenham contraindicação as medicações orias, devem ser usados os biológicos. Em junho de 2019, ocorreu a descentralização do componente especializado da assistência farmacêutica e a Fundação Alfredo da Matta foi a primeira instituição do Amazonas a ser contemplada com essa descentralização, passando a dispensar todos os medicamentos usados no tratamento da psoríase, inclusive os de alto custo (biológicos). Desse modo, tornou-se importante conhecer o perfil dos pacientes com psoríase em tratamento com medicações biológicas nessa instituição, além de estabelecer rotina do atendimento multidisciplinar para esses pacientes. Objetivos: Caracterizar os aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos de pacientes com psoríase em tratamento com biológicos atendidos na FUAM. Métodos: foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo, para avaliar as características dos pacientes em uso de biológicos na Fundação Alfredo da Matta. Os dados foram coletados do Sistema de Informação de Psoríase, no banco de dados de dispensação de medicamentos da farmácia e nos prontuários dos pacientes. Resultados e Discussão: Foram incluídos 97 indivíduos com psoríase em tratamento com biológicos, sendo 61 (62.9%) do sexo masculino e 36 (37,1%) do feminino, com média de idade de 50,1 anos e tempo médio de diagnóstico de 12,1 anos. Esses resultados, alinham-se com os da literatura mundial que mostra maior prevalência da psoríase no sexo masculino e na quinta década de vida. 95 (97,94%) pacientes tinham diagnóstico de psoríase em placas, 01 (1,03%) de psoríase eritrodérmica e 01 (1,03%) de psoríase pustulosa. Os 97 pacientes em uso de biológicos estavam assim distribuídos: adalimumabe 68 (70,10%) pacientes, etanercepte 11 (11,34%) e secuquinumabe 18 (18,56%), o que esta de acordo com as recomendações vigentes que indicam uso do adalimumabe como primeira linha nos pacientes com indicação

de tratamento com biológicos. Produto: elaboração de fluxograma de atendimento para os pacientes com psoríase grave e rotina da consulta de enfermagem.

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a chronic inflammatory disease of multifactorial etiology, with participation of genetic, immunological and environmental factors. In addition to the skin, there may be involvement of the nails, scalp and joints. Treatment depends on the clinical form, severity and extent of the disease. Treatment depends on the severity of the clinical condition and can be done with topical, oral or injectable medications. In patients who did not respond or have contraindications to oral medications, biologicals should be used. In June 2019, the specialized component of pharmaceutical care was decentralized and the Alfredo da Matta Foundation was the first institution in Amazonas to be contemplated with this decentralization, dispensing all medicines used in the treatment of psoriasis, including those with high cost (biological). Thus, it became important to know the profile of patients with psoriasis being treated with biological medications in this institution, in addition to establishing a routine of multidisciplinary care for these patients. Objectives: To characterize the epidemiological, clinical and therapeutic aspects of patients with psoriasis undergoing treatment with biologicals treated at the FUAM. Methods: a descriptive and retrospective study was carried out to assess the characteristics of patients using biological agents at the Alfredo da Matta Foundation. Data were collected from the Psoriasis Information System, from the pharmacy's drug dispensing database, and from patient charts. Results and Discussion: 97 individuals with psoriasis undergoing treatment with biologicals were included, 61 (62.9%) males and 36 (37.1%) females, with a mean age of 50.1 years and mean time since diagnosis of 12.1 years. These results are in line with those in the world literature, which shows a higher prevalence of psoriasis in males and in the fifth decade of life. 95 (97.94%) patients had a diagnosis of plaque psoriasis, 01 (1.03%) of erythrodermic psoriasis and 01 (1.03%) of pustular psoriasis. The 97 patients using biologicals were distributed as follows: adalimumab 68 (70.10%) patients, etanercept 11 (11.34%) and secukinumab 18 (18.56%), which is in accordance with current recommendations that indicate use of adalimumab as first line in patients with indication for treatment with biologicals. Product: elaboration of a care flowchart for patients with severe psoriasis and routine nursing consultation.

SUMÁRIO

1	**Introdução**	1
2	**Justificativa**	8
3	**Objetivos**	10
3.1	Objetivo geral	10
3.2	Objetivo específico	10
4	**Materiais e métodos**	11
4.1	Local do estudo	11
4.2	Tipo do estudo	11
4.3	Critérios de inclusão	11
4.4	Procedimentos de Coleta de Dados	11
4.5	Analise dos dados	11
4.7	Aspectos éticos	11
4.8	Recursos humanos	12
5	**Resultados e Discussão**	13
6	**Conclusões**	23
7	**Referencias**	24

1. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, de etiologia multifatorial que interfere na qualidade de vida e associa-se a várias comorbidadades, que podem comprometer a qualidade de vida do paciente. Sua ocorrência varia de acordo com aspectos ambientais, étnicos e geográficos. Nas populações asiáticas e algumas africanas, a prevalência é baixa, mas pode chegar a 11% em populações caucasianas e escandinavas. Estudo recente feito no Brasil mostrou taxa de prevalência em torno de 1,31% %, variando de 0,92 na região Norte a 1,88 na região Sudeste.[1]

A doença pode ocorrer em qualquer idade, mas tem picos de incidência na segunda e na quinta década de vida. O início das manifestações clínicas antes dos quinze anos correlaciona-se, frequentemente, a casos familiares e herança genética. [2,3]

O quadro clínico das lesões cutâneas é extremamente variável, com presença de pápulas, placas, pústulas e até lesões verrucosas. Fases de regressão e de exacerbação podem surgir durante o curso da doença, de forma que a extensão e a configuração das lesões podem diferir muito ao longo do tempo.[4,5]

A psoríase classicamente manifesta-se com placas eritematosas, bem delimitadas, com escamas branco-prateadas estratificadas (Figura 1). Essa forma de apresentação é conhecida como psoríase em placas ou vulgar, que corresponde a aproximadamente 90% dos casos da doença. As placas podem ser finas ou espessas, geralmente bem delimitadas, escamosas e/ou infiltradas. Possuem eritema que varia de róseo a vermelho/violáceo, sendo mais escuras em pessoas com fototipos elevados e nos membros inferiores. As placas têm formatos variáveis (numular, anular) podendo coalescer e atingir vários centímetros de diâmetro. As lesões podem atingir qualquer parte do tegumento, entretanto são mais frequentes nas superfícies de extensão. O prurido é frequente e presente em mais de 80% dos casos, normalmente variando de leve a moderado. [4,5]

Figura 1 – Psoríase vulgar: placas eritêmato-descamativas no dorso.
Fonte: Arquivo pessoal Santos, M.

