

MAIRA MITSUE MUKAI

**AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DE OBJETIVIDADE E SUBJETIVIDADE NOS
PACIENTES PORTADORES DE PSORÍASE EM PLACAS DURANTE O
TRATAMENTO COM ACITRETINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. José Hermênio Cavalcante Lima Filho

CURITIBA

2008

AGRADECIMENTOS

Ao Professor José Hermênio Cavalcante Lima Filho, pela sabedoria, ensino e apoio nos momentos de orientação. À sua dedicação, paciência, esforço e preocupação para a realização deste trabalho. Por acreditar no potencial científico e acadêmico da minha pessoa e dos demais que o rodeiam.

Aos professores Jesus Rodrigues Santamaria, Fabiane Mullinari Brenner, Sérgio Zuñeda Serafini, Sandra Moritz, Kátia Sheylla Malta Purim, José Fillus Neto, Betina Werner, Carlos Augusto Bastos e Ézio Augusto Amaral, mestres que me ensinaram os princípios da dermatologia e seus fundamentos.

À Isabela Poffo, aos demais colegas dermatologistas, residentes, especializando, acadêmicos e funcionárias do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas - UFPR, que participaram ativamente e com muita dedicação ao projeto.

À minha família, por estar presente em mais um momento da minha vida, sempre mostrando apoio e dedicando o seu carinho.

Aos pacientes que participaram voluntariamente do estudo, pois sem eles este trabalho não poderia ser realizado.

Aos demais professores, médicos, colegas e amigos que direta ou indiretamente colaboraram para a minha formação médica.

“Sou prateado e escamoso. atoleiros de escamas formam-se em qualquer lugar onde repouse meu corpo. somos robustos, embora repugnantes ao amor. perspicazes, embora odiemos olhos nossos próprios corpos. espiritualmente, o nome dessa doença é humilhação.”

JOHN UPLIKE (ESCRITOR PORTADOR DE PSORÍASE)

SUMÁRIO

SUMÁRIO	iv
LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE GRÁFICOS	vii
LISTA DE QUADROS	ix
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE ABREVIACÕES	xii
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	4
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL	4
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	4
3 REFERENCIAL TEÓRICO	5
3.1 PSORÍASE	5
3.1.1 História	5
3.1.2 Conceitos gerais	6
3.1.3 Apresentação clínica	8
3.1.4 Formas clínicas da psoríase	9
3.1.5 Histologia	12
3.1.6 Etiopatogenia	13
3.2 AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA PSORÍASE	15
3.2.1 PASI	16
3.2.2 NAPSI	18
3.2.3 Qualidade de vida	19
3.3 TRATAMENTO	22
3.4 ACITRETINA	25
4 MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1 TIPO DE ESTUDO	31
4.2 POPULAÇÃO ESTUDADA	31
4.2.1 Critérios de inclusão	31
4.2.2 Critérios de exclusão	32
4.2.3 Critérios de retirada do estudo	33
4.3 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO	33
4.3.1 Avaliação inicial	33
4.3.2 Seguimento	34
4.4 ANÁLISE DOS DADOS	35

5 RESULTADOS	37
5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	37
5.2 ÍNDICE DE ÁREA E INTENSIDADE DA PORÍASE	39
5.4 ÍNDICE DE GRAVIDADE DA PSORÍASE UNGUEAL	45
5.5 ÍNDICE DE INCAPACIDADE DA PSORÍASE	51
5.6 CORRELAÇÃO DO PASI E NAPSI.....	54
5.7 CORRELAÇÃO DO PASI COM PDI.	57
6 DISCUSSÃO	61
6.1 ANÁLISE GERAL DA AMOSTRA	61
6.2 ACITRETINA.....	63
6.3 PASI.....	64
6.4 NAPSI	67
6.5 PDI.	68
6.6 CORRELAÇÃO DO PASI COM NAPSI.....	70
6.7 CORRELAÇÃO DO PASI COM O PDI.....	71
7 SUGESTÕES PARA NOVOS ESTUDOS	72
8 CONCLUSÕES	73
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
10 ANEXOS	82
11 APÊNDICES	90

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ATIVAÇÃO DOS LINFÓCITOS T A PARTIR DA INTERAÇÃO COM AS CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTÍGENOS E ATIVAÇÃO DAS CITOQUINAS.....	14
FIGURA 2 - REGISTRO FOTOGRÁFICO DE UM PACIENTE REPRESENTATIVO DURANTE O ESTUDO.....	45
FIGURA 3 - PRINCIPAIS ALTERAÇÕES UNGUEAIS NOS PACIENTES DO ESTUDO.....	50

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA POR GÊNERO.....	38
GRÁFICO 2 - COMPARAÇÃO DAS MEDIANAS DO PASI EM CADA SEGMENTO CORPORAL NAS TRÊS MENSURAÇÕES.....	41
GRÁFICO 3 - TESTE DE KRUSKALL-WALLIS NAS TRÊS MENSURAÇÕES DO PASI.....	42
GRÁFICO 4 - COMPARAÇÃO DAS MEDIANAS DO NAPSI E SEUS QUESITOS NAS TRÊS MENSURAÇÕES	47
GRÁFICO 5 - TESTE DE KRUSKALL-WALLIS NAS TRÊS MENSURAÇÕES DO NAPSI.....	47
GRÁFICO 6 - COMPARAÇÃO DAS MEDIANAS DO PDI E SEUS QUESITOS NAS TRÊS MENSURAÇÕES	52
GRÁFICO 7 - TESTE DE KRUSKALL-WALLIS NAS TRÊS MENSURAÇÕES DO PDI	53
GRÁFICO 8 - ASSOCIAÇÃO DO PASI E NAPSI NAS TRÊS MENSURAÇÕES DURANTE O TRATAMENTO COM A ACITRETINA ATRAVÉS DA REGRESSÃO LINEAR SIMPLES	55
GRÁFICO 9 - CORRELAÇÃO DO PERCENTUAL DE MELHORA PASI E NAPSI ENTRE A PRIMEIRA E ÚLTIMA MENSURAÇÃO DURANTE O TRATAMENTO COM A ACITRETINA ATRAVÉS DA REGRESSÃO LINEAR SIMPLES.....	55
GRÁFICO 10 -COMPARAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DA PSORÍASE E NAPSI AVALIAÇÃO INICIAL.....	56
GRÁFICO 11 -COMPARAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DA PSORÍASE E A PORCENTAGEM DE MELHORA DO NAPSI ENTRE A AVALIAÇÃO INICIAL E FINAL	56
GRÁFICO 12 -CORRELAÇÃO DO PASI E PDI NAS TRÊS MENSURAÇÕES DURANTE O TRATAMENTO COM A ACITRETINA ATRAVÉS DA REGRESSÃO LINEAR SIMPLES	57
GRÁFICO 13 -CORRELAÇÃO DO PERCENTUAL DE MELHORA PASI E PDI ENTRE A PRIMEIRA E ÚLTIMA MENSURAÇÃO DURANTE O	

TRATAMENTO COM A ACITRETINA ATRAVÉS DA REGRESSÃO LINEAR SIMPLES.....	58
GRÁFICO 14 -COMPARAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DA PSORÍASE E A QUALIDADE DE VIDA NA AVALIAÇÃO INICIAL.....	59
GRÁFICO 15 -COMPARAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DA PSORÍASE E A PORCENTAGEM DE MELHORA QUALIDADE DE VIDA ENTRE A AVALIAÇÃO INICIAL E FINAL.....	59

ÍNDICE DE QUADROS

QUADRO 1 - GENES DE SUSCEPTIBILIDADE PARA A PSORÍASE E SUA POSIÇÃO CROMOSSÔMICA.....	7
QUADRO 2 - CÁLCULO DO ÍNDICE DE AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DA PSORÍASE OU <i>PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX</i> (PASI).....	17
QUADRO 3 - MEDICAMENTOS DA CLASSE BIOLÓGICOS APROVADOS PELO FDA PARA O TRATAMENTO DA PSORÍASE.....	24
QUADRO 4 - FARMACOCINÉTICA DO ETRETINATO E ACITRETINA.....	26
QUADRO 5 - EFEITOS COLATERAIS DA ACITRETINA.....	29
QUADRO 6 - PERFIL DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	37
QUADRO 7 - TRATAMENTOS ANTERIORES FEITOS PELOS PACIENTES.	39
QUADRO 8 – ÍNDICE DE ÁREA E INTENSIDADE DA PSORÍASE (PASI) NAS TRÊS MENSURAÇÕES.....	40
QUADRO 9 - CÁLCULO DA MEDIANA E VALORES INTERQUARTIS DO PASI EVOLUTIVO DA POPULAÇÃO ESTUDADA.	42
QUADRO 10 - ALTERAÇÕES UNGUEAIS PRESENTES NA PRIMEIRA CONSULTA.....	46
QUADRO 11 - AVALIAÇÃO DO NPSI DURANTE O TRATAMENTO COM A ACITRETINA.....	46
QUADRO 12 - CÁLCULO DA MEDIANA E VALORES INTERQUARTIS DO NPSI EVOLUTIVO DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	47
QUADRO 13 - ÍNDICE DE INCAPACIDADE DA PSORÍASE - PSORIASIS DISABILITY INDEX (PDI) NAS TRÊS MENSURAÇÕES.....	51
QUADRO 14 - CÁLCULO DA MEDIANA E VALORES INTERQUARTIS DO PDI EVOLUTIVO DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	53

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1 - PORCENTAGEM DE MELHORA DOS SEGMENTOS CORPORAIS EM TRÊS MEDIDAS ATRAVÉS DO CÁLCULO DO PASI.....	43
TABELA 2 - ANÁLISE DOS SEGMENTOS CORPORAIS POR REGRESSÃO LINEAR SIMPLES.....	43
TABELA 3 - ANÁLISE DA PORCENTAGEM DE MELHORA ENTRE AS MENSURAÇÕES DO PASI DE ACORDO COM O SEGMENTO CORPORAL E AS CARACTERÍSTICAS DAS LESÕES DE PELE	44
TABELA 4 - ANÁLISE DA PORCENTAGEM DE MELHORA ENTRE AS MENSURAÇÕES DO NAPSI, ALTERAÇÕES DE LÂMINA E DE MATRIZ UNGUEAIS	48
TABELA 5 - REGRESSÃO LINEAR SIMPLES DO NAPSI EVOLUTIVO	49
TABELA 6 - ANÁLISE DA PORCENTAGEM DE MELHORA ENTRE AS MENSURAÇÕES DO PDI DE ACORDO COM OS QUESITOS DA QUALIDADE DE VIDA	54

LISTA DE ABREVIATURAS

CAA	–	Células Apresentadoras de Antígenos
CMH	–	Complexo maior de histocompatibilidade
DQLI	–	Dermatology Life Quality Index (Índice de qualidade de vida em dermatologia)
FDA	–	Food and Drugs Administration
FNT	–	Fator de Necrose Tumoral
HLA	–	Human Leucocitary Antigen (Antígeno Leucocitário Humano)
IL	-	Interleucinas
Kg	–	Quilograma(s)
LT	–	Linfócitos T
Mg	–	Miligrama(s)
MMII	–	Membros inferiores
MMSS	–	Membros superiores
NAPSI	–	Nail Psoriasis Severity Index (Índice de gravidade da psoríase ungueal)
NAPSI I	–	Escore do NAPSI inicial
NAPSI II	–	Escore do NAPSI no segundo mês de tratamento
NAPSI IV	–	Escore do NAPSI no quarto mês de tratamento
PASI	–	Psoriasis Area Severity Index (Índice de Área e Intensidade da Psoríase)
PASI I	–	Escore do PASI inicial

- PASI II – Escore do PASI no segundo mês de tratamento
- PASI IV – Escore do PASI no quarto mês de tratamento
- PDI – Psoriasis Disability Index (Índice de Incapacidade Causada pela Psoríase)
- PDI I – Escore do PDI inicial
- PDI II – Escore do PDI no segundo mês de tratamento
- PDI IV – Escore do PDI no quarto mês de tratamento
- RAR – Receptor do ácido retinóico
- RXR – Receptor X Retinóico

RESUMO

A psoríase é uma doença crônica e sem cura definitiva até o momento que afeta cerca de 2 a 3% da população mundial. Manifesta-se na pele através de lesões tipo placa eritemato escamosas e podem comprometer grande parte da superfície corporal do doente, trazendo grande impacto na qualidade de vida do mesmo. Frente a um paciente com esta doença, medidas objetivas e subjetivas são empregadas para se quantificar a gravidade da psoríase. O objetivo do estudo foi a avaliação evolutiva da intensidade da psoríase tipo placas com medidas objetivas e subjetivas antes e após o tratamento com acitretina. Para isso, vinte pacientes (8 mulheres) portadores de psoríase em placas foram selecionados para o tratamento com a acitretina por um período de quatro meses. Avaliou-se objetivamente a intensidade da psoríase através do Índice de Intensidade e Área da Psoríase ou *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). O Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal ou *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) foi utilizado como uma maneira objetiva para o acompanhamento da doença nas unhas. O questionário específico para a psoríase, o Índice de Incapacidade Causada pela Psoríase ou *Psoriasis Disability Index* (PDI), foi empregado como medida subjetiva. O PASI, PDI e NAPSI foram calculados no início, após dois e quatro meses, totalizando três mensurações. Dados referentes à apresentação clínica, história pregressa e familiar também foram coletados. A O PASI teve uma melhora de 65,17% ao final do tratamento. Houve melhora nos segmentos corporais de acordo com a seguinte ordem: membros superiores 67,74% ($p=0,005$), membros inferiores 60,00% ($p=0,0071$), tronco 42,86%, ($p=0,0063$) e cabeça 36,00% ($p=0,0447$). A melhora das lesões cutâneas ocorreu principalmente durante os primeiros dois meses de tratamento. A infiltração e descamação sofreram melhora estatisticamente significativa em todos os segmentos nesta fase. O PDI resultou em melhora de 53,84%. Quando se analisou os itens (atividades diárias, trabalho/escola, relacionamentos pessoais, lazer e tratamento) que compõem este questionário ao longo das três avaliações, todas apresentaram uma boa resposta. Trabalho/escola, relacionamentos pessoais e tratamento apresentaram um escore final do PDI de zero (melhora de 100%). Os resultados do NAPSI se mostraram bem variáveis, com resultado final de piora em 2,5%, indicando uma baixa resposta à acitretina. Análise estatística do PASI e PDI por regressão linear demonstrou uma fraca correlação ($r=0,3497$, $f=31,19$, $p<0,0001$). A mesma análise com PASI e NAPSI revelou uma baixa correlação entre os dois parâmetros ($r=0,117$, $f=7,69$, $p=0,0074$). A associação do PASI, NAPSI e PDI se mostrou útil na avaliação da intensidade da psoríase e na resposta ao tratamento com a acitretina.

Palavras-Chave: Psoríase, Acitretina, Qualidade de Vida, PASI

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic disease without a definitive cure until this now. It affects about 2 to 3% of mundial population. Skin lesions caused by psoriasis are red and scaly plaques that can cover large areas of the body, bringing great impact in the quality of life. Evaluation of a psoriasis patient involve subjective and objective measures to quantify the disease's severity. The objective of this study was to evaluate the severity of plaque-type psoriasis with both objective and subjective measures before and after acitretin treatment. For this purpose, twenty patients (8 women) were selected to be treated with acitretin for a four months period. Objective severity of psoriasis was evaluated through the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score. The Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) was used as a objective method to measure the ungueal disease. A psoriasis-specific questionnaire, the Psoriasis Disability Index (PDI), was used as a subjective measure. PASI, PDI and NAPSI were calculated in the beginning, after two and four months following acitretin administration. Data about clinical presentation, history and familiar medical story was also collected. The median percentage PASI improvement from baseline was 65,17% ($p=0,003$). Superior members showed an improvement of 67,74% ($p=0,005$), inferior members 60,00% ($p=0,0071$), trunk 42,86%, ($p=0,0063$) and head 36,00% ($p=0,0447$). Skin lesions showed better response two months after starting the drug. Infiltration and descamation resulted in significant statistical improvement in all body part of PASI score. The median percentage PDI improvement from baseline was 53,84% ($p=0,002$). Analysis of PDI itens through the three points revealed that all of them (diary activities, work/school, personal relationships, leisure and treatment) presented better response. Work/school, personal relationships and treatment) showed a PDI final score of 100% of improvement. NAPSI scores revealed different results, with decrease of 2,5% when compared with basal values, indicating a poor response to acitretin treatment. Statistical analysis of PASI and PDI by linear regression demonstrated a weak association ($r=0,3497$, $f=31,19$, $p<0,0001$). The same analysis comparing PASI and NAPSI showed a weak correlation ($r=0,117$, $f=7,69$, $p=0,0074$). The association of PASI, NAPSI and PDI was useful in the evaluation of psoriasis' severity and response to acitretin treatment.

Key Words: Psoriasis, Acitretin, Quality of Life, PASI.

1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença crônica, sem cura definitiva até o presente momento e com lesões de pele que podem ser desfigurantes. Sua real prevalência ainda é desconhecida, embora alguns autores acreditem acometer cerca de 2% da população. Homens e mulheres são afetados de modo semelhante, com dois picos maiores de incidência: a primeira em torno dos 25 anos e a última em torno dos 55 anos de idade. Há uma influência genética associada, porém o modo exato de herança ainda não está determinado. Fatores como o tabagismo, alcoolismo, estresse e medicamentos estão associados com a piora da doença (BARKER, 1991).

A forma clínica mais comum da psoríase é a forma de placas. Outros tipos de psoríase descritos são: forma gutata, invertida, eritrodérmica, artropática, pustulosa e ungueal. O acometimento das unhas na psoríase é freqüente e se manifesta como leuconíquia, manchas de óleo, hiperkeratose ungueal, onicólise, depressões cupuliformes, onicorrexe e hemorragias (JIARAVUTHISAN *et al.*, 2007).

A psoríase pode ser tratada de diversas maneiras, com medicamentos tópicos, radiação ultravioleta e drogas sistêmicas usadas isoladamente ou combinadas com as outras modalidades de tratamento. A escolha da terapêutica mais apropriada para cada caso envolve uma análise da gravidade da doença juntamente com a presença ou não de comorbidades.

Dentre as drogas sistêmicas, a acitretina é um composto retinóide, utilizada para o tratamento da psoríase e outras doenças inflamatórias e neoplásicas com boa resposta. O exato mecanismo de ação é desconhecido, mas é comprovada sua influência na diferenciação das células epiteliais e na resposta imune (PILKINGTON; BROGDEN, 1992). A acitretina faz parte da lista de medicamentos de alto custo do Ministério da Saúde, disponibilizada para pacientes matriculados nas secretarias de saúde dos diferentes estados.

A determinação da gravidade da doença em um paciente com psoríase se faz necessária por várias razões: primeiro, para promover um modo de comparação

com doenças sistêmicas entre as diferentes especialidades médicas; segundo, para verificar a efetividade das novas terapias; terceiro, para o acompanhamento da resposta ao tratamento oferecido como forma de monitoramento (FINLAY; KHAN, 1994).

Os parâmetros clínicos são determinados pela observação dos sinais da doença, produzindo um escore de gravidade. Entre os vários existentes, o Índice de Avaliação da Intensidade da Psoríase ou *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) é um dos mais utilizados pelos clínicos (LANGLEY; ELLIS, 2004; SCHMITT; WOZEL, 2005). Avalia-se o grau do eritema na pele, infiltração e descamação das lesões e se faz um cálculo de acordo com a área acometida nos seguintes seguimentos corporais: cabeça, membros superiores (MMSS), tronco e membros inferiores (MMII). O valor do PASI pode variar de 0 a 72, como o maior escore representando o grau máximo de gravidade. Considera-se o escore maior que 10 como doença grave e uma redução em 50-75% do PASI inicial denominados PASI 50 e PASI 75 como boa resposta ao tratamento sistêmico (ASHCROFT *et al.*, 1999; CARLIN *et al.*, 2004).

A avaliação ungueal na psoríase é um desafio para o clínico, pois depende muito da subjetividade do avaliador. Recentemente o Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal ou *Nail Psoriasis Severity Index* foi sugerido para se avaliar o acometimento da doença (RICH; SCHER, 2003). De acordo com o NAPSÍ, cada unha é dividida em quatro quadrantes e a presença de quaisquer alterações de lâmina ou de matriz ungueais encontradas são contabilizadas, gerando um escore que varia de 1-80 para as unhas das mãos e 1 a 160 para unhas das mãos e pés.

Mais recentemente, a determinação da qualidade de vida tem emergido como uma importante questão nas investigações clínicas, não só na dermatologia, mas em muitas outras especialidades médicas (MAZZOTTI *et al.*, 2003). Estudos enfatizam a associação da gravidade da psoríase com o comprometimento físico e social, além do distresse emocional que a doença acarreta para o paciente (FRIED *et al.*, 1995; KIMBALL *et al.*, 2005). A aparência da pele muitas vezes consiste no pior aspecto da psoríase, mas dificuldades associadas com as limitações na vida cotidiana, atividade ocupacional e sexualidade também influenciam negativamente na qualidade de vida.

O Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (*Dermatology Life Quality Index – DLQI*) foi desenvolvido como um método simples, porém sensível para avaliar a incapacidade causada pelas doenças cutâneas em geral. Uma adaptação deste questionário, mais específico para a doença em questão, é o Índice de Incapacidade Causada pela Psoríase ou *Psoriasis Disability Index (PDI)* (FINLAY *et al.*, 1990). Consiste em um questionário de 15 perguntas envolvendo questões ligadas às atividades diárias, lazer, relações pessoais e tratamento. O questionário está disponível em várias línguas, inclusive com validação para o português (MARTINS *et al.*, 2004).

A associação do PASI, PDI e NAPSÍ pode fornecer maiores informações sobre a gravidade da psoríase em um paciente. Neste caso, não somente as lesões de pele serão avaliadas, mas também o impacto que a doença gera na qualidade de vida e como o tratamento pode influenciar o bem estar do indivíduo.

Por ser um serviço de referência, o Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas, atende muitos pacientes portadores de psoríase com indicação de tratamento sistêmico. Desta forma, o emprego de parâmetros objetivos e subjetivos para avaliar a gravidade da psoríase poderá ser de grande valia, aumentando a eficácia do atendimento e influenciando nas decisões terapêuticas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar e comparar evolutivamente os parâmetros de gravidade PASI, PDI e NAPSI durante o tratamento da psoríase com acitretina.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Obter dados de história relevantes dos pacientes com psoríase, buscando correlações com dados de literatura;

Observar a melhora clínica da psoríase tratada com acitretina através do cálculo do PASI evolutivo;

Observar os itens do PASI, estratificados pela área corporal que se correlacionam com a melhora clínica;

Observar as alterações dos itens do PDI durante o tratamento com a acitretina;

Utilizar o NAPSI como parâmetro de avaliação das lesões de unha;

Avaliar as correlações de itens do PDI e NAPSI com PASI buscando obter os que mais corresponderam à melhora clínica dos pacientes.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 PSORÍASE

3.1.1 História

A psoríase já era reconhecida nos tempos antigos, com as primeiras descrições atribuídas à Celsus (25 A.C. a 50 D.C.) e no Velho Testamento da Bíblia. Hipócrates (460-377 A.C.) usou o termo grego *psora*, significando “coceira” e *lepra*, “descamar” para descrever a doença. Na época se acreditava que a psoríase era uma forma clínica da hanseníase, doença infecto-contagiosa causada pelo bacilo de Hansen. Os pacientes eram colocados em leprosários e isolados da sociedade. Robert Willan (1757-1812) distinguiu a psoríase da hanseníase, subdividindo-a em dois tipos: *lepra graecorum* e *psora leprosa*. Von Hebra (1816-1880) unificou a terminologia para psoríase. Desde então, a fisiopatologia e a terapia desta doença passaram a ser um desafio para a medicina (Consenso Brasileiro de Psoríase e guias de tratamento, 2006).

O fenômeno predominante na psoríase, responsável pelo seu aspecto clínico típico, consiste no aumento da proliferação dos queratinócitos, que são células presentes na epiderme. Na psoríase, a atividade mitótica dos queratinócitos da camada basal é 50 vezes maior quando comparada à pele normal, o que faz com que os queratinócitos levem apenas três a cinco dias para atingir a camada córnea, em contraste com os 28 a 30 dias na epiderme normal (SCHON; BOEHNCKE, 2005).

Muitas hipóteses foram postuladas ao longo dos anos para tentar explicar a psoríase e três fatos são muito peculiares nesta doença: (a) as placas de psoríase representam áreas bem localizadas de crescimento celular desordenado e

inflamação, apesar de quase nunca se transformar ou desenvolver clones de células neoplásicas; (b) apesar da função de barreira da pele ser alterada pela presença de diferenciação completamente anômala dos queratinócitos, as placas de psoríase são extremamente resistentes à infecção por fungos, vírus e bactérias; e (c) as placas de psoríase regridem completamente, de forma espontânea ou após tratamentos, sem deixar cicatrizes (NICKOLOFF; NESTLE, 2004).

Até o final dos anos 80, acreditava-se que o queratinócito seria o grande responsável pela doença, sendo que sua proliferação e diferenciação descontroladas provocariam a expressão de certos marcadores que, por sua vez, atrairiam células inflamatórias para a pele. Porém a comprovação da eficácia da ciclosporina A melhorando as placas de psoríase nos pacientes transplantados, trouxe um novo enfoque para o entendimento da doença (MUELLER; HERRMANN, 1979). Por ser uma droga que age no bloqueio da liberação das citocinas e na imunidade celular, postulou-se que a psoríase seria uma doença mediada pelo sistema imune. Tal fato foi posteriormente demonstrado em experiências *in vivo* e *in vitro*.

Com o maior entendimento da doença, considera-se atualmente que a psoríase é uma doença crônica, geneticamente determinada, mediada por estímulo persistente das células T, desencadeada por estímulos ambientais, infecções, medicamentos, estímulos antigênicos, estresse físico e/ou emocional (BOWCOCK; KRUEGER, 2005; GASPARI, 2006).

3.1.2 Conceitos gerais

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória que afeta primariamente a pele, mas pode acometer também as articulações (MYERS *et al.*, 2004). Estima-se que a prevalência da psoríase esteja entre 0,5-4,8%, com os valores variando entre países e raças, sendo que os Europeus possuem a maior incidência quando

comparados aos asiáticos (LEBWOHL, 2003; FRY, 2005). Alguns autores acreditam que, de um modo geral, a doença afete cerca de 2% da população mundial (ELDER *et al.*, 1994). No entanto, os estudos epidemiológicos com metodologia adequada e abrangência populacional são pouco numerosos e a prevalência precisa da doença, nas diversas partes do mundo não é conhecida (CHRISTOPHERS, 2001).

Sabe-se que há uma influência genética na manifestação da doença, mas não se determinou o modo de herança. Cerca de 30% dos indivíduos com psoríase vulgar possui um parente de primeiro grau afetado (DE JONG, 1997; GRIFFITHS; BARKER, 2007). Atualmente, diferentes locus de susceptibilidade para a psoríase foram descobertos e são chamados de PSORS1 a 9 (GUILHOU; MOLES, 2008) (quadro 1). O locus PSORS1 é o mais amplamente estudado; ele se localiza na região do complexo maior de histocompatibilidade (CMH), no cromossomo 6p21, que contém genes que codificam proteínas relacionadas à função do sistema imune, entre eles, os genes do HLA (KRUEGER; ELLIS, 2005). Todos os antígenos de classe I, HLA-B13, B17, B39, Cw6 e Cw7, e de classe II, HLA-DR4 e DR7, mostram associação significativamente aumentada com o desenvolvimento de psoríase, mas o HLA-Cw6 é o que carrega o maior risco relativo no aparecimento da doença (GALADARI *et al.*, 2005).