Além da psoríase em placas (ou vulgar), outras subtipos clínicos são descritos, como psoríase em gotas (*gutatta*), pustulosa (subdividida em difusa de Von Zumbusch, pustulose palmoplantar e acropustulose), invertida (lesões nas áreas de flexuras) e eritrodérmica (eritema e descamação generalizados,

comprometendo mais de 90% da superfície corporal). Além das manifestações cutâneas, as unhas, o couro cabeludo e as articulações podem ser afetados. No couro cabeludo, o eritema e descamação podem ser leves, moderados ou graves, com as lesões mais comumente próximas da linha de implantação dos cabelos. Nas articulações, quadro conhecido como artrite psoriática ou psoríase artropática, costuma ocorrer uma oligoartrite assimétrica e geralmente soronegativa, com acometimento de 5 a 20% dos pacientes com psoríase. Diversas alterações ungueais são descritas, destacando-se as depressões puntiformes na lamina ungueal (*pitting*), descolamento da lamina ungueal do seu leito (onicólise) e distrofia da unha.[4,5]

A etiologia da psoríase é multifatorial, com participação de fatores genéticos, imunológicos e ambientais. A interação entre as alterações genéticas com os fatores ambientais gera desregulação no sistema imune, incluindo a imunidade adquirida (linfócitos T) e a imunidade inata (macrófagos e células apresentadores de antígenos). Estudos de varredura genômica revelaram *loci* de susceptibilidade a psoríase, denominados PSORS, que estão localizados nos cromossomos 6p, 17q, 4q e 1q. O PSOR 1 é considerado o principal determinante genético na doença. O PSOR 7 associa-se também a outras doenças imunomediadas. Antígenos de histocompatibilidade também estão associados a psoríase, em especial o HLACW6 e o HLAB27. [6]

Os fatores ambientais são considerados desencadeantes e/ou agravantes da doença nos pacientes geneticamente susceptíveis. Dentre esses, destacam-se: estresse emocional, infecções, traumatismos (fenômeno de Koebner) e uso de alguns medicamentos (antiinflamatórios não esteroidais, beta-bloqueadores, antimaláricos, lítio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, corticóide sistêmico). Estudos demonstram ainda que a ingestão regular de álcool e tabagismo piora o quadro clínico da psoríase. Indivíduos que fumam mais de 15 cigarros ao dia têm o dobro do risco de desenvolver psoríase, comparados aos não fumantes. [4,5]

Entre os anos 1980 e 1990, foi postulado que células T ativadas estavam envolvidas de maneira dominante na iniciação e manutenção das lesões de psoríase. Essa hipótese foi fundamentada na observação de respostas positivas a terapias que combatem células T, desenvolvimento da doença em pacientes

transplantados com medula de doadores com psoríase e evidências de testes *in vitro* com transplante de pele em cobaias. Outros mediadores têm sido ligados à psoríase: células T-helper-17 e células T regulatórias, macrófagos, células dendríticas (CD), sinal de transdução de queratinócitos, novas citocinas incluindo as interleucinas (IL) 22, IL 23 e IL 20. Tal fato leva a crer que sua patogênese dá por estágios e, em cada um deles, diferentes tipos de células desempenham papel dominante. De acordo com esse modelo, o início da doença é similar a uma reação imune, que é composta por três fases: sensibilização, silenciosa e efetora. Durante a fase de sensibilização, as CD apresentam antígenos que induzem à formação de células Th17 e T1 que futuramente terminarão por causar infiltração da pele. A seguir, tem início a fase silenciosa com duração variável. A partir daí, pode ou não se desenvolver a fase efetora, caracterizada por infiltração cutânea de células imunológicas, ativação de células imunes cutâneas e resposta queratinocítica. Após um tratamento de sucesso, a fase efetora se transpõe a uma fase silenciosa e, após um período variável, tem início uma nova fase efetora que representa a reativação clínica. Isso explicaria o fato da doença ter quadro clinico com períodos de melhora e de piora. [7,8]

Com o avanço no conhecimento dos mecanismos imunológicos envolvidos no desencadeamento das lesões de psoríase, passou-se a entender melhor a ocorrência de outras doenças sistêmicas, em especial as metabólicas, nos pacientes com psoríase, deixando de interpreta-las apenas como eventos fortuitos, ocorridos ao acaso. Atualmente, está bem determinado a existência de mecanismos inflamatórios comuns da psoríase com obesidade, síndrome metabólica, distúrbios cardiovasculares e doença intestinal inflamatória, entre outros. Essas doenças compartilham em comum a inflamação crônica, com aumento das citocinas inflamatórias, em especial o TNF alfa e as interleucinas. Estudos reforçam ainda que quanto mais grave o quadro psoríase mais prevalentes serão essas comorbidades, pela inflamação sistêmica persistente. [9,10,11]

O diagnóstico da psoríase baseia-se nos aspectos clínicos da doença, podendo ser usado o exame histopatológico para a confirmação diagnóstica nos casos que gerem dúvidas diagnósticas. Uma manobra clínica conhecida como curetagem metódica de Brocq pode ajudar na confirmação diagnóstica. Nela ao se

atritar uma placa de psoríase, promove-se descamação branco-nacarada (sinal da vela). Ao continuar a curetagem, aparecem gotículas de sangue (sinal do orvalho sangrante). Esse sinal e muito sugestivo de psoríase. [9,12]

Na avaliação da gravidade do quadro clínico daf psoríase são levados em consideração o comprometimento da qualidade de vida do paciente e a extensão do acometimento cutâneo. Os principais índices para avaliar a gravidade da doença são o PASI (*Psoriasis area and severity index)* e o DLQI (Índice de qualidade de vida em dermatologia). [9, 12]

O PASI utiliza parâmetros clínicos, como a intensidade do eritema, da infiltração e da descamação presentes nas placas psoriáticas, associados a área corporal acometida. É o índice mais usado para nortear a escolha do medicamento, êxito terapêutico e troca de medicamento. A área afetada e as características da lesão são inseridas numa fórmula, que gera escores de 0 a 72. Pacientes com PASI acima de 10 são considerados como tendo psoríase grave e requerem tratamento sistêmico. A maioria dos pacientes está agrupada entre 0 e 15. Mesmo pacientes com psoríase muito grave costumam apresentar PASI ≤ 40. [9,12]