LOCUS	LOCALIZAÇÃO
<i>PSORS1</i>	6p21.3
<i>PSORS2</i>	17q25
<i>PSORS3</i>	4q32-35
<i>PSORS4</i>	1q21
<i>PSORS5</i>	3q21
<i>PSORS6</i>	19p13-q13
<i>PSORS7</i>	1p35-34
<i>PSORS8</i>	16q12-13
<i>PSORS9</i>	4q31-34

QUADRO 1 - GENES DE SUSCEPTIBILIDADE PARA A PSORÍASE E SUA POSIÇÃO CROMOSSÔMICA

Estudos epidemiológicos demonstram que pacientes psoriásicos apresentam doenças associadas com maior frequência em relação à população normal. Tais doenças incluem: doença de Crohn, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica e doença cardiovascular. As comorbidades se manifestam clinicamente anos após o início das lesões psoriásicas e são vistos nos casos mais graves da psoríase (CHRISTOPHERS, 2007). Postula-se que, embora sejam entidades distintas, todas possam ter mecanismos etiopatogênicos em comum.

3.1.3 Apresentação clínica

Couro cabeludo, palmas, plantas mucosas e unhas podem ser afetados pela doença. Ela é classificada no grupo das dermatites eritemato-descamativas e se manifesta com pápulas e placas eritematosas e descamativas que podem ser localizadas ou generalizadas. Homens e mulheres são afetados de modo semelhante e a idade mais comum de início é ao redor da segunda e quinta décadas, caracterizando os dois picos de maior incidência. O curso da doença é crônico, com vários episódios de remissão e recidiva e até hoje não se encontrou um modo de cura (DE JONG, 1997).

Vários fatores são responsáveis pelo surgimento inicial ou pela piora clínica da psoríase. Os mais importantes são traumas mecânicos, infecções bacterianas estreptocócicas e medicamentos, como beta-bloqueadores, lítio, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroidais, inibidores da enzima conversora de angiotensina, tetraciclina, interferons, entre outros (ABEL *et al.*, 1986). Queimaduras solares, infecções virais, HIV, tabagismo, consumo de álcool, alterações endócrinas, e fatores emocionais e de estresse também podem influenciar o curso da doença (Consenso Brasileiro de Psoríase e guias de tratamento, 2006).

As lesões características na pele se apresentam como pápulas ou placas eritematosas, bem delimitadas, cobertas por escamas. O tamanho é variável, podendo comprometer desde pequenas áreas até cem por cento da superfície

corporal. As escamas geralmente têm cor branca prateada e, quando escarificadas, apresentam aspecto e consistência semelhante a raspas de parafina (conhecido como “sinal da vela”). Outro dado semiológico que corrobora o diagnóstico é o sinal de Auspitz ou sinal do “orvalho sangrante”, onde focos de hemorragia puntiforme podem ser vistos após a retirada das escamas (SCHON; BOEHNCKE, 2005). Prurido associado é observado em até 70 a 90% dos pacientes e pelo menos 30% dos casos são generalizados. A origem do prurido ainda é desconhecida, com muitos mediadores, neuropeptídeos, interleucinas, opióides, serotoninas, proteases e mecanismos vasculares atuando como mediadores (REICH; SZEPIETOWSKI, 2007).

O acometimento das superfícies corpóreas extensoras, em particular joelhos e cotovelos, é muito característico da psoríase, bem como o fenômeno isomórfico de Koebner, que é o surgimento de lesões de psoríase em locais de trauma físico (SCHON; BOEHNCKE, 2005).

3.1.4 Formas clínicas da psoríase

3.1.4.1 Psoríase vulgar em placas

É a forma mais comum, ocorrendo em 80% dos casos. É caracterizada pela presença de lesões pápulo-eritemato-escamosas, com tendência a confluir formando placas. Tem predileção por áreas extensoras como cotovelos, joelhos, couro cabeludo e região lombar. As lesões podem variar no tamanho e na forma, dependendo do tempo de evolução, tratamentos anteriores e época do ano.

3.1.4.2 Psoríase gutata (eruptiva)

A forma gutata, comum em crianças, se inicia de maneira abrupta com várias pápulas e placas pequenas (com 0,5 a 1,5 centímetros de diâmetro) e disseminadas, que geralmente surgem após um episódio de infecção de vias aéreas superiores por estreptococos. Pode haver regressão espontânea em alguns casos.

3.1.4.3 Psoríase eritrodérmica

A forma eritrodérmica é a apresentação mais grave da doença em que há eritema e descamação generalizados, envolvendo pelo menos 90% da superfície corpórea. Pode ser o resultado da evolução lenta e gradual de um quadro de psoríase vulgar, ou uma manifestação súbita ou inicial da doença. Não são raros os casos de psoríase eritrodérmica que ocorrem após a retirada abrupta dos corticóides sistêmicos.

3.1.4.4 Psoríase artropática

Manifestação que acomete entre 5 a 42% dos pacientes com psoríase, podendo ser também uma forma isolada da doença (GORDON; RUDERMAN, 2006). Em aproximadamente 10% dos casos, a artrite psoriásica surge antes das lesões de pele. Há cinco formas descritas: interfalangeanas distais somente, oligoartrite assimétrica, poliartrite, espondilite e artrite mutilante. A artrite psoriásica clássica

consiste de oligoartrite, envolvimento das articulações interfalangeanas distais, dactilite e entesite calcânea (GRIFFITHS; BARKER, 2007).

3.1.4.5 Psoríase pustulosa

As formas pustulosas são caracterizadas pela presença de pústulas estéreis, podendo ser generalizadas (também conhecida como psoríase de von Zumbusch) ou localizadas (palmo-plantar, acrodermatite contínua de Hallopeau, impetigo herpertiforme).

3.1.4.6 Psoríase invertida

A psoríase é dita invertida ou inversa quando ocorre em áreas flexurais como as axilas, fossas poplíteas, dobras antecubitais e inguinais (LEBWOHL, 2003).

3.1.4.7 Psoríase ungueal

Pode ser a única manifestação da psoríase em alguns casos. Estima-se que 80 a 90% dos pacientes com psoríase terão acometimento ungueal em uma determinada época da doença (CASSELL; KAVANAUGH, 2006). Clinicamente, as alterações da matriz ungueal se manifestam pela presença de “pitting” (puncturas ou depressões cupuliformes nas unhas), aumento da espessura, onicorrexe e leuconíquia. O envolvimento do leito ungueal leva ao aparecimento de manchas de

óleo ou placas salmão, hiperqueratose subungueal, onicólise e hemorragias em estilha (ou hemorragias *splinter*) (DE BERKER, 2000). Punturas e hiperqueratose subungueal são os achados mais comuns.

3.1.5 Histologia

As alterações histopatológicas observadas nas biópsias de pele de pacientes com psoríase variam de acordo com a forma clínica e com a fase de evolução da doença. Na forma clínica mais comum (psoríase vulgar em placas) e quando a lesão está bem estabelecida, o que geralmente se observa é a hiperplasia acentuada e regular da epiderme, hiperqueratose, paraceratose multifocal com acúmulos de neutrófilos na camada córnea constituindo os “microabscessos” de Munro, espongiase de grau discreto a moderado, áreas de ausência da camada granulosa, exocitose de neutrófilos e linfócitos, Figuras de mitose acima da camada basal, platôs suprapapilares afinados, papilomatose com edema, vasos dilatados, tortuosos e próximos à membrana basal da epiderme e infiltrado inflamatório constituído por linfócitos e neutrófilos ao redor dos vasos sanguíneos da derme superficial. Na psoríase gutata, a hiperplasia epidérmica é menos evidente, mas os neutrófilos na camada córnea são característicos. Na forma pustulosa da psoríase, o acúmulo de neutrófilos na epiderme, tanto na camada córnea quanto no estrato de Malpighi, é acentuado e as “pústulas intra-epidérmicas de Kogoj” podem ser observadas. A psoríase eritrodérmica exhibe as mesmas características histopatológicas da psoríase em placas, de um modo geral, mas algumas vezes apresenta características histológicas que podem se assemelhar ao que é vista nas doenças eczematosas.

3.1.6 Etiopatogenia

Na etiopatogenia da psoríase há participação da imunidade inata e adquirida (GASPARI, 2006). O processo ainda não está totalmente elucidado, mas já se conhece muitos mecanismos envolvidos e seus efeitos na pele. Resumidamente, a psoríase é caracterizada por infiltração de linfócitos consistindo principalmente da população T, hiperproliferação e diferenciação anormal dos queratinócitos epidérmicos e alteração do endotélio vascular na derme.

Fatores que levam ao surgimento das lesões de pele incluem: injúria física (fenômeno de Köebner), inflamação causada por citocinas ou químicos, certos medicamentos e infecções bacteriana e virais. Isso resulta no acúmulo de leucócitos mononucleares e células dendríticas ao redor dos vasos sangüíneos, sem o envolvimento da epiderme (BOWCOCK; KRUEGER, 2005). As células dendríticas (células de Langerhans principalmente) funcionam como células apresentadoras de antígenos (CAA) e iniciam a resposta imune após a estimulação por sinais inatos transmitidos através de receptores de reconhecimento, como os *toll-like receptors*.

Os linfócitos T (LT), suas citocinas e quimiocinas parecem ser o gatilho do surgimento das lesões de pele. O envolvimento dos LT na doença envolve três eventos: ativação dos linfócitos, migração para a pele e liberação de citocinas. Na ativação dos LT, há a incorporação do antígeno (ainda não identificado) pelas células apresentadoras de antígenos (CAA) na epiderme e derme. Este processo envolve a ligação dos antígenos ao Complexo Maior de Histocompatibilidade (CMH) tipos I e II da superfície das CAA. Este complexo migra pelos linfáticos até os linfonodos, onde as CAA ligam-se às células T em repouso, que passam a ser ativadas, através de interações entre as moléculas de superfície localizadas em ambas as células. Ocorre também nesta fase, a coestimulação, através da ligação do LFA-3, B7, ICAM-1 das CAA com o CD2, CD28 e LFA-1 do LT, respectivamente. Caso a coestimulação não ocorra, o LT sofre apoptose ou permanece inativado.

Uma vez ativado, o LT se prolifera em duas subpopulações: LT efetoras (TCD4⁺) e LT de memória (TCD8⁺). Estes ganham a circulação sangüínea e

retornam à pele. Isso somente é possível graças a interações com as células endoteliais presentes na derme. Além dessas duas subpopulações, uma terceira, dita célula T regulatória (TCD4⁺CD25⁺) ou TREG também é vista nas lesões de psoríase. Este linfócito regulatório pode suprimir as respostas dos linfócitos TCD4 e TCD8 de uma maneira não antígeno-específico (GASPARI, 2006).

Na pele, os LT liberam citocinas com padrão predominantemente tipo Th1, onde haverá a formação de uma resposta inflamatória local e alterações circulatórias e nos queratinócitos. Mais recentemente, uma subpopulação de células Th17 também foi descrita nas lesões psoriásicas. Estas células secretam as interleucinas (IL) 17, sob a influência da IL-23 e IL-6, cujos efeitos pró-inflamatórios atingem células como queratinócitos, macrófagos e células endoteliais (BLAUVELT, 2008; LOWES *et al.*, 2008). A relação entre as células Th1 e Th17 ainda não está bem estabelecida, mas acredita-se que a psoríase seria uma doença auto-imune induzida por Th1/Th17 (GHORESCHI *et al.*, 2007). O modelo de ativação dos linfócitos T pode ser visualizada na figura 1.

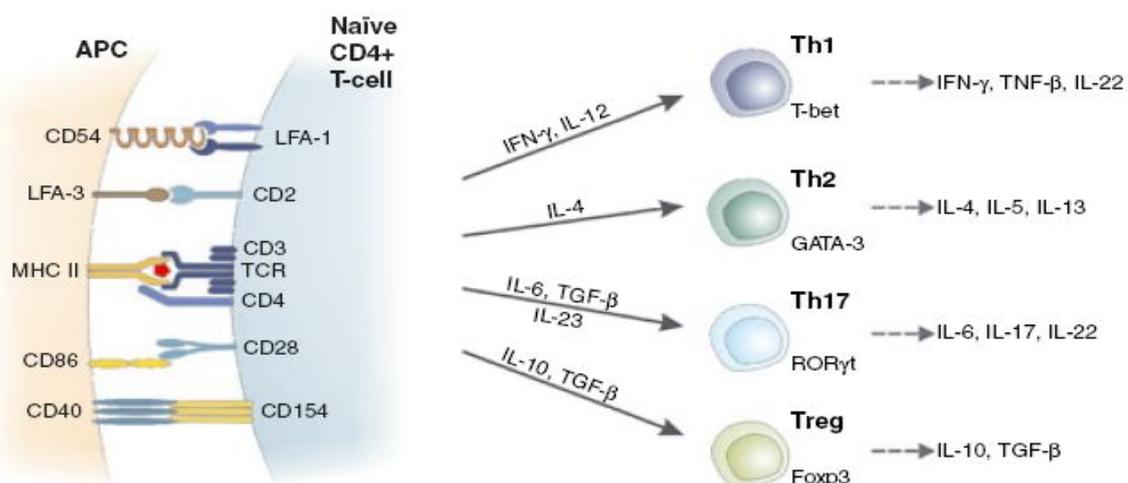


FIGURA 1 - ATIVAÇÃO DOS LINFÓCITOS T A PARTIR DA INTERAÇÃO COM AS CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTÍGENOS E ATIVAÇÃO DAS CITOQUINAS

Legenda: APC = Células apresentadoras de antígenos, Naive CD4 T-cell = Célula T CD4 não ativada, IFN = interferon, IL = interleucina, Treg = linfócito T regulador. Fonte: Guttman-Yassky e Kuger, 2007.

A psoríase serve como um modelo de doença em que há um papel fundamental das citocinas e quimiocinas e suas ações. Exemplos das principais citocinas liberadas pelos linfócitos Th1 são: interferon (INF) gama, IL-2, FNT-alfa e fator transformador de crescimento alfa. Os linfócitos Th17 produzem IL-6, IL-17 e IL-22. Os queratinócitos, por sua vez, secretam IL-6, IL-8, fator transformador de crescimento alfa, anfirregulina, fator transformador de crescimento beta e IL-1.

Como resposta final, há um estímulo dos queratinócitos, que aumentam sua taxa de proliferação em cerca de 50 vezes o normal. Acredita-se que os queratinócitos possuam um papel fundamental na iniciação, sustentação e amplificação das respostas inflamatória por expressar moléculas envolvidas no recrutamento, retenção e ativação das células T. Além disso, estas células também participam fatores de crescimento envolvidos na angiogênese (ALBANESI *et al.*, 2007).