Outra medida de gravidade é o DLQI, que avalia a repercussão de enfermidades dermatológicas na qualidade de vida do paciente através de um questionário auto-aplicável. São 10 perguntas simples que avaliam o quanto a doença de pele afetou a vida do paciente ao longo da semana anterior a data de resposta do questionário, considerando seis diferentes aspectos: sintomas e sentimentos; atividades diárias; lazer; trabalho; escola; relações pessoais e tratamento. Os escores podem se situar entre valores de 0 a 30, e quanto maior o valor, maior é a repercussão de ordem psicológica, social, escolar ou profissional da enfermidade no paciente. Pacientes com DLQI maior que 10 tem psoríase grave e requerem tratamento sistêmico. [9,12]

O tratamento da psoríase depende da forma clínica, da gravidade e extensão da doença. Conforme o consenso brasileiro para tratamento da psoríase (Figura 2), os quadros leves, sem comprometimento da qualidade de vida, podem ser tratados apenas com medicações tópicas. Estas costumam ser utilizadas também como adjuvantes da fototerapia ou do tratamento sistêmico. Os principais medicamentos

tópicos são os emolientes e ceratolíticos, corticoides tópicos de alta potência, análogos da vitamina D, derivados do alcatrão e antralina e imunomoduladores tópicos. [13]

Na psoríase moderada a grave, a fototerapia com radiação ultravioleta A ou B deve ser a primeira opção de tratamento. Nos casos de intolerância, indisponibilidade ou baixa resposta ao tratamento fototerápico, são indicadas as medicações sistêmicas clássicas (metotrexato, acitretina e/ou ciclosporina). Nos casos de psoríase moderada a grave que não responderam ao tratamento clássico ou tenham contraindicação, está indicado o uso de biológicos.[13,14,15,16]

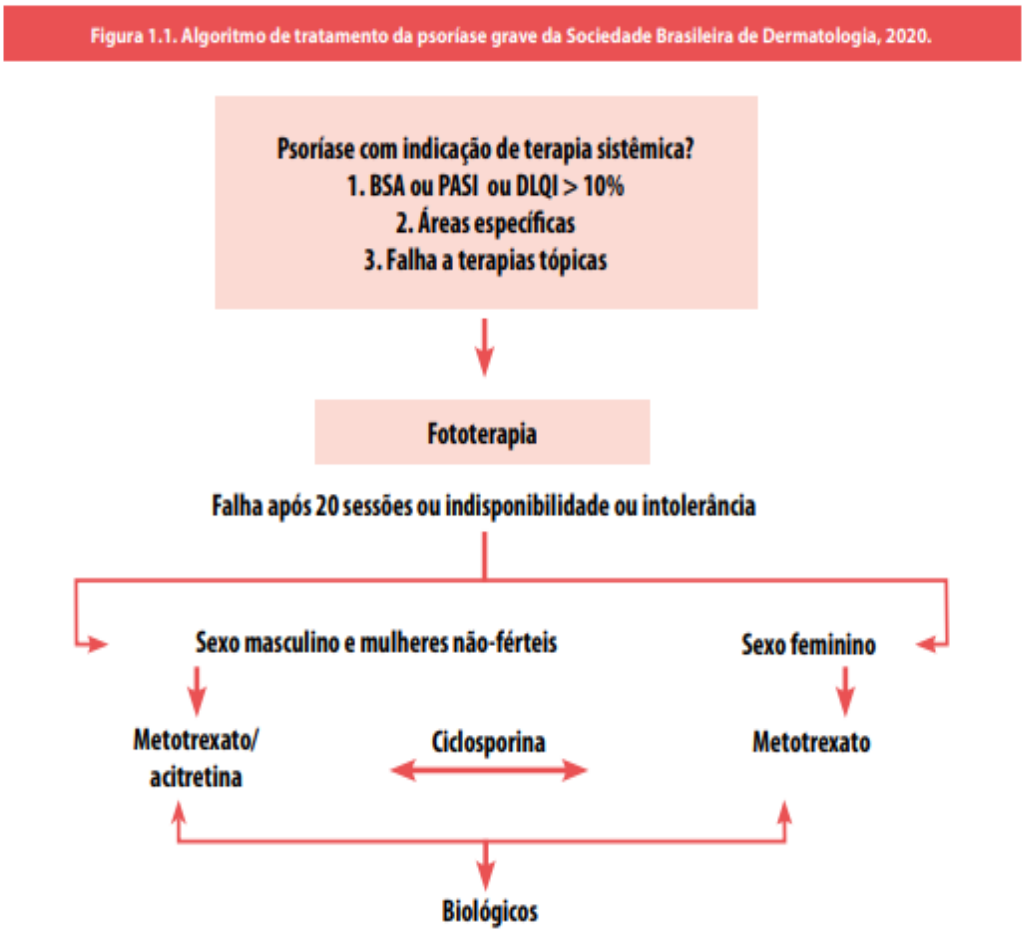


Figura 2 – Algoritmo de tratamento da psoríase.
Fonte: Consenso Brasileiro de Tratamento da Psoríase, 2020.

Os agentes biológicos são moléculas de natureza proteica, de tamanho molecular relativamente grande e susceptíveis à digestão, por isso só podem ser administrados por via parenteral (subcutânea, intramuscular ou intravenosal). São proteínas recombinantes, criadas por engenharia genética, podendo ser anticorpos monoclonais, proteínas de fusão ou citocinas humanas recombinantes. A nomenclatura dos biológicos baseia-se na utilização de sufixos que identificam a sua natureza: anticorpo monoclonal ou proteína de fusão (ximabe - anticorpo monoclonal quimérico; zumabe - anticorpo monoclonal humanizado; umabe -anticorpo monoclonal humano; cepte - proteína de fusão). [17,18]

Os biológicos aprovados até o momento pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para uso na psoríase moderada a grave no Brasil são ifliximabe, adalimumabe, etanercepte, secuquinumabe, ustequinumabe, guseculmabe, risanquizumabe, ixequizumabe. [19]

Em 2019, o Ministério da Saúde publicou no Diário Oficial da União (DOU) o Protocolo Clinico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da psoríase no âmbito do SUS (Sistema Único de Saúde) , com recomendação de quatro biológicos para uso nos serviços públicos do Brasil: etarnecepte, adalimumabe, ustequinumabe, secuquinumabe. [19]

O Etanercepte é uma proteína de fusão humanizada, que consiste em uma porção extracelular do receptor de 75 kilodáltons (kDa) do fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), ligada à porção Fc daImunoglobulina 1 (IgG)1. É um bloqueador competitivo somente do TNF-α solúvel, não se ligando ao TNF transmembrânico, o que lhe confere bom perfil de segurança. É aplicado por via subcutânea (SC), em injeções semanais, na dose de 0,8mg/kg de peso. É o único medicamento biológico com avaliação de eficácia e segurança, em longo prazo, para pacientes pediátricos (4-17 anos) com psoríase em placa moderada a grave [12,19].

O Adalimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano, anti TNF-α que inibe a interação com os receptores TNF-α. Também usado por via SC, na dose inicial de 80 mg, depois uma dose de 40 mg, uma semana após a primeira dose. Na sequência, deverá ser usado 40 mg a cada 14 dias. No Brasil, é aprovado para artrite reumatóide e psoriásica, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, psoríase em

placas, hidradenite supurativa e uveíte não infecciosa. Na faixa pediátrica, é aprovado para tratamento de artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite relacionada a entesite, uveíte e doença de Crohn. Não é aprovado para pacientes pediátricos com psoríase no Brasil [12,19].

O Secuquinumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano, que neutraliza a ação da IL 17A, sendo utilizado na dose de 300mg SC nas semanas 0, 1, 2,3 e 4, e depois 300mg a cada 30 dias [12,19].

O Ustequinumabe é um anticorpo monoclonal humano contra a porção P40 das interleucinas 12 e 23 (IL12 e IL23), que são citocinas que têm importante papel na ligação da resposta imunológica inata com a adaptativa. O ustequinumabe é aplicado por via subcutânea, na dose de 45 mg, na semana 0, 4, e, então, de 12 em 12 semanas [12,19].

2. JUSTIFICATIVA

A Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia Alfredo da Matta (FUAM) é referência no estado do Amazonas para o atendimento dos pacientes com psoríase.

Em 2014, foi estruturado o ambulatório de psoríase grave e de biológicos da FUAM, onde são acompanhados pacientes com psoríase moderada a grave, que precisam de tratamento com biológicos ou pacientes com múltiplas comorbidades (transplantados, hepatopatas, portadores de neoplasias, entre outros), que necessitam de acompanhamento mais individualizado. Nesse ambulatório, atuam cinco médicas dermatologistas.

Em setembro de 2019 foi publicado no DOU o PCDT da Psoríase, que normatiza o tratamento da psoríase no âmbito SUS. Segundo esse protocolo, o paciente com psoríase moderada a grave, com indicação de tratamento com biológico, deve iniciar o tratamento com o uso do adalimumabe. O etanercepte ficou reservado apenas para os menores de 18 anos e para os que já faziam uso do mesmo com boa resposta clínica, antes dessa nova recomendação. No caso de

falha terapêutica ou não resposta ao uso do adalimumabe, devem ser usados o secuquinumabe ou o ustequinumabe, conforme critério médico.[19]

Nesse mesmo período, ocorreu a descentralização do componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF) e a FUAM foi a primeira instituição do Amazonas a ser contemplada com essa descentralização, passando a dispensar todos os medicamentos contemplados no PCDT da psoríase, inclusive os de alto custo (biológicos).

Desse modo, torna-se importante conhecer o perfil dos pacientes com psoríase em tratamento com medicações biológicas nessa instituição, além da implantação de um fluxograma de assistência multiprofissional, com consulta médica, de enfermagem, serviço social e farmacêutica.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Caracterizar os aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos de pacientes com psoríase em tratamento com biológicos atendidos na FUAM.

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar o perfil epidemiológico dos casos estudados, como gênero, idade entre outros.
- Identificar as principais características clínicas dos pacientes com psoríase incluídos no estudo, como forma clínica, tempo de diagnóstico da doença, comorbidades associadas;
- Verificar as principais modalidades terapêuticas utilizadas nesses pacientes até a mudança de tratamento para o uso de biológicos;
- Identificar os principais biológicos utilizados;
- Elaborar fluxograma de atendimento multidisciplinar para os pacientes psoríase atendidos na FUAM.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Local do Estudo

O estudo foi realizado na FUAM, centro referência no diagnóstico e tratamento de doenças dermatológicas, com ambulatório especializado no tratamento de pacientes com psoríase.

4.2 Tipo de Estudo

Realizou-se um estudo descritivo e retrospectivo com avaliação dos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos de pacientes com psoríase em tratamento com biológicos na FUAM.

4.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, quaisquer idades, com psoríase em tratamento com biológicos, atendidos na FUAM no período de agosto de 2019 a fevereiro de 2021**.**

4.4 Procedimentos da coleta de dados

Os registros dos pacientes em tratamento com medicações biológicas no período do estudo foram resgatados no banco do sistema de informação da psoríase e no banco de dados da farmácia. Dados adicionais foram coletados nos prontuários dos pacientes. Esses dados foram armazenados em ficha clínica própria e posteriormente analisados (Apêndice A).

4.5 Análise dos Dados

Os dados foram contabilizados e elaboradas tabelas e gráficos. Para as variáveis quantitativas, foram calculados a média e o desvio padrão. Para as variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências relativas e absolutas.

4.6 Aspectos Éticos

Por tratar-se de estudo descritivo e retrospectivo da análise de dados secundários, solicitou-se a utilização do Termo de Dispensa de Consentimento Livre e Esclarecido (TDCLE – Anexo I) e a utilização do Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD – Anexo II). Por se tratar de estudo retrospectivo com

busca de dados no banco de dados da farmácia e em prontuários, o risco seria a perda da confidencialidade, algo que foi minimizado com o uso do TCUD. Os benefícios serão o maior conhecimento sobre os casos de psoríase em tratamento com biológicos atendidos no centro de referência em dermatologia de Manaus. O estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da FUAM com parecer com número 2.302.516.

4.7 Recursos Humanos envolvidos na Pesquisa

Monica Nunes de Souza Santos – Dermatologista. Coordenadora.
Rosa Araujo de Resende – Enfermeira. Mestranda.
Jamile Izan Lopes Palheta Junior – Epidemiologista. Colaborador.
Danielle Cristine Westphal – Dermatologista. Colaboradora.
Raisa Feitoza – Dermatologista. Colaboradora.
Eliene Canto – Farmacêutica. Colaboradora.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos 97 indivíduos com psoríase em tratamento com medicações biológicas e em acompanhamento regular no ambulatório de psoríase e biológicos da FUAM) no período do estudo, sendo 61 (62.9%) do sexo masculino e 36 (37, 1%) do feminino, com média de idade de 50,1 anos, sendo o mais novo com 10 anos e o mais velho, 79 anos (Tabela 1, figuras 3 e 4). Esses resultados, alinham-se com os da literatura mundial e com estudo anterior realizado no Brasil, que mostra maior prevalência da psoríase no sexo masculino e na quinta década de vida. [1, 20]

Tabela 1- Distribuição dos casos de psoríase estudados, segundo a faixa etária e gênero.

	Faixa Etária (em anos)							
Sexo	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
F	1	1	2	7	6	9	6	4
M	0	0	3	8	19	22	8	1
Total	1	1	5	15	25	31	14	5

A média do tempo de diagnóstico da psoríase foi de 12,1 anos, sendo a menor 2 anos e a maior 45 anos, o que também coincide com dados da literatura que mostram que quanto maior o tempo de doença maior a necessidade de uso de tratamento medicações biológicas, pelo maior tempo de inflamação sistêmica. [21]

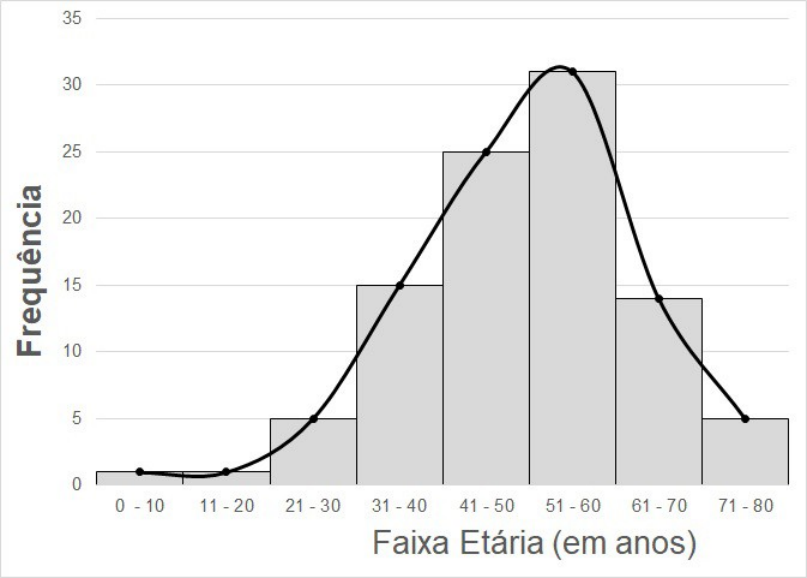


Figura 3 - Distribuição dos casos de psoríase estudados, de acordo com a faixa etária.

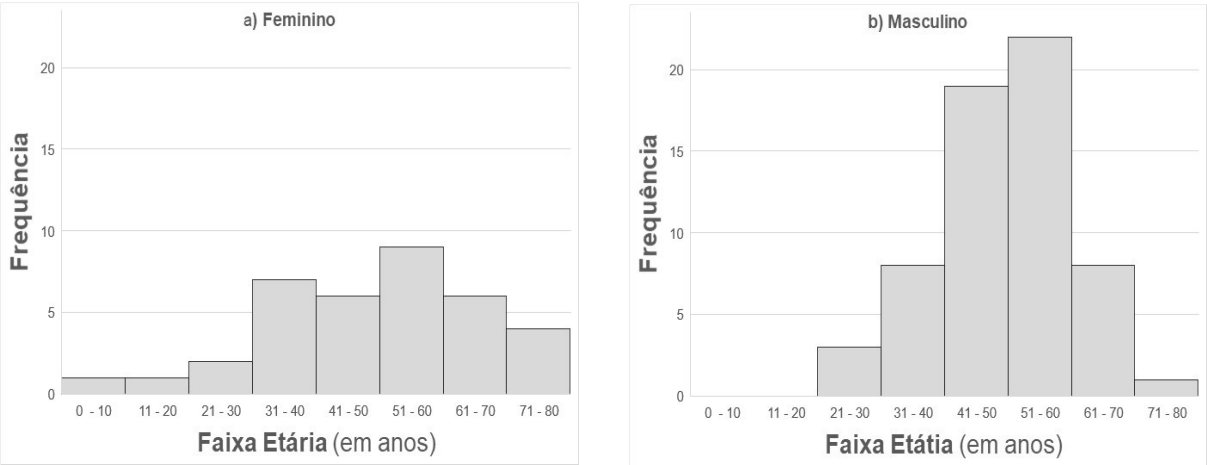


Figura 4 - Distribuição dos casos de psoríase estudados, segundo a faixa etária e sexo: a) feminino, b) masculino.

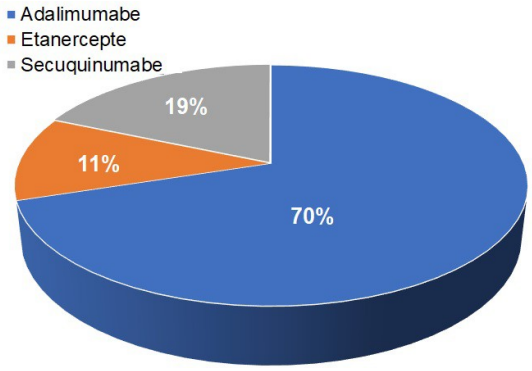
Quanto aos aspectos clínicos, 95 (97,94%) pacientes tinham diagnóstico de psoríase em placas, 01 (1,03%) de psoríase eritrodérmica e 01 (1,03%) de psoríase pustulosa e 16 (XX%) apresentavam também comprometimento articular associado. Esses dados corroboram com a indicação principal do uso de biológicos que é a psoríase em placas moderada a grave e/ou artrite psoriatica, nao responsiva ao tratamento clássico. Excepcionalmente medicações biológicas podem ser usadas em formas especiais e graves de psoríase, que não responderam aos outros tratamentos disponíveis, principalmente as formas eritrodérmicas e pustulosas, conforme relatos na literatura. [22,23]

Em relação aos medicamentos utilizados antes da indicação do biológico, todos os 97 (100%) pacientes já tinham feito tratamento tópico isolado, 59 (60,82%) usaram MTX, 29 (29,89%) utilizaram MTX e acitretina, 04 (4,12%) fizeram fototerapia e MTX, 02 (2,07%) MTX e ciclosporina, 02 (2,07%) MTX, ciclosporina e fototerapia e 01 (1,03%) MTX, acitretina e ciclosporina. O tratamento com medicações biológicas é a opção quando a terapia sistêmica convencional falha, existe intolerância e/ou contraindicação ao seu uso.[19]

Os 97 pacientes em tratamento com biológicos na FUAM estavam assim distribuídos: adalimumabe 68 (70,10%) pacientes, etanercepte 11 (11,34%) e secuquinumabe 18 (18,56%) pacientes (Figura 5). A distribuição por sexo e idade dos pacientes em tratamento com biológicos está categorizada na tabela 2.