Outra característica das lesões psoriásicas são os vasos sanguíneos da derme, que sofrem dilatação e aumento em seu número. Este processo, dito angiogênese é provavelmente dependente do fator de crescimento vascular endotelial, que é induzido pelo FNT-alfa, e da angioproteína 2 (GUTTMAN-YASSKY; KRUEGER, 2007).

3.2 AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA PSORÍASE

A determinação de parâmetros de gravidade é importante para o acompanhamento evolutivo dos pacientes. A determinação da gravidade da doença em um paciente com psoríase envolve medidas objetivas e clínicas (MCKENNA; STERN, 1996). Tais medidas são necessárias por várias razões: primeiro, para promover um modo de comparação com doenças sistêmicas entre as diferentes especialidades médicas; segundo, para verificar a efetividade das terapias e terceiro

para o acompanhamento da resposta ao tratamento oferecido como forma de monitoramento.

Medidas objetivas envolvem o uso de avaliação através de imagens processadas em computadores, uso de doppler ou espectrofotometria para avaliação do eritema, ultrasonografia para avaliação da espessura da placa e uso de evaporímetro para se quantificar a perda transepidérmica das lesões. Tais métodos, porém, são pouco utilizados na prática clínica pela maioria dos dermatologistas pelo custo e inviabilidade de aplicação em consultório (FINLAY; KHAN, 1994).

3.2.1 PASI

O Índice de Avaliação da Intensidade da Psoríase ou *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) foi desenvolvido em 1978 como um modo de padronizar a avaliação da gravidade da psoríase. É a escala mais utilizada pelos clínicos e considerada padrão ouro para se comprovar a melhora das lesões de pele de uma maneira sistemática (JACOBSON; KIMBALL, 2004; SCHMITT; WOZEL, 2005).

De acordo com o PASI, divide-se o corpo em quatro regiões: cabeça, membros superiores, tronco e membros inferiores, o que correspondem a 10%, 20%, 30% e 40% da superfície da área corporal, respectivamente. A área cutânea acometida é transformada em um valor numérico de 0 a 6 (sem lesões de pele = 0; menos de 10% de área acometida = 1; 30-50% de área = 3; 50-70% de área = 4; 70-90% de área = 5 e 90-100% de área = 6). Também para cada região o eritema, a infiltração e a descamação são classificadas de acordo com uma escala numérica: ausência = 0; leve = 1; moderada = 2, severa = 3, muito severa = 4. O PASI é então calculado somando-se as variáveis do eritema, infiltração e descamação, multiplicando por uma constante, que corresponde à superfície de área corporal (0,1 para cabeça; 0,2 para os membros superiores; 0,3 para o tronco e 0,4 para os membros inferiores) e pelo valor da área cutânea acometida. O escore pode variar

de 0 a 72, com o maior escore representando o grau máximo de intensidade. A fórmula referente ao cálculo do PASI pode ser visualizada no quadro 2.

Gradua-se a gravidade da psoríase de acordo com o seguinte: PASI < 10 = doença leve, PASI entre 11 e 50 = doença moderada e PASI > 51 = doença grave. Isso permite o acompanhamento evolutivo dos pacientes e possui fácil aplicação.

Graduação	0	1	2	3	4	5	6
Eritema (E)	Sem	Leve	Moderado	Severo	Muito severo	-	-
Infiltração (I)	Sem	Leve	Moderado	Severo	Muito severo	-	-
Descamação (D)	Sem	Leve	Moderado	Severo	Muito severo	-	-
Área corporal afetada	0	1-9%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%

Parte do corpo	E	+	I	+	D	Soma	X	Área	Constante	Total
Cabeça									0,1	
Tronco									0,3	
Membros superiores									0,2	
Membros inferiores									0,4	
									PASI =	

QUADRO 2 - CÁLCULO DO ÍNDICE DE AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DA PSORÍASE OU PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX (PASI).

O FDA aprovou como parâmetro a melhora de 75% do PASI inicial (chamado de PASI 75) como representativo da melhora clínica de um paciente submetido a determinado tratamento. Todavia, o PASI 75 nem sempre é alcançado e acredita-se que o PASI subestime a resposta clínica ao tratamento. Por isso uma melhora de 50% do PASI inicial (PASI 50) seria um valor mais plausível como critério final (GORDON, 2005).

Apesar de amplamente utilizado, o PASI não é um modo infalível de avaliação da gravidade da psoríase pelas seguintes razões (CAMISA, 2004a):

- a) médicos experientes podem diferir na estimativa do cálculo da superfície corporal, o que poderia alterar o resultado final do PASI;

- b) há grande variabilidade entre observadores no cálculo da área envolvida. Por isso, o mesmo clínico deve calcular o PASI durante todo o estudo;
- c) PASI nem sempre se aplica nas formas mais graves da psoríase, como na eritrodermia e psoríase pustulosa;
- d) a avaliação dos sinais físicos das lesões psoriásicas é subjetiva por parte do investigador;
- e) o PASI não leva em conta os sintomas subjetivos do paciente, como prurido ou dor e também não avalia o grau de incapacidade.

Por não apresentar dados que avaliem o impacto da doença para os pacientes, a combinação com questionários de qualidade de vida têm sido recomendada para que se avalie melhor a gravidade da psoríase e assim proporcionar a escolha da terapêutica mais adequada.

3.2.2 NAPSI

A avaliação da psoríase ungueal, por sua vez, era feita de modo subjetivo de acordo com cada autor. O *Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal ou Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) foi sugerido como uma maneira padronizada para a avaliação e acompanhamento da doença nas unhas (RICH; SCHER, 2003).

De acordo com o NAPSI, cada unha é dividida em quatro quadrantes e a presença de quaisquer alterações de lâmina (depressões cupuliformes, leuconíquia, manchas vermelhas na lúnula, esfarelamento) e matriz ungueais (onicólise, hemorragias em estilha, hiperqueratose subungueal, manchas de óleo) encontradas são contadas de acordo com o seguinte: 0 = nenhum, 1 = presença em um quadrante, 2 = presente em dois quadrantes, 3 = presente em três quadrantes, 4 = presente nos quatro quadrantes. O escore pode variar de 1 a 80 (1 a 160 se for contato dos dedos dos pés).

Sua aplicação na avaliação das unhas durante o tratamento com biológicos demonstrou que o NAPSI pode ser considerado um bom instrumento para acompanhamento evolutivo dos pacientes (REICH *et al.*, 2005; KORVER *et al.*, 2006). Como não leva em conta a quantidade de lesões, somente a presença ou ausência das mesmas, questiona-se se este método seria o ideal para avaliar pequenas mudanças durante o tratamento com determinada substância (PARRISH *et al.*, 2005). Uma modificação foi proposta, porém ainda não há trabalhos utilizando esta técnica, que demanda mais tempo e de equipamentos específicos (BARAN, 2004).

3.2.3 Qualidade de vida

A qualidade de vida tem emergido gradualmente como uma importante questão nas investigações clínicas e atenção médica, não só na dermatologia, mas em muitas outras especialidades médicas (MAZZOTTI, PICARDI *et al.*, 2003). Recentemente, estudos enfatizam a associação da gravidade da psoríase com o comprometimento físico e social, além do distresse emocional que a doença acarreta para o paciente (KIMBALL, JACOBSON *et al.*, 2005). A aparência da pele muitas vezes consiste no pior aspecto da psoríase, mas dificuldades associadas com as limitações na vida cotidiana, atividade ocupacional e sexualidade também influenciam negativamente na qualidade de vida (FINLAY; COLES, 1995). Tal acometimento é tão importante que pelo menos 30% dos pacientes portadores de psoríase já consideraram o suicídio como forma de escape dos estigmas da doença (KRUEGER *et al.*, 2001).

A avaliação da qualidade de vida é importante para o paciente e equipe médica por várias razões (FELDMAN; RAPP, 2006):

- a) entender como o paciente sente o impacto da doença em sua vida;

- b) Identificar mudanças relevantes além das lesões de pele, valorizando a avaliação do paciente;
- c) ajuda a convencer o paciente de que o médico é alguém que deseja entendê-lo e à sua doença, melhorando a relação médico-paciente;
- d) ajuda aos demais componentes da equipe médica de apoio (psicólogos, terapeutas, enfermagem) a reconhecer a magnitude do impacto do tratamento multidisciplinar durante o acompanhamento do paciente;
- e) confirmar que tratamento causa melhoras importantes em sua doença;
- f) planejar quais tratamentos são mais apropriados de acordo com as necessidades de cada paciente, individualizando cada caso;
- g) proporcionar maior aderência do paciente ao uso correto das drogas terapêuticas, pois há percepção de que existe uma preocupação maior com seu bem estar.

Na avaliação da qualidade de vida há três tipos de instrumentos utilizados para se mensurar o impacto das doenças: os genéricos, população-específicas e as doenças-específicas (FELDMAN; RAPP, 2006). Os genéricos visam englobar o espectro de função, incapacidade e doença. Tendem a ser mais complexos e com questões mais abertas. Permitem também que se compare diversas enfermidades com um único questionário e são de grande auxílio na tomada de decisões em políticas de saúde. O *Medical Outcomes Study Short-form 36 Health Survey* (SF-36) é o instrumento mais utilizado desta categoria. Consiste em 36 itens que avaliam 8 áreas: funcionamento físico, dor, vitalidade, sociabilidade, alterações psicológicas, percepções gerais da saúde e emocionais. O escore máximo é 100, com uma mudança de 5 pontos sendo considerado significativo (MEASE; MENTER, 2006). Através da aplicação do SF-36, pode-se constatar que a psoríase possui um impacto pior que doenças como hipertensão arterial, diabetes mellitus e infarto do miocárdio.

Os questionários população-específicos servem para comparação de doenças dentro de uma determinada classe. Exemplos são o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (*Dermatology Life Quality Index – DLQI*), *Skindex*, Escala de Qualidade de Vida em Dermatologia (*Dermatology Quality of Life Scale - DQOLS*) e a Qualidade de Vida Específico Dermatológico (*Dermatology-Specific Quality of Life*

– DSQL). O DLQI (FINLAY; KHAN, 1994) é um dos mais utilizados na avaliação de condições dermatológicas. Possui 10 perguntas que focam sintomas, sentimentos, atividades diárias, lazer, escola/trabalho, relações pessoais e tratamento. A escala pode variar de 0 a 30. Estudos posteriores comprovaram a validade e sensibilidade do DLQI em relação a outras doenças e com a resposta ao tratamento (SHIKIAR *et al.*, 2003; MAZZOTTI *et al.*, 2005).

Os instrumentos doença-específicos são focados para uma única doença (MCKENNA; STERN, 1996). São de fácil aplicabilidade, porém não permitem o estudo cruzado com outras afecções. Exemplos destes incluem o Índice de Incapacidade Causada pela Psoríase (*Psoriasis Disability Index - PDI*), a Escala de Incapacidade da Psoríase (*Psoriasis Disability Scale – PDS*), o Inventário de estresse de vida em psoríase (*Psoriasis Life Stress Inventory - PLSI*), o Índice Salford de Psoríase (*Salford Psoriasis Index - SPI*), entre outros.

O PDI (FINLAY; KELLY, 1987) é um questionário específico adaptado do DLQI (FINLAY; KHAN, 1994). Consiste em um questionário de 15 itens que pode ser rapidamente respondido pelos pacientes. Engloba perguntas que avaliam o impacto da psoríase nas atividades diárias (5 questões), trabalho (3 questões), relações pessoais (2 questões), lazer (4 questões) e tratamento (1 questão). Cada item é mensurado em uma escala que vai de 0=nenhuma a 3=muitíssimo. O paciente é instruído a responder às perguntas baseado nas quatro últimas semanas, permitindo avaliar as mudanças que ocorrem ao longo do tempo. O escore varia de 0 a 45 e, quanto maior o valor obtido, pior é a qualidade de vida (MARTINS; ARRUDA *et al.*, 2004). Para o uso em outros países, o questionário foi traduzido em diversas línguas, inclusive para o português (FINLAY, 2006). Estudos mostram uma boa correlação do PDI com a melhora do PASI e DQLI, indicando ser um instrumento útil na avaliação dos pacientes com psoríase (WOO; MCKENNA, 2003).

3.3 TRATAMENTO

3.3.1 Tratamento da psoríase cutânea

O tratamento da psoríase tem como objetivo o controle clínico da doença e a melhora da qualidade de vida do paciente. Dependendo da forma clínica e gravidade da mesma, utilizam-se medicamentos tópicos ou sistêmicos e, em algumas situações, a radiação ultravioleta natural ou artificial pode ser utilizada. Como a psoríase é uma doença crônica, muito comumente o paciente é submetido a um rodízio de esquemas terapêuticos com drogas isoladas ou combinadas, e cada esquema é individualizado, variando de paciente para paciente, dependendo de vários fatores clínicos e psicológicos (CALLEN *et al.*, 2003).

O tratamento tópico, como monoterapia, costuma ser eficiente nas formas leves da doença. As principais drogas para o tratamento tópico são coaltar, antralina, corticosteróides, análogos da vitamina D3 e retinóides. Queratolíticos e umectantes tópicos como o ácido salicílico, uréia, coaltar e vaselina também são utilizados como adjuvantes (Consenso Brasileiro de Psoríase e guias de tratamento, 2006).

Os casos de psoríase moderada a severa necessitam de tratamentos sistêmicos ou da fototerapia que podem ser utilizados separados ou em combinação. Dentre as diversas possibilidades para o tratamento sistêmico da psoríase, os aprovados pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) são ciclosporina, metotrexate, acitretina, fototerapia e a terapia com imunobiológicos. A fototerapia utiliza a radiação ultravioleta do tipo A ou B que pode ou não ser combinada com psoralênicos tópicos ou sistêmicos (KOSTOVIC; PASIC, 2004).

O metotrexate é um análogo do ácido fólico que age como inibidor do dihidrofolato, comprometendo a síntese do DNA e RNA da divisão celular. Apesar de ter sido considerado eficiente no tratamento da psoríase pelo seu efeito antiproliferativo sobre os queratinócitos, hoje se sabe que os linfócitos T são dez a mil vezes mais sensíveis às ações do metotrexate que os queratinócitos, e é pela depleção dos linfócitos, e não inibição das mitoses na epiderme, que este proporciona sucesso na resposta clínica da psoríase (CAMP; VEKONY, 1998). O

efeito colateral mais comum é intolerância gastrointestinal, porém o risco maior do uso desta medicação é o risco de hepatotoxicidade e pancitopenia. Há necessidade de monitoramento contínuo do hemograma e da função hepática (SOBELL; HALLAS, 2003).

A ciclosporina é um agente imunossupressor isolado do fungo *Tolypocladium inflatum gans* que se liga à proteína ciclofilina do citoplasma do linfócito. Este complexo inibe a calcineurina que é importante na ativação de fatores de transcrição nuclear para a produção de IL-2 e TNF-alfa; citocinas que participam na resposta inflamatória envolvida na psoríase. Seu efeito nefrotóxico limita seu uso. Além disso, há um risco aumentado para cânceres de pele não melanoma, intolerância gastrointestinal, hipertricose e hipertensão arterial (CAMPBELL; ZUG, 1997).

A acitretina é um derivado retinóide utilizado no tratamento da psoríase, sendo discutida mais detalhadamente adiante por ser a droga utilizada no estudo em questão.

Os conhecimentos dos mecanismos imunológicos envolvidos na patogenia da psoríase proporcionaram o desenvolvimento de uma nova classe de medicamentos, ditos biológicos. Seu mecanismo de ação pode ser dividido em: 1) diminuição ou eliminação das células T ativadas, 2) bloqueio das interações intercelulares, 3) indução do desvio da resposta imune, interrompendo o mecanismo de manutenção da psoríase, 4) inibição das citocinas que levam à formação das lesões de pele (SOBELL; HALLAS, 2003; SCHON; BOEHNCKE, 2005). Os biológicos aprovados pelo FDA estão listados no quadro 3.

Os biológicos são utilizados em casos específicos, possuindo um alto custo e necessitando de monitorização rigorosa dos efeitos colaterais e contra-indicações (MENTER *et al.*, 2008). Devido a esses efeitos, poucos pacientes acabam tendo acesso a essa modalidade de tratamento.

DROGA	ALEFACEPT	EFALIZUMAB	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	ADALIMUMAB
Nome Comercial	Amevive®	Raptiva®	Remicade®	Enbrel®	Humira®
Descrição	Proteína de fusão do LFA-3 humano e a porção Fc da IgG1	Forma humanizada do anticorpo murino contra o CD 11a	Anticorpo monoclonal quimérico IgG1 contra o fator de necrose tumoral alfa, fazendo o seu bloqueio	Proteína de fusão da porção Fc da IgG1 humana e o receptor extracelular do FNT-alfa	Imunoglobulina monoclonal recombinante G1 anti FNT-alfa
Mecanismo de ação	Bloqueio da ligação LFA-3/CD2, eliminando a formação de células T ativadas	Bloqueio da interação LFA-1/ICAM-1, inibindo a ativação da célula T e os eventos inflamatórios	Bloqueio do FNT-alfa	Bloqueio do FNT-alfa	Bloqueio do FNT com os receptores de superfície celular p55 and p75
Via de administração	Intramuscular ou intravenosa	Subcutânea	Intravenosa	Subcutânea	Subcutânea
Efeitos Colaterais	Sintomas gripais, reações no sítio de injeção, calafrios transitório	Sintomas gripais	Cefaléia, mialgias, infecções oportunistas, reações durante a infusão	Infecções do trato respiratório superior, reação no local da injeção, cefaléia	Infecções graves
Contra-indicações	Hipersensibilidade à droga, descontinuar se CD4<250 por 4 semanas	Hipersensibilidade à droga ou anticorpos monoclonais merinos ou humanos	Hipersensibilidade à droga ou produtos merinos, insuficiência cardíaca congestiva	Hipersensibilidade infecções ativas ou sepse, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes não controlado	Hipersensibilidade , infecções ativas
Observações	Necessidade de monitorizar a contagem de CD4	Recaídas após o tratamento, necessidade de longo tempo de manutenção do medicamento	Risco de reação anafilática e de infecções oportunistas	Risco de infecções oportunistas, cuidado maior em áreas endêmicas de tuberculose	Pesquisa para tuberculose nos locais de risco

QUADRO 3 - MEDICAMENTOS DA CLASSE BIOLÓGICOS APROVADOS PELO FDA PARA O TRATAMENTO DA PSORÍASE

3.3.2 Tratamento da psoríase ungueal

O tratamento da psoríase ungueal consiste em um desafio para o dermatologista. Há poucos trabalhos controlados e randomizados, sendo a maioria relatos de casos isolados. A escolha do tratamento depende dos achados clínicos e da avaliação individual de cada paciente.

Nos casos em que as alterações ungueais são leves e não há interferência na qualidade de vida do paciente, o tratamento pode ser dispensável. Se o

acometimento das unhas seja a única manifestação da doença (na ausência de lesões de pele e de articulações), o tratamento tópico é a escolha inicial (CASSELL; KAVANAUGH, 2006).

A terapia tópica se baseia no uso de corticosteróides e calcipotriol. Outras descrições de drogas na literatura incluem o 5-fluouracil, ciclosporina, uréia e antralina. O uso de corticosteróides injetáveis na região periungueal é indicado nos casos de hiperqueratose subungueal, espessamento da unha e doença pustular da unha. O uso da PUVA parece melhorar as alterações de leito ungueal. Nas lesões de matriz, seu uso não parece ser tão eficaz (JIARAVUTHISAN; SASSEVILLE *et al.*, 2007).

O tratamento sistêmico é indicado caso o paciente apresente falha da terapêutica tópica, presença de lesões cutâneas ou articulares severas ou nos pacientes com doença ungueal grave, como na psoríase pustular das unhas (DE BERKER, 2000). A falta de estudos randomizados e controlados dificulta a avaliação da eficácia de cada modalidade terapêutica. Boas respostas são descritas com o uso da ciclosporina e metotexate, porém, devido aos seus efeitos indesejados, seu uso é restrito para muitos pacientes. O uso da acitretina e etretinato em baixas doses é bem indicado nos casos de psoríase pustular com envolvimento das unhas (TOSTI *et al.*, 2003). Outros agentes sistêmicos como tacrolimos, micofenolato de mofetil, hidroxiuréia, sulfassalazina, azatioprina e agentes biológicos foram usados em estudos com resultados diversos (JIARAVUTHISAN; SASSEVILLE *et al.*, 2007).

3.4 ACITRETINA

Os retinóides são uma classe de medicamentos que englobam a vitamina A e seus derivados, incluindo all-trans-ácido retinóico (tretinoína), 13-cis-ácido retinóico (isotretinoína), etretinato e acitretina. O etretinato foi o primeiro composto sistêmico dessa categoria a ser usado com boa resposta no tratamento da psoríase. Todavia,

o efeito teratogênico e sua longa meia-vida de eliminação, resultado do seu depósito nos tecidos gordurosos levou ao desenvolvimento da acitretina.

A acitretina é um derivado retinóide de segunda geração, indicada para o tratamento de diversas desordens da queratinização, como psoríase, ictiose, queratose palmo-plantar, doença de Darier, pitiríase rubra pilar e queratose liquenóide crônica. Com o melhor conhecimento dos efeitos dessa medicação, ela também é empregada como adjuvante no tratamento de cânceres na pele, formas de pênfigos, doença de Kyrle, doença de Gröver, líquen esclero atrófico e lúpus eritematoso sistêmico (GOLLNICK; DUMMLER, 1997).

3.4.1 Farmacologia dos retinóides

Após a ingestão oral, a acitretina é absorvida pela mucosa intestinal, onde é metabolizada para 13-cis-acitretina. A absorção pode variar individualmente de 36 até 95% (BERBIS, 2001). A bioavaliabilidade aumenta quando associada à ingestão de alimentos e a meia-vida média da acitretina é ao redor de dois dias. Mais de 50% da droga é eliminada pela urina e 60% pelas fezes. O etretinato possui meia-vida média de 120 dias e fica depositado no tecido adiposo por longos períodos. Isso faz com que a acitretina seja muito melhor no tratamento de mulheres na idade fértil, já que a teratogenicidade é o efeito mais grave dos retinóides (BOUVY *et al.*, 1992). A comparação entre os dois retinóides pode ser visualizada no quadro 4.

CARACTERÍSTICAS	ACITRETINA	ETRETINATO
Meia-vida	~50 horas	80-120 dias
Ligação à proteína	Albumina	Lipoproteínas
Taxa de eliminação	50 vezes mais rápido que etretinato	-
Bioavaliabilidade	59%	40%

QUADRO 4 - FARMACOCINÉTICA DO ETRETINATO E ACITRETINA

3.4.2 Mecanismo de ação

Os efeitos biológicos dos retinóides são atingidos através de proteínas ligadoras de retinóides citoplasmáticas e de receptores de retinóides nucleares.

Até o momento foram descritos dois receptores de retinóides nucleares: receptor do ácido retinóico (retinoic acid receptor) – RAR e receptor X retinóico (retinoid X receptor). Há três subclasses de cada tipo de receptor: alfa, beta e gama. Os retinóides modulam enzimas, interferem na síntese de proteínas, no contato intercelular e na membrana citoplasmática, influenciam citoquinas e fatores de crescimento, e alteram a transcrição de genes.

O mecanismo exato de ação dos retinóides no epitélio ainda é desconhecido. Estudos demonstram que esses compostos influenciam a proliferação, queratinização e diferenciação das células epiteliais, e interferem na resposta inflamatória. Na psoríase, a acitretina é eficiente por apresentar os seguintes efeitos:

- a) antiqueratinizante: induz diferenciação e normaliza a velocidade da formação da epiderme (que se encontra aumentada na psoríase);
- b) antiinflamatório:
 - reduz a liberação dos leucotrienos e inibe a quimiotaxia dos neutrófilos;
 - interfere com a esterificação e incorporação do ácido araquidônico nos lipídeos dos queratinócitos e reduz a inflamação em placas psoriásicas;
 - inibe a ornitina decarboxilase, diminuindo a hiperplasia causada pela inflamação;
- c) anti-proliferativos: aumenta o nível e atividade das proteínas quinases dependentes do cAMP (Adenosina Monofosfato Cíclico) nos fibroblastos deficientes.

Outros efeitos associados descritos além dos citados são: anti-neoplásico, anti-acneico, interferência na produção do sebo, efeitos nos componentes da matriz extracelular e na embriogênese.

3.4.3 Indicações, dose e reações adversas

O tratamento da psoríase com a acitretina tem sua eficácia comprovada por vários estudos. É indicada para as formas pustulosas, eritrodérmica, palmo-plantar e em placa. O tratamento como monoterapia utilizando a acitretina é mais efetivo nas formas pustulosas e eritrodérmica da psoríase. A psoríase em placas apresenta melhora do PASI entre 6-85%. Ao ser associada ao tratamento tópico ou PUVA, os resultados são superiores à monoterapia.

A dose da droga normalmente utilizada para o tratamento da psoríase é de 0,25 a 0,6 miligramas por quilogramas (mg/kg) ao dia (GOLLNICK; DUMMLER, 1997) ou 10 a 25 mg/dia (LING, 1999), com aumento subsequente da dose ao longo do tratamento. Recomenda-se iniciar com doses menores seguida de aumento gradativo a cada duas ou quatro semanas até se atingir a dose máxima tolerada (MARTINS; ARRUDA *et al.*, 2004). Camisa (2004) recomenda iniciar com 0,3 mg/kg/dia e aumentar a dose conforme a resposta clínica, tolerância e alterações laboratoriais. Altas doses estão relacionadas com uma melhor resposta, porém com um índice maior de efeitos colaterais (LEE; KOO, 2005). O pico de resposta ocorre após 3 a 6 meses do início do tratamento e uma piora inicial é descrita em alguns pacientes, durando cerca de 1 a 2 meses (LING, 1999). Uma parcela de pacientes pode sofrer uma piora nos primeiros meses do início da acitretina, manifestando-se como uma expansão das lesões em placa ou surgimento de novas lesões pápulo-escamosas. Tal evento parece ser dose-dependente e dura cerca de 1-2 meses após o início do tratamento (LING, 1999).

Efeitos colaterais da acitretina são dose-dependentes e podem contribuir para limitar a dose que pode ser utilizada e interferir na aderência ao tratamento. Os principais efeitos colaterais da mesma estão listados no quadro 5. Todos estes efeitos melhoram após a interrupção da droga e sua incidência e gravidade variam de acordo com a dose utilizada e de acordo com cada paciente (GEIGER, 2003). A

acitretina sabidamente atravessa a barreira placentária e é excretada pelo leite materno, por se ligar às proteínas séricas da mãe. A teratogenicidade dos retinóides é uma complicação temível; e para mulheres em idade fértil, medidas de contracepção devem ser tomadas por pelo menos um mês antes do início do tratamento e mantida até dois anos após a interrupção do medicamento.

ÓRGÃO	EFEITO COLATERAL
Pele e membranas mucosas	Queilite, ressecamento dos lábios, olhos, mucosa nasal Epistaxe Xerose Alterações ungueais Perda de cabelos Prurido
Sistema músculo-esquelético	Hiperostose espinhal ou extra-espinhal Ossificação de ligamentos Espondilose, osteoporose
Fígado	Elevação das enzimas hepáticas Dano hepático severo
Metabolismo dos lipídeos	Aumento dos triglicérides séricos e colesterol Diminuição do HDL colesterol
Teratogenicidade	Malformações crânio-faciais, tímico, cardíaco, esquelético e sistema nervoso central
Outros	Fadiga, cefaléia, náuseas, depressão

QUADRO 5 - EFEITOS COLATERAIS DA ACITRETINA

A droga é contra-indicada em gestantes, em mulheres amamentando ou com intenção de engravidar por dois anos após o término do tratamento com a droga, hepatopatas, nefropatas, pacientes com níveis muito elevados de colesterol e triglicérides, e pacientes em tratamento concomitante com tetraciclina (fator de risco para hipertensão intracraniana), fenitoína (por competição pela proteína sérica de ligação) ou metotrexate (pela hepatotoxicidade) (GOLLNICK; DUMMLER, 1997).