Conforme relatório de recomendação da CONITEC publicado no PCDT da psoríase em 2019, o uso do adalimumabe está recomendado como primeira etapa após falha, intolerância ou contraindicação a terapia padrão. O secuquinumabe ou ustequinumabe devem ser usados na segunda etapa, após falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe. O etanercepte está recomendado como primeira etapa após falha da terapia padrão de primeira linha para uso em pacientes pediátricos (6-18 anos). Pacientes adultos que já faziam uso do mesmo antes da publicação do atual PCDT e estavam em bom controle da doença, podem permanecer usando etarnecepte.[19] Até o momento da finalização da coleta de dados nenhum paciente estava em tratamento com ustequinumabe, pois apesar deste ser comtemplado no PCDT da psoríase de 2019, a sua compra pelo MS e distribuição

para a Central de Medicamentos do Amazonas (CEMA) só ocorreu no segundo trimestre de 2021.



Biológicos	N (%)
Adalimumabe	68 (70,10%)
Secuquinumabe	18 (18,56%)
Etarnecepte	11 (11,34%)

Figura 5 - Medicamentos biológicos em uso pelos pacientes com psoríase atendidos na FUAM.

Tabela 2 - Distribuição dos casos de psoríase estudados, segundo o biológico usad, a faixa etária e gênero.

Biológico	Gênero	Faixa etária (em anos)							
		0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80
Adalimumabe	F	0	0	2	5	6	5	3	4
	M	0	0	3	2	13	19	5	1
Etanercepte	F	1	0	0	0	0	2	1	0
	M	0	0	0	2	2	1	2	0
Secuquinumabe	F	0	1	0	2	0	2	2	0
	M	0	0	0	4	4	2	1	0

Dos 97 pacientes em uso de biológico, 28 já tinham usado mais de um biológico ao longo da evolução da doença, com 17 pacientes já tendo usado dois tipos de biológicos, 07, três tipos e 04 já tendo feito uso de quatro medicações biológicas ao longo da evolução da doença. Nesse grupo, a média de tempo de diagnóstico de psoríase foi de 13,5 anos, corroborando com dados da literatura que mostram perda da eficácia dos medicamentos usados no tratamento da psoríase ao longo do tempo, provavelmente por produção de anticorpos neutralizantes, sendo por isso indicada a rotação dos medicamentos disponíveis (terapia rotacional), para evitar perda dessa eficácia e potencialização do efeito terapêutico [24.]

Na casuística apresentada, 11 (11,34%) pacientes estavam em tratamento com etarnecepte, sendo que um tinha 10 anos e incluia-se na indicação de uso por fazer parte da população pediátrica e 10 (10,30%) eram pacientes adultos que tinham iniciado uso do etarnecepte antes da última recomendação do PCDT da psoríase em 2019 e por estarem com quadro clínico bem controlado podiam permanecer com uso do medicamento. [19]

Em apenas 20 prontuários existiam registros do PASI no início e após 16 semanas de tratamento com biológicos. Destes, 15 (15,47%) atingiram o PASI 75 (ou seja, obtiveram 75% de melhora em relação ao início do tratamento), que é a meta mínima de eficácia terapêutica recomendada com uso dos biológicos. Nos que não atingem esse patamar, esta indicada diminuição do intervalo entre as aplicações e/ou ajustes na dosagem. Se mesmo assim o PASI mínimo indicado não for atingido, deve-se trocar o biológico, de preferência por outra classe, com mecanismo de ação diferente. [19]

Em relação a ocorrência comorbidades registradas nos prontuários dos pacientes estudados, 23 (23,71%) não tinham nenhuma comorbidade e 74 (76,29%) tinham alguma outra doença anotada nas evoluções clinicas dos seus prontuários.

Dos 74 pacientes com comorbidades associadas, 31 (31,96%) tinham dislipidemia (aumento do LDL - Low Density Lipoproteins, diminuição do HDL - High Density Lipoproteins, e/ou aumento dos triglicerídeos séricos), 15 (15,46%) tinham

dislipidemia e obesidade central e/ou pelo IMC (índice de massa corporal), 05 (5,15%) tinham hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e obesidade, 04 (4,12%), diabetes, 04 (4,12%) obesidade e diabetes, 04 (4,12%) hipertensão arterial e dislipidemia, 03 (3,09%), 03 (3,09%), dislipidemia e obesidade, hipertensão, diabetes e obesidade, , 03 (3,09%), hipertensão arterial, 01 (1,03%), depressão, 01 (1,03%), hipertensão e cardiopatia (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição quanto a presença de comorbidades na população estudada

Comorbidades	**N**	**%**
Dislipidemia	31	31,96
Dislipidemia e obesidade	15	21,42
Hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e obesidade	05	5,15
Diabetes	04	4,12
Diabetes e obesidade	04	4,12
Hipertensão arterial e dislipidemia	04	4,12
Dislipidemia e obesidade	03	3,09
Hipertensão arterial, diabetes e obesidade	03	3,09
Hipertensão arterial	03	3,09
Depressão	01	1,03
Hipertensão e cardiopatia	01	1,03
Total	74	100,0%

Na população estudada, a maioria (76,29%) apresentava algum tipo de comorbidade associada, o que já foi demonstrado também em vários outros trabalhos publicados na literatura, estabelecendo mecanismos inflamatórios comuns da psoríase com obesidade, síndrome metabólica e distúrbios cardiovasculares. [25,26]

Acredita-se que a resistência à insulina seja fator determinante da patogênese dessas comorbidades metabólicas, inicando com a obesidade central que gera excesso de ácidos graxos e prejudica a ação da insulina no músculo esquelético e fígado. O excesso de ácidos graxos e resistência à insulina causa a liberação de

citocinas inflamatórias, desencadeando resposta inflamatória similar à que ocorre na psoríase. Por outro lado, pacientes com psoríase tendem a fazer menos atividade física pelas próprias lesões cutâneas ou pelos sintomas articulares, associados, em muitos casos a ansiedade e depressão com aumento da ingesta de alimentos, o que também contribui com surgimento de obesidade nessa população. Além disso, alguns medicamentos usados na psoríase contribuem para ganho de peso. [27,28]

A natureza inflamatória da psoríase pode levar à diversas distúrbios metabólicos, facilitando o surgimento de doença coronariana e predisposição ao infarto do miocárdio. Pacientes mais jovens com psoríase grave tem um risco maior de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, quando comparados com a população sem psoríase. Estudos mostram que a psoríase pode contribuir com risco independente de IAM, com risco relativo maior nos pacientes jovens e com formas graves. Hábitos relacionados ao estilo de vida, como etilismo, tabagismo e sendetarismo, podem contribuir com surgimento dessas comorbidades, fazendo com que a psoríase precise ser considerada uma doença de múltiplos sistemas, com essas doenças associadas representando um ônus significante para os pacientes e que requer manejo multidisciplinar. [29,30]

6. Produto

Como produto dessa dissertação, além dos dados levantados, foi elaborado de fluxograma de atendimento multidisciplinar do paciente com psoríase atendido na FUAM, esquematizado na figura 6, incluindo a consulta de enfermagem, que ainda não faz parte da rotina da FUAM.