No Brasil, a acitretina é encontrada em cápsulas de 10 e 25 miligramas (mg). Ela está disponível na lista de medicamentos de alto custo do Ministério da Saúde, sendo fornecida aos pacientes matriculados nas secretarias de saúde dos estados da Nação (Consenso Brasileiro de Psoríase e guias de tratamento, 2006). Por este

motivo, seu amplo uso nos serviços de dermatologia da rede pública faz com que seja necessário um maior conhecimento dos efeitos dessa medicação.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

A pesquisa utilizou um estudo experimental, longitudinal e prospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (anexo 1),

4.2 POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram selecionados pacientes voluntários de ambos os sexos entre 18 e 60 anos de idade atendidos no serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da UFPR, possuidores de psoríase em placas com diagnóstico clínico e confirmado posteriormente por biópsia de pele. O período de inclusão dos pacientes foi de janeiro de 2004 a junho de 2007. Todos os participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (apêndice 1).

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos neste estudo os pacientes que preenchiam as seguintes especificações:

- a) idade entre 18 e 60 anos;

- b) psoríase em placas com acometimento de ao menos um cotovelo ou um joelho e couro cabeludo;
- c) ausência de medicação sistêmica nas quatro semanas e ausência de medicação tópica duas semanas prévias à data da inclusão ;
- d) função renal (creatinina, uréia, parcial de urina) e hepática (transaminases, bilirrubinas, fosfatase alcalina, gama GT, albumina, TAP) normais para a idade;
- e) perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos) dentro da normalidade;
- f) mulheres em idade fértil foram orientadas para o uso de dois métodos anticoncepcionais seguros. Todas as que se enquadravam nesta condição foram encaminhadas ao serviço de Reprodução Humana do Hospital de Clínicas para introdução de método de barreira, dispositivo intra-uterino (DIU) ou anticoncepcional hormonal oral para se evitar o risco de gravidez em vigência do tratamento.

4.2.2 Critérios de exclusão

Os pacientes não foram incluídos na pesquisa caso apresentassem:

- a) etilismo;
- b) gravidez;
- c) lactação;
- d) outras formas de psoríase;
- e) analfabetismo;
- f) capacidade de compreensão inadequada;
- g) artrite psoriásica;
- h) HIV positivos;

4.2.3 Critérios de retirada do estudo

Os pacientes foram retirados durante o estudo devidos aos seguintes critérios:

- a) Falta de aderência ao tratamento;
- b) presença de alterações significativas da função hepática e/ou renal e/ou do perfil lipídico durante o uso da acitretina não passíveis de tratamento;
- c) doenças hepáticas que contra-indiquem o uso da medicação;
- d) intolerância à acitretina ou aos seus efeitos colaterais não passíveis de tratamento;
- e) uso de medicamentos tópicos e/ou sistêmicos outros para o tratamento da psoríase, que não autorizados pela equipe pesquisadora, durante o estudo;
- f) não comparecimento às visitas médicas pré-estabelecidas.

4.3 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

4.3.1 Avaliação inicial

Todos os pacientes incluídos foram encaminhados para o Ambulatório de Pesquisa Dermatológica montado nas dependências do SAM-4 na dermatologia que funciona nas terças feiras à tarde para um melhor acompanhamento e coleta de dados. Na primeira avaliação, dados pessoais, história pregressa e familiar foram registrados. Aspectos relacionados à psoríase também foram indagados, como tempo de doença, local de acometimento, sintomas associados e tratamentos prévios. Fotografias das lesões da pele e unhas foram obtidas para documentação.

Todos os dados foram registrados nos prontuários do hospital e em um protocolo desenvolvido para a pesquisa (apêndice 2).

Após a coleta inicial dos dados, foi aplicado o questionário referente ao PDI na versão validada para o português (FINLAY, 2006) (anexo 3). Cada paciente respondeu às perguntas sem interferência do pesquisador, salvo para sanar dúvidas referentes às mesmas.

As avaliações clínicas da psoríase se realizaram através do cálculo do PASI (Índice de Avaliação da Intensidade da Psoríase ou do Inglês *Psoriasis Area and Severity Index*). PASI é o método internacional também adotado para acompanhar a eficiência terapêutica de qualquer tratamento de psoríase. Em seguida, o PASI inicial (PASI I) foi calculado por dois dermatologistas independentes. A avaliação do NPSI foi feito de acordo com a publicação de Rich (2003), contando as unhas de ambas as mãos.

Orientações quanto ao medicamento foram dados para cada paciente. Reforçou-se às mulheres em idade fértil sobre a importância da anticoncepção. Caso os exames laboratoriais basais (hemograma, função hepática e renal, perfil lipídico e beta HCG para as mulheres) estivessem dentro na normalidade, os pacientes eram encaminhados à saúde pública para o cadastramento no programa de medicamentos especiais para o fornecimento da acitretina. A dose inicial foi de 0,3 mg/kg de peso por dia. Os pacientes foram orientados a retornar dentro de 30 dias do início da droga com novos exames de controle.

4.3.2 Seguimento

Após o primeiro mês de uso da acitretina, os pacientes que permanecessem com os exames de controle (perfil lipídico e função hepática) normais tinham a dose da droga elevada de acordo com a tolerabilidade e resultados dos exames laboratoriais.

A cada 30 dias, os pacientes retornavam para avaliações clínicas, laboratoriais e para exame físico totalizando 4 meses de acompanhamento. O PASI e NAPSI e o questionário do PDI foram coletados, além da primeira consulta, após 2 (PASI II e PDI II) e 4 meses (PASI IV e PDI IV), totalizando 3 mensurações ao longo do tempo.

Ao término da participação da pesquisa, os pacientes passavam a ser acompanhados no ambulatório do serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas para dar continuidade ao tratamento.

4.4 ANÁLISE DOS DADOS

Os achados coletados foram tabelados em um banco de dados feitos na planilha do software Microsoft Excel 2007®. A análise estatística foi realizada com auxílio do software de estatística JMP 7.0®, SAS Institute, Inc., Cary, NC. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05\%$).

Os resultados obtidos no estudo foram expressos por medianas, médias e desvios padrões ou por freqüências e percentuais, e apresentados por meio de quadros e tabelas. Diagramas em caixas foram utilizadas para ilustrar a variação interquartil (caixa), valor da mediana (linha horizontal) e variação absoluta (linhas da extremidade). Os dados discrepantes são indicados por pontos individuais.

O cálculo da porcentagem de melhora entre cada mensuração foi feita através da seguinte fórmula:

$$\% \text{ de melhora} = \frac{(\text{valor final} - \text{valor inicial})}{\text{Valor inicial}} \times 100$$

Para as comparações de dois grupos em relação às variáveis qualitativas foi usado o teste de Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher.

Testes não paramétricos foram utilizados para a comparação dos resultados quantitativos, visto que a amostra não segue o padrão normal de distribuição.

O PASI foi adotado como método padrão de melhora e foi obtido pela avaliação de dois dermatologistas com posterior cálculo da média. Os mesmos avaliadores calcularam o PASI dos pacientes durante o estudo. A associação entre os parâmetros foram avaliados individualmente e entre si. Para comparação de médias entre grupos independentes foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis (para 3 grupos ou mais). Graduou-se a gravidade da psoríase de acordo com o seguinte: PASI < 10 = doença leve, PASI entre 11 e 50 = doença moderada e PASI > 51 = doença grave. O PASI 50 e PASI 75 referem-se a melhora percentual no índice do PASI atingida após cada etapa de terapia. O cálculo destes valores foi de acordo com as seguintes fórmulas:

$$\text{PASI 50} = \left(\frac{(\text{PASI final} - \text{PASI inicial})}{\text{PASI inicial}} \times 100 \right) \geq 50\%$$

$$\text{PASI 75} = \left(\frac{(\text{PASI final} - \text{PASI inicial})}{\text{PASI inicial}} \times 100 \right) \geq 75\%$$

Para avaliar as diferenças entre duas mensurações, utilizou-se o teste de Wilcoxon rank sum, que é equivalente ao teste U de Mann-Whitney para amostras independentes.

A análise de regressão linear simples foi utilizada para determinar a presença ou não de associação entre os dados, de acordo com a seguinte escala do coeficiente de Pearson (LEHMAN *et al.*, 2005):

- a) coeficiente de -1,00 a +1,00 = correlação perfeita.;
- b) coeficiente de +0,80 / -0,80 = correlação forte;
- c) coeficiente de +0,50 / -0,50 = correlação moderada;
- d) coeficiente de +0,20 / -0,20 = correlação fraca.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Trinta pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados para participarem do estudo. Vinte deles compareceram a todas as visitas de retorno e completaram o estudo (quadro 6). Dos 10 pacientes que foram excluídos, um teve redução espontânea das lesões de pele antes de iniciar a medicação, cinco abandonaram o tratamento, um se mudou de cidade, um foi convocado para o serviço militar e 2 devido os efeitos colaterais da medicação.

Código de entrada	Nível da Profissão	Idade	Sexo	Estado Civil	Idade início da doença	Tempo de doença	Fototipo
1	Terciário	39	Masculino	Casado	23 anos	16 anos	II
2	Terciário	61	Masculino	Casado	20 anos	41 anos	IV
3	Primário	49	Feminino	Casada	24 anos	25 anos	II
4	Terciário	42	Feminino	Solteira	16 anos	26 anos	II
5	Secundário	57	Masculino	Casado	42 anos	15 anos	II
7	Primário	53	Feminino	Casada	20 anos	33 anos	II
8	Secundário	40	Feminino	Casada	32 anos	8 anos	III
9	Secundário	39	Masculino	Casado	16 anos	23 anos	III
11	Primário	52	Feminino	Casada	40 anos	12 anos	II
12	Secundário	36	Masculino	Solteiro	28 anos	8 anos	II
13	Terciário	43	Masculino	Casado	28 anos	15 anos	II
14	Primário	35	Feminino	Casada	27 anos	8 anos	III
16	Primário	47	Feminino	Casada	13 anos	34 anos	III
18	Secudário	37	Masculino	Solteiro	20 anos	17 anos	IV
19	Primário	58	Feminino	Casada	18 anos	40 anos	II
20	Terciário	55	Masculino	Casado	18 anos	37 anos	III
22	Terciário	56	Masculino	Casado	22 anos	34 anos	III
23	Terciário	46	Masculino	Casado	36 anos	10 anos	IV
24	Terciário	57	Masculino	Casado	45 anos	12 anos	III
25	Terciário	54	Masculino	Casado	34 anos	20 anos	III

QUADRO 6 - PERFIL DA POPULAÇÃO ESTUDADA

A população foi composta de 8 mulheres e 12 homens (gráfico 1). A idade variou de 39 a 61 anos, com mediana (variação interquartil) de 47,95 anos (39,48 – 55,86 anos). Dez pacientes eram procedentes de Curitiba, sendo que o restante morava em cidades do interior do Paraná.

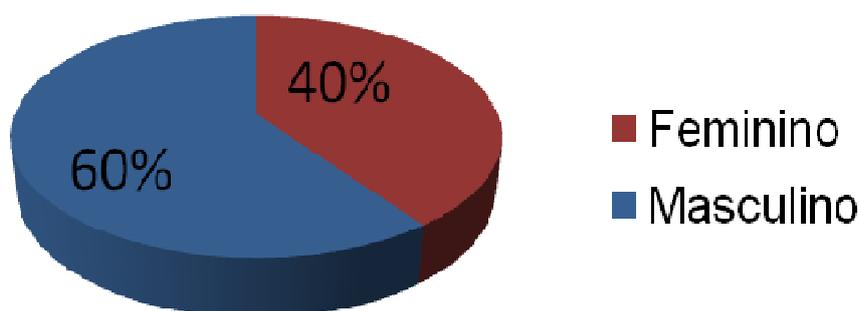


GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA POR GÊNERO.

Das mulheres, apenas uma se encontrava em idade fértil, sendo introduzido anticoncepcional oral além do método de barreira. Cinco mulheres eram laqueadas e duas não tinham mais vida sexual ativa (porém orientadas a usar algum método anticoncepcional caso mantivessem relação).

A idade de início da doença variou de 16 a 45 anos, com mediana de 23,50 anos, variação interquartil de 18,50 - 33,50 anos. O tempo de doença variou de 8 a 41 anos. História familiar positiva para psoríase foi presente em oito casos, sete sendo parentes de primeiro grau.

Treze dos 20 pacientes associaram alguma forma de estresse emocional antecedendo o surgimento das lesões de pele. Metade dos pacientes referiu o início da psoríase no inverno, 8 no verão, 1 na primavera e 1 paciente não soube especificar a época do ano em que surgiram as lesões.

O acometimento inicial se deu na seguinte ordem de frequência: cabeça, membros e tronco. Prurido associado ao quadro inicial foi presente em 19 casos, ardência em 11 casos e sensibilidade local em 6 pacientes.

Os tratamentos anteriores referidos pelos pacientes estão apresentados no quadro 7. Nenhum paciente havia feito ciclosporina e/ou biológicos.

MEDICAMENTO	VIA	PACIENTES
Coaltar	Tópica	13 (65%)
Corticosteróides	Topica	19 (95%)
Antralina	Tópica	2 (10%)
Metrotexate	Sistêmica	12 (60%)
Corticosteróides	Sistêmica	13 (65%)
PUVA	Sistêmica	5 (25%)
Acitretina	Sistêmica	5 (25%)

QUADRO 7 - TRATAMENTOS ANTERIORES FEITOS PELOS PACIENTES.

Comorbidades associadas à psoríase relatada pelos pacientes foram: hipertensão arterial sistêmica (5/20), diabetes mellitus tipo 2 (2/20), rinite (4/20), asma (3/20), urticária (1/20), hipotireoidismo (1/20). Outras co-morbidades como história prévia de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral foi encontrado no estudo.

A dose média inicial da acitretina foi de 28,50 mg/dia (mediana 25mg/dia) e a final foi de 33,25 mg/dia (mediana 35mg/dia). Os efeitos colaterais mais referidos foram: xerose e ressecamento de lábios e olhos. Os exames laboratoriais de controle não mostraram alterações estatisticamente significativas quanto ao controle de perfil lipídico e função hepática.

5.2 ÍNDICE DE ÁREA E INTENSIDADE DA PSORÍASE (PASI – *PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX*)

As avaliações clínicas da psoríase se realizaram pelo uso do PASI. PASI é método internacional também adotado para acompanhar a eficiência terapêutica de qualquer tratamento de psoríase.

Graduou-se qualitativamente a intensidade da psoríase no momento do início do tratamento de acordo com os seguintes critérios: PASI<10 = doença leve, PASI entre 11 e 50 = doença moderada e PASI >51 = doença grave. Seis pacientes possuíam doença qualitativamente considerada leve e 14 moderada (70%). O quadro 8 abaixo resume os resultados do PASI dos pacientes incluídos no estudo.

Código	Gradação	PASI I	PASI II	PASI IV	Melhora%	PASI 50	PASI 75
1	Leve	5,35	4,8	6	-12,15	Não	Não
2	Moderada	21,25	10,85	3,6	83,06	Sim	Sim
3	Moderada	34,65	21,3	5,05	85,42	Sim	Sim
4	Leve	8,45	10,6	6,45	23,67	Não	Não
5	Moderada	25,3	8,95	11,7	53,75	Sim	Não
7	Moderada	18,2	3,45	3	83,52	Sim	Sim
8	Moderada	11,05	10,1	5,35	51,58	Sim	Não
9	Moderada	23,95	16,75	9	62,42	Sim	Não
11	Moderada	18,3	16,05	15,9	13,11	Não	Não
12	Moderada	17,55	5,75	5,2	70,37	Sim	Não
13	Moderada	24,2	21,35	16,5	31,82	Não	Não
14	Moderada	10,3	15,25	1,85	82,04	Sim	Sim
16	Leve	9	4,6	2,55	71,67	Sim	Não
18	Moderada	31,2	24,4	30,35	2,72	Não	Não
19	Leve	6,1	3,95	2,35	61,47	Sim	Não
20	Leve	8,7	17,9	18,9	-117,24	Não	Não
22	Moderada	27,55	12,95	3,95	85,66	Sim	Sim
23	Moderada	14,7	13,45	23,5	-59,86	Não	Não
24	Moderada	29,9	9,2	11,6	61,20	Sim	Não
25	Leve	7,8	8,8	10,15	-30,13	Não	Não

QUADRO 8 – ÍNDICE DE ÁREA E INTENSIDADE DA PSORÍASE – PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX (PASI) NAS TRÊS MENSURAÇÕES

Doze pacientes (60%) atingiram o PASI 50 e cinco (25%) o PASI 75. Quatro pacientes apresentaram um PASI final maior que o inicial. O PASI inicial teve uma mediana de 17,875 (variando de 5,35 a 34,65) e o final 6,225 (2,55 a 30,35), indicando uma melhora percentual média de 65,17% (gráfico 2).

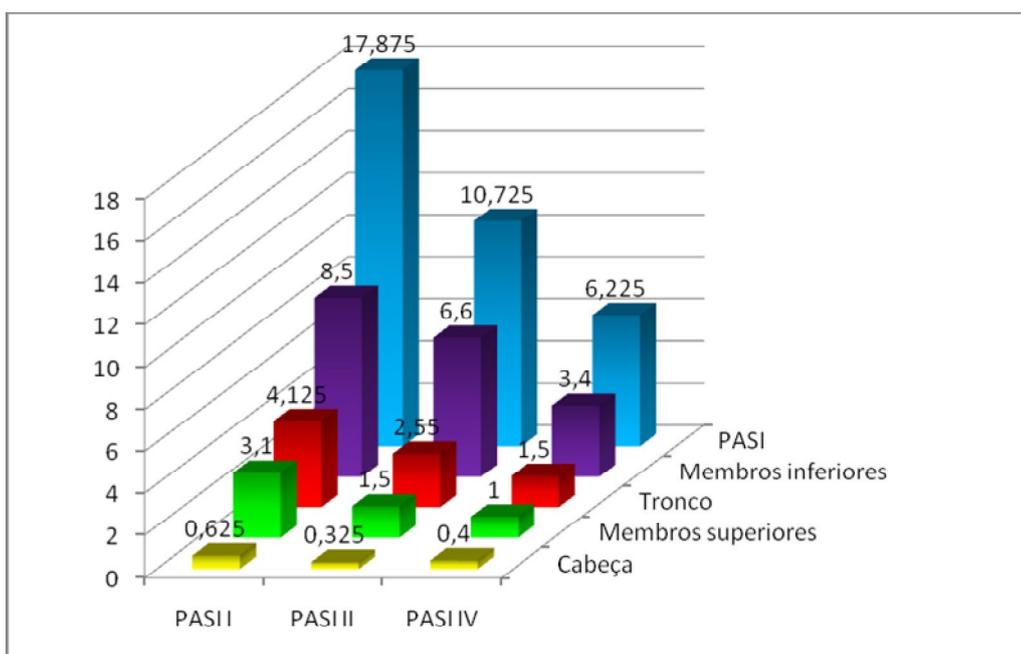


GRÁFICO 2 - COMPARAÇÃO DAS MEDIANAS DO PASI EM CADA SEGMENTO CORPORAL NAS TRÊS MENSURAÇÕES

Homens e mulheres não diferiram no valor do PASI inicial ($Z=-1,041$, $p=0,297$). O mesmo ocorreu ao se verificar o percentual de melhora entre os valores iniciais e finais do PASI nestas duas populações ($Z=1,350$, $p=0,177$). A análise pelo teste exato de Fisher demonstrou que o gênero não interferiu na resposta ao tratamento nos que atingiram o PASI 50 ($p=1,00$, seis mulheres e seis homens) e PASI 75 ($p=0,379$, três mulheres e dois homens).

Para verificar se houve diferença nas três mensurações do PASI, a análise pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para amostras independentes foi realizada, com resultado significativo ($X^2=9,40$, $n=60$, $GL=2$, $p=0,0091$) (gráfico 3).

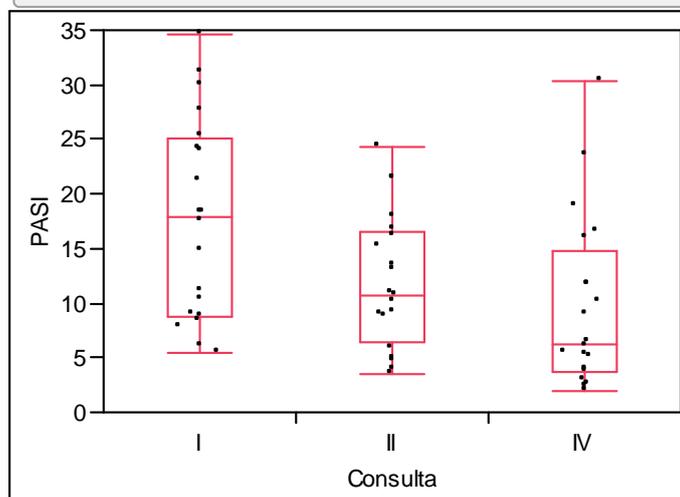


GRÁFICO 3 - TESTE DE KRUSKAL-WALLIS NAS TRÊS MENSURAÇÕES DO PASI.

O PASI, cálculo da mediana e seus quartis, média e desvio padrão nas três avaliações estão listados no quadro 9.

PASI	QUARTIL INFERIOR	MEDIANA	QUARTIL SUPERIOR	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO
PASI I	8,775	17,875	25,025	17,6750	9,18534	5,35	34,65
PASI II	6,5125	10,725	16,575	12,0225	6,21055	3,45	24,40
PASI IV	3,6875	6,2250	14,850	9,6475	7,81836	1,85	30,35

QUADRO 9 - CÁLCULO DA MEDIANA E VALORES INTERQUARTIS DO PASI EVOLUTIVO DA POPULAÇÃO ESTUDADA.

Acredita-se que a resposta da acitretina possa ocorrer de maneira distinta de acordo com o seguimento corporal. Para testar esta hipótese, comparou-se o índice de resposta ao tratamento de cada parte do corpo calculados pelo PASI. Os resultados estão referidos na tabela 1. Todos os seguimentos corporais apresentaram melhora ao final do período estabelecido do estudo conforme a seguinte ordem crescente: membros superiores (67,74%, $p=0,005$), membros

inferiores (60,00%, $p=0,0071$), tronco (42,86%, $p=0,0063$) e couro cabeludo (36,00%, $p=0,0447$).

TABELA 1 - PORCENTAGEM DE MELHORA DOS SEGMENTOS CORPORAIS EM TRÊS MEDIDAS ATRAVÉS DO CÁLCULO DO PASI

SEGMENTO CORPORAL	MELHORA I-II ^A		MELHORA II-IV ^B		MELHORA I-IV ^C	
	%	p*	%	p*	%	p*
Cabeça	87,97%	0,098	-20,30%	0,990	36,00%	0,046
Tronco	61,76%	0,040	41,18%	0,218	42,86%	0,006
MMSS	106,67%	0,013	33,37%	0,080	67,74%	0,0005
MMII	28,79%	0,250	48,48%	0,037	60,00%	0,007
PASI	40,00%	0,064	41,95%	0,160	65,17%	0,003

A: melhora entre a avaliação inicial e o segundo mês de tratamento

B: melhora entre a avaliação do segundo e quarto mês de tratamento

C: melhora entre a avaliação inicial e final do tratamento

*Análise da diferença entre grupos usando teste Wilcoxon rank sum

Analisando a variação do PASI de cada paciente de acordo com os seguimentos corporais em todas as 3 mensurações ao longo do tempo, pode-se verificar que os membros inferiores ($F=361,99$, $r=0,86$), seguido do tronco ($F=224,18$, $r=0,80$) e membros superiores ($F=194,01$, $r=0,74$) apresentaram as melhores correlações através da análise por regressão linear simples (tabela 2).

TABELA 2 - ANÁLISE DOS SEGMENTOS CORPORAIS POR REGRESSÃO LINEAR SIMPLES

SEGMENTO	r	N	SOMA DOS QUADRADOS	F	p
Cabeça	0,36	60	24,901	32,5897	<0,001
Tronco	0,80	60	434,120	224,1842	<0,001
Membros superiores	0,74	60	194,01233	164,9076	<0,001
Membros inferiores	0,86	60	912,8340	361,9889	<0,001

O exato mecanismo de ação da acitretina é desconhecido. Para saber qual o efeito da droga nas lesões da pele ao longo do tratamento, analisou-se os quesitos referentes ao eritema, infiltração, escamação e área de superfície corporal afetada de cada segmento corporal, todos estratificados pelo cálculo do PASI. A

porcentagem foi calculada entre duas observações e utilizou-se o teste de Wilcoxon rank sum para avaliar se houve diferença entre os dois grupos (tabela 3).

TABELA 3 - ANÁLISE DA PORCENTAGEM DE MELHORA ENTRE AS MENSURAÇÕES DO PASI DE ACORDO COM O SEGMENTO CORPORAL E AS CARACTERÍSTICAS DAS LESÕES DE PELE

ELEMENTOS DO PASI		MELHORA I-II ^A		MELHORA II-IV ^B		MELHORA I-IV ^C	
		%	p*	%	p*	%	p*
Eritema	Cabeça	20%	0,087	0,00%	0,706	20%	0,231
	Tronco	25%	0,013	33,33%	0,561	50%	0,006
	MMSS	33,33%	0,029	16,67%	0,545	44,44%	0,008
	MMII	33,33%	0,107	25%	0,122	50%	0,015
Infiltração	Cabeça	50%	0,014	0%	0,832	50%	0,026
	Tronco	42,86%	0,009	0%	0,621	42,86%	0,003
	MMSS	50%	0,015	0%	0,074	50%	0,0005
	MMII	25%	0,003	16,67%	0,320	37,50%	0,001
Escamação	Cabeça	50%	0,018	0%	0,815	50%	0,023
	Tronco	50%	0,001	0%	0,755	50%	0,001
	MMSS	50%	0,005	0%	0,180	50%	0,0003
	MMII	30%	0,004	28,57%	0,177	50%	<0,0001
Área	Cabeça	0%	0,544	0%	0,837	0,00%	0,490
	Tronco	8,33%	0,435	36,36%	0,101	41,67%	0,036
	MMSS	20%	0,099	37,50%	0,274	50%	0,008
	MMII	0%	0,848	0%	0,251	0%	0,221

a: melhora entre a avaliação inicial e o segundo mês de tratamento

b: melhora entre a avaliação do segundo e quarto mês de tratamento

c: melhora entre a avaliação inicial e final do tratamento

*Análise da diferença entre grupos usando teste Wilcoxon rank sum

Observou-se que a melhora ocorreu principalmente durante os primeiros dois meses de tratamento. A infiltração e descamação sofreram melhora estatisticamente significativa em todos os segmentos nesta fase. O eritema do tronco e membros regrediram em uma proporção maior quando comparado ao da cabeça. O acometimento da área de superfície corporal foi o último elemento a ser modificado, ocorrendo mais tardiamente em relação aos outros achados cutâneos. A figura 2 ilustra um caso representativo da evolução das lesões cutâneas de psoríase tratado com a acitretina.



FIGURA 2 - REGISTRO FOTOGRÁFICO DE UM PACIENTE REPRESENTATIVO DURANTE O ESTUDO. A = FOTO INICIAL; B = DOIS MESES APÓS O INÍCIO DA ACITRETINA COM DIMINUIÇÃO DA INFILTRAÇÃO, DESCAMAÇÃO E ERITEMA; C = AO FINAL DO QUARTO MÊS DE TRATAMENTO.

5.4 ÍNDICE DE GRAVIDADE DA PSORÍASE UNGUEAL OU *NAIL PSORIASIS SEVERITY INDEX (NAPSI)*

As alterações encontradas na primeira avaliação estão listadas no quadro 10. Os pacientes apresentaram mais de uma alteração presente nas unhas avaliadas. O acometimento se deu tanto na matriz quanto na lâmina ungueal.

As avaliações do NAPSI durante o tratamento com a acitretina na população estudada estão representadas no quadro 11. Os resultados do NAPSI se mostraram bem variáveis. Sete pacientes pioraram no escore final. Três pacientes obtiveram melhora de 50% do NAPSI inicial em relação ao final (NAPSI 50) e apenas 1 obteve melhora de 75% (NAPSI 75).