De acordo com a proposta desse fluxograma, paciente com psoríase referenciado a Fundação Alfredo da Matta através do sistema de regulação ou por demanda espontânea, seria encaminhado ao setor de triagem. Apos avaliação na triagem, seria agendada consulta no ambulatório de dermatologia geral, onde passaria primeiro na consulta de enfermagem e depois na consulta médica. Os pacientes com psoríase moderada a grave, não responsiva aos tratamentos convencionais, seriam encaminhados para o ambulatório de psoríase grave e biológicos, conforme fluxo interno já existente.

Apos consulta médica, paciente iria primeiro ao serviço social e depois na a farmácia para retirada das medicações prescritas e orientações sobre o seu uso, através da consulta farmacêutica.

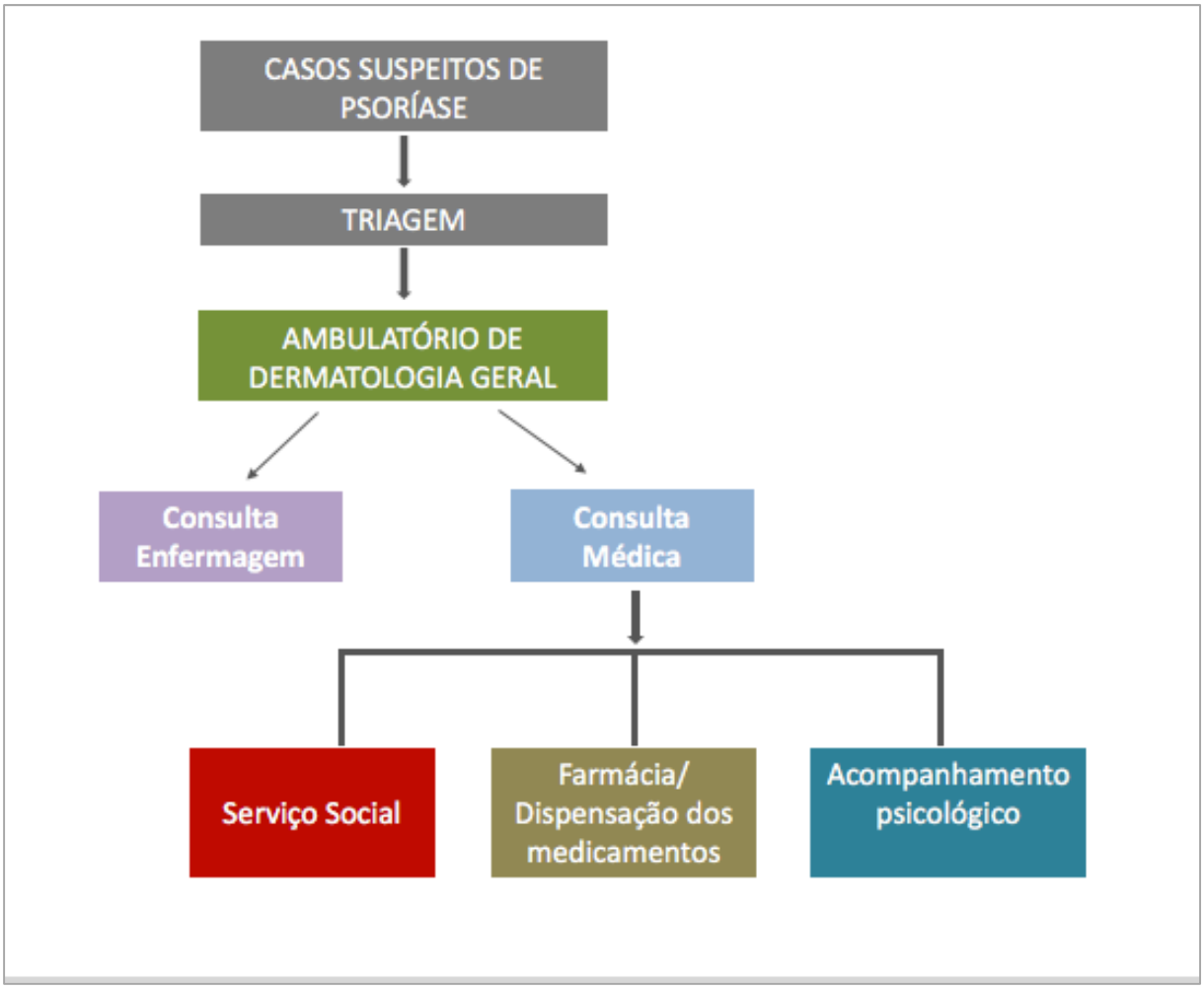


Figura 6 - Fluxograma de acompanhamento multidisciplinar do paciente com psoríase na FUAM.

FICHA CONSULTA DE ENFERMAGEM – AMBULATÓRIO DE PSORÍASE

Nome:

Registro:

Gênero: ( ) M ( ) F

Peso:

Altura:

Aferição da Pressão Arterial: _____ x _____ mghg

Glicemia Capilar:

Doenças pré-existentes:

Hipertensão arterial ( ) sim ( ) não

Diabetes mellitus ( ) sim ( ) não

Dislipidemia ( ) sim ( ) não

Outras: _____

Medicamentos usados regularmente:

_____

_____

Faz uso de biológicos:

Sim ( ) Não ( )

Se sim, onde aplica a medicação?

( ) FUAM ( ) casa ( ) outro serviço de saúde

Figura 7 – Ficha clinica da consulta de enfermagem.

6. CONCLUSÕES

Foi desenvolvido um estudo do tipo descritivo, transversal e retrospectivo da avaliação dos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos de pacientes com psoríase em tratamento com medicações biológicas em acompanhamento na Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia Alfredo da Matta (FUAM), centro de referência no tratamento de dermatoses, com ambulatório especializado no tratamento de pacientes com psoríase, no município Manaus.

Foram analisados 97 pacientes com psoríase, na absoluta maioria na forma clínica do tipo vulgar, com predomínio do sexo masculino, na quinta década de vida. Todos os pacientes já tinham usados variados tratamentos tópicos e sistêmicos antes de iniciar o uso de biológico e 74 desses apresentavam comorbidades associadas.

Observou-se que consulta de enfermagem não existe na rotina da FUAM, não somente no ambulatório de psoríase. Mas já existem consulta farmacêutica e entrevista com serviço social.

Desse modo, foi proposto um fluxograma completo de atendimento multidisciplinar como produto dessa dissertação, com ênfase para a consulta de enfermagem.

7. REFERÊNCIAS

1. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil – a geographical survey. Int J Dermatol. 2017;56(8):e167–8.
2. Arnone, M. et al. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas da psoríase em placas Sociedade Brasileira de Dermatologia. Anais Bras Dermatol. 2019; 94 (2 Supl 1): 76-107.
3. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol [Internet]. 2013;133(2):377–85.
4. Azulay, R. D. Dermatologia. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
5. Carneiro, S., Ramos e Silva, M. Fundamentos de Psoríase. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018.
6. Mounsey SJ, Kulakov E. Core Training - Psoriasis. Br J Hosp Med. 2018;79(8):C114–7.
7. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. Annu Rev Immunol. 2014; 32:227-255.
8. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. Yale J Biol Med. 2020; 93(1):97-110.
9. Romiti, R. Compêndio de Psoríase. 2 ed. Elsevier, 2013.
10. Kamata M, Tada Y. Efficacy and Safety of Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis and Their Impact on Comorbidities: A Literature Review. Int J Mol Sci. 2020; 21(5):1690.
11. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA. 2020 May 19;323(19):1945-1960
12. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro para o Tratamento da Psoríase. 29 de outubro de 2020. Disponivel em: www.sbd.org.br. Acessado em 26 de fevereiro de 2021.
13. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. Can Fam Physician. 2017 Apr;63(4):278-285
14. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. Lasers Med Sci. 2018; 33(1):173-180.

15. Florek AG, Wang CJ, Armstrong AW. Treatment preferences and treatment satisfaction among psoriasis patients: a systematic review. Arch Dermatol Res. 2018; 310(4):271-319.

16. Lebwohl M. Psoriasis. Ann Intern Med. 2018; 168(7):ITC49-ITC64.

17. Kim HJ, Lebwohl MG. Biologics and Psoriasis: The Beat Goes On. Dermatol Clin. 2019 Jan;37(1):29-36.

18. Kamata M, Tada. Efficacy and safety of biologics for psoríases and psoriatic arthritis and their impacto on comorbidities: a literature review. Int J Mol Sci. 2020; 21(5):1690

19. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. Publicado no Diário Oficial da União em 18 de setembro de 2019. Brasília, 2019. Acessado em 26 de fevereiro de 2021.

20. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis. 2005; 64 Suppl 2(Suppl 2):ii18-23.

21. Hu Y, Chen Z, Gong Y, Shi Y. A Review of Switching Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Clin Drug Investig. 2018; 38(3):191-199.

22. Wang WM, Jin HZ. Biologics in the treatment of pustular psoriasis. Expert Opin Drug Saf. 2020; 19(8):969-980.

23. Carrasquillo OY, Pabón-Cartagena G, Falto-Aizpurua LA, Santiago-Vázquez M, Cancel-Artau KJ, Arias-Berrios G, Martín-García RF Treatment of erythrodermic psoriasis with biologics: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2020 Jul;83(1):151-158.

24. Thomas LW, Lee EB, Wu JJ. Systematic review of anti-drug antibodies of IL-17 inhibitors for psoriasis. J Dermatolog Treat. 2019; 30(2):110-116

25. Puig L. Cardiometabolic Comorbidities in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Int J Mol Sci. 2017 Dec 25;19(1):58.

26. Oliveira M de F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. An Bras Dermatol. 2015; 90(1):9-20.

27. Jensen P, Skov L Psoriasis and Obesity. Dermatology. 2016;232(6):633-639.

28. Kunz M, Simon JC, Saalbach A Psoriasis: Obesity and Fatty Acids. Front Immunol. 2019 Jul 31;10:1807

29. Hu SC, Lan CE. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. Int J Mol Sci. 2017; 18(10):2211.

30. Ryan C, Kirby B. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. Dermatol Clin. 2015; 33(1):41-55.

7.ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO I - TERMO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TDCLE)

Solicito a dispensa da Aplicação do termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto intitulado "**Aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos dos pacientes com psoríase em tratamento com imunobiológicos atendidos na Fundação Alfredo da Matta",** pois este trabalho trata-se de um estudo retrospectivo onde serão coletados dados armazenados no setor de epidemiologia da FUAM e do prontuário dos pacientes atendidos na FUAM no período do estudo. Contudo, assumo a responsabilidade pela confidencialidade das informações em conformidade com o que prevê os termos da Resolução nº466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Atenciosamente,

_____

Monica Nunes de Souza Santos - Pesquisadora Responsável

_____

Rosa Araujo de Resende – Mestranda

ANEXO II - TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DOS DADOS

TERMO DE UTILIZAÇAO DE DADOS (TCUD)

Eu, Monica Nunes de Souza Santos, pesquisadora responsável pelo projeto intitulado **"Aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos dos pacientes com psoríase em tratamento com imunobiológicos atendidos na Fundação Alfredo da Matta"** comprometo-me a manter a confidencialidade sobre os dados coletados bem com a privacidade dos seus conteúdos, conforme preconizam os documentos internacionais e a resolução CNS 466/2012.

Atenciosamente,

_____
Rosa Araujo de Resende

_____
Monica Nunes de Souza Santos

APENDICE A

FICHA CLÍNICA

TÍTULO: Aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos dos pacientes com psoríase em tratamento com imunobiológicos atendidos na Fundação Alfredo da Matta

Número do prontuário: _____
Nome do paciente: _____

Dados epidemiológicos:
1.Data de nascimento: _____/_____/_____ 2.Sexo: ( )M ( )F
3.Naturalidade:_____ 4.Procedência:_____

Dados Clínicos:
Tempo de diagnóstico da psoríase: _____
Tratamento anterior: ( ) sim ( ) não

Tratamentos sistêmicos usados anteriormente: ( ) Metotrexato ( ) Ciclosporina ( ) Acitretina

Tratamento atual: ( ) Adalimumabe ( ) Etanercepte ( ) Secuquinumabe ( ) Ustequinumabe
Tempo de uso do biológico: _____

PASI inicio do tratamento com biológico:
PASI 16 semanas após início do tratamento:

Doenças Associadas:
Hipertensão arterial ( ) sim ( ) não
Diabetes mellitus ( ) sim ( ) não
Obesidade ( ) sim ( ) não
Dislipidemia ( ) sim ( ) não