ALTERAÇÃO UNGUEAL	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAGEM	COMPONENTE UNGUEAL
Depressões cupuliformes	14	25%	Matriz
Onicólise	10	17,85%	Lâmina
Hiperkeratose ungueal	10	17,85%	Lâmina
Leuconíquia	4	7,14%	Matriz
Hemorragias splinter	3	5,35%	Lâmina
Manchas de óleo	3	5,53%	Lâmina
Esfarelamento	2	3,58%	Matriz
Linhas transversais	1	1,78%	Matriz

QUADRO 10 - ALTERAÇÕES UNGUEAIS PRESENTES NA PRIMEIRA CONSULTA

CÓDIGO	NAPSI I	NAPSI II	NAPSI IV	MELHORA %	NAPSI 50	NAPSI 75
1	50	50	12	76%	Sim	Sim
2	11	7	24	-118%	Não	Não
3	27	22	24	11%	Não	Não
4	13	37	17	-31%	Não	Não
5	38	31	31	18%	Não	Não
7	49	25	36	27%	Não	Não
8	2	5	3	-50%	Não	Não
9	57	50	53	7%	Não	Não
11	11	13	8	27%	Não	Não
12	21	33	19	10%	Não	Não
13	27	9	30	-11%	Não	Não
14	14	28	14	0%	Não	Não
16	2	2	1	50%	Sim	Não
18	34	34	50	-47%	Não	Não
19	17	15	22	-29%	Não	Não
20	13	42	36	-177%	Não	Não
22	35	35	11	69%	Sim	Não
23	19	21	11	42%	Não	Não
24	46	32	27	41%	Não	Não
25	15	22	11	27%	Não	Não

QUADRO 11 - AVALIAÇÃO DO NAPSI DURANTE O TRATAMENTO COM A ACITRETINA

O cálculo das medianas, interquartis, média e desvio padrão estão dispostos no quadro 12. Não houve melhora significativa do NAPSI durante o tratamento com a acitretina no período estudado. As medianas inicial e final foram 20 e 20,5 respectivamente, com piora de 2,5% (gráfico 4).

NAPSI	QUARTIL INFERIOR	MEDIANA	QUARTIL SUPERIOR	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO
NAPSI I	13	20,0	37,25	25,05	16,3819	2	57
NAPSI II	13,5	26,5	34,75	25,65	14,1432	2	50
NAPSI IV	11	20,5	30,75	22,00	714,2792	1	53

QUADRO 12 - CÁLCULO DA MEDIANA E VALORES INTERQUARTIS DO NAPSI EVOLUTIVO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

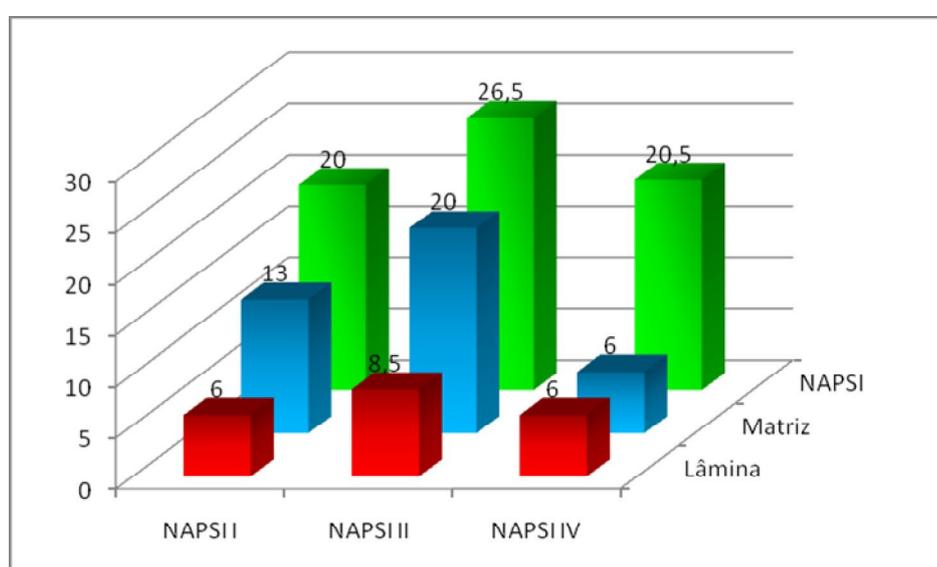


GRÁFICO 4 - COMPARAÇÃO DAS MEDIANAS DO NAPSI E SEUS QUESITOS NAS TRÊS MENSURAÇÕES

Para se determinar se a piora dos valores do NAPSI foi estatisticamente significativa, foi feita a análise das três mensurações pelo teste não paramétrico de Kruskal Wallis, não havendo diferenças significativas ($X^2=08084$, $GL=2$, $p=0,6657$) (gráfico 5).

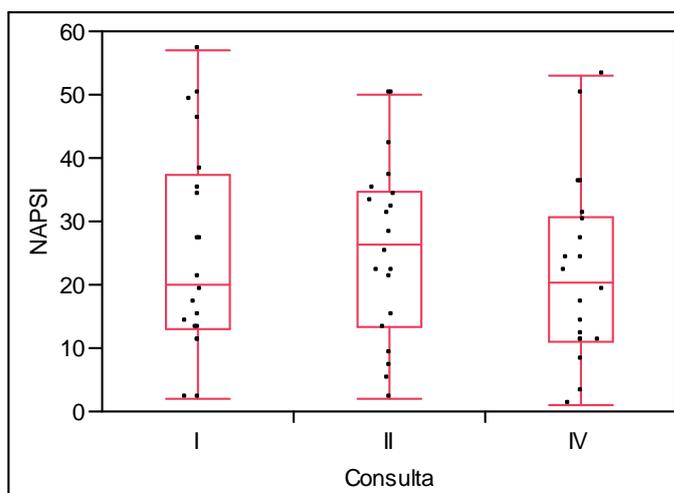


GRÁFICO 5 - TESTE DE KRUSKALL-WALLIS NAS TRÊS MENSURAÇÕES DO NPSI

Para se determinar se mulheres possuíam mais lesões ungueais que os homens, analisou-se o NPSI inicial de acordo com o gênero, não havendo diferenças entre as duas populações ($Z=-1,931$, $p=0,053$). Ambos também não diferiram no percentual de resposta ao final do tratamento ($Z=-0,347$, $p=0,728$).

A análise das três mensurações dos elementos do NPSI, através do cálculo da mediana, e dos componente de matriz e lâmina ungueal estão listados na tabela 4.

TABELA 4 - ANÁLISE DA PORCENTAGEM DE MELHORA ENTRE AS MENSURAÇÕES DO NPSI, ALTERAÇÕES DE LÂMINA E DE MATRIZ UNGUEAIS

MEDIANA	MELHORA I-II ^A		MELHORA II-IV ^B		MELHORA I-IV ^C	
	%	p*	%	p*	%	p*
Matriz	-53,85%	0,839	35%	0,432	0%	0,579
Lâmina	-41,47%	0,902	29,41%	0,881	0%	0,693
NPSI	-3%	0,776	22,64%	0,371	-2,5%	0,597

A: melhora entre a avaliação inicial e o segundo mês de tratamento

B: melhora entre a avaliação do segundo e quarto mês de tratamento

C: melhora entre a avaliação inicial e final do tratamento

*Análise da diferença entre grupos usando teste Wilcoxon rank sum

A regressão linear simples demonstra que a lâmina possuiu uma correlação melhor que a matriz com o valor do NAPSI (tabela 5).

TABELA 5 - REGRESSÃO LINEAR SIMPLES DO NAPSI EVOLUTIVO

NAPSI	r	N	Soma dos quadrados	F	p
Lâmina	0,835	60	7879,53	294,11	<0,001
Matriz	0,286	60	621,46	23,19	<0,001

A FIGURA 3 ilustra alguns achados clínicos nas unhas dos pacientes que foram incluídos no estudo.



FIGURA 3 - PRINCIPAIS ALTERAÇÕES UNGUEAIS NOS PACIENTES DO ESTUDO. AS ALTERAÇÕES ESTÃO INDICADAS POR SETAS. A = DEPRESSÕES CUPULIFORMES (PITTINGS) E ESFARELAMENTO, B = ONICÓLISE E LEUCONÍQUIA, C = HIPERQUERATOSE SUBUNGUEAL E HEMORRAGIAS SPLINTER, D = MANCHAS DE ÓLEO.

5.5 ÍNDICE DE INCAPACIDADE DA PSORÍASE OU *PSORIASIS DISABILITY INDEX* (PDI)

O Índice de Incapacidade causada pela Psoríase ou *Psoriasis Disability Index* (PDI) foi o método subjetivo utilizado para a avaliação da qualidade de vida dos pacientes. Os valores do PDI nas três avaliações e a porcentagem de melhora dos vinte pacientes analisados estão listados no quadro 13.

CÓDIGO	PDI I	PDI II	PDI IV	MELHORA %	PDI 50	PDI 75
1	12,00	12,00	11,00	8,33	Não	Não
2	12,00	8,00	0,00	100	Sim	Sim
3	24,00	9,00	8,00	66,67	Sim	Sim
4	20,00	17,00	14,00	30	Não	Não
5	14,00	22,00	19,00	-35,71	Não	Não
7	20,00	0,00	0,00	100	Sim	Sim
8	14,00	16,00	9,00	35,71	Não	Não
9	25,00	27,00	5,00	80	Sim	Sim
11	32,00	10,00	14,00	56,25	Sim	Não
12	5,00	4,00	0,00	100	Sim	Sim
13	13,00	12,00	9,00	30,77	Não	Não
14	14,00	7,00	0,00	100	Sim	Sim
16	23,00	5,00	0,00	100	Sim	Sim
18	28,00	23,00	34,00	-21,42	Não	Não
19	22,00	22,00	9,00	59,1	Sim	Não
20	23,00	24,00	21,00	8,69	Não	Não
22	40,00	11,00	0,00	100	Sim	Sim
23	5,00	16,00	19,00	-280	Não	Não
24	19,00	1,00	0,00	100	Sim	Sim
25	13,00	12,00	22,00	-69,23	Não	Não

QUADRO 13 - ÍNDICE DE INCAPACIDADE DA PSORÍASE - PSORIASIS DISABILITY INDEX (PDI) NAS TRÊS MENSURAÇÕES

Onze pacientes obtiveram 50% de melhora em relação ao PDI inicial e nove pacientes melhoraram em 75% no escore final (PDI50 e PDI75 respectivamente).

Quatro pacientes apresentaram piora na última mensuração e sete pacientes obtiveram 100% de melhora do PDI (gráfico 6).

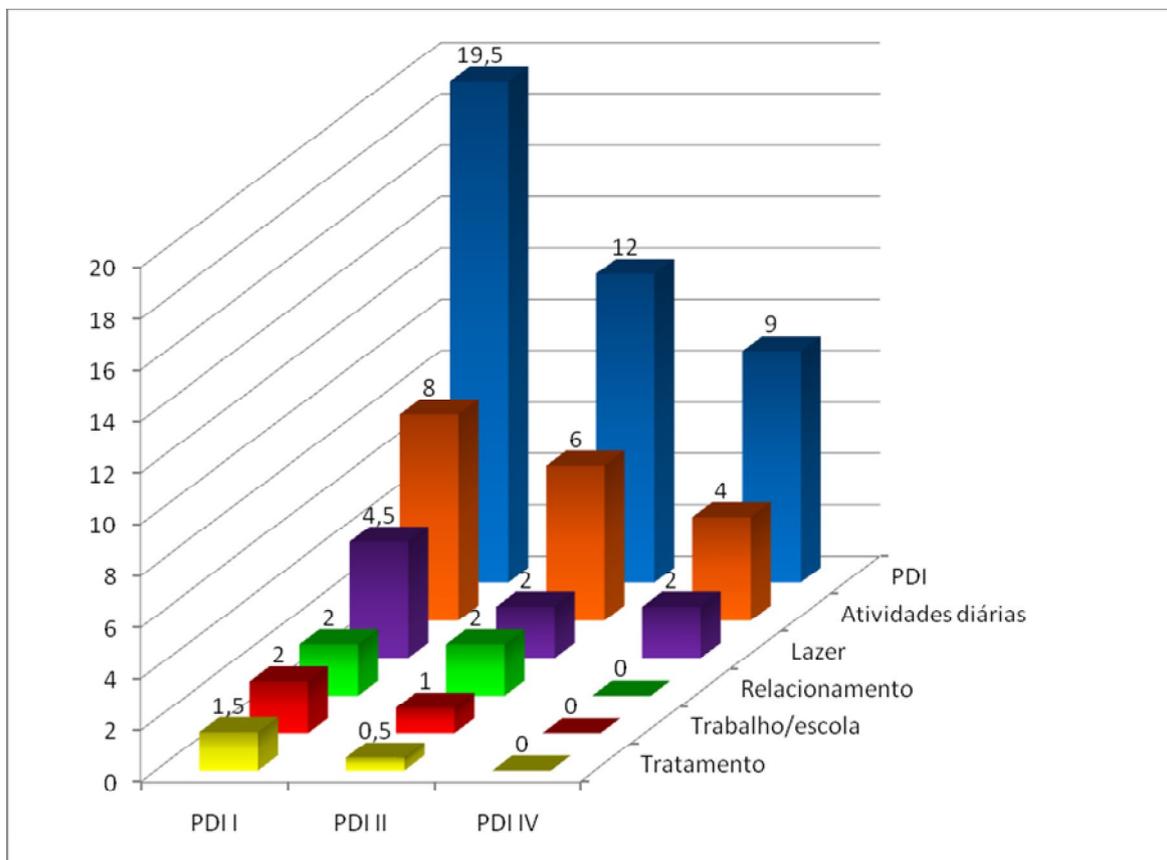


GRÁFICO 6 - COMPARAÇÃO DAS MEDIANAS DO PDI E SEUS QUESITOS NAS TRÊS MENSURAÇÕES

O PDI inicial teve uma mediana de 19,50 (variando de 5 a 40) e o final 9 (0 a 37), resultando em melhora de 53,84%. A análise de Kruskal-Wallis mostrou diferença estatística entre as três avaliações do PDI demonstrando que houve melhora significativa ao final do tratamento ($\chi^2=10,80$, GL=2, $p=0,0045$) (gráfico 7).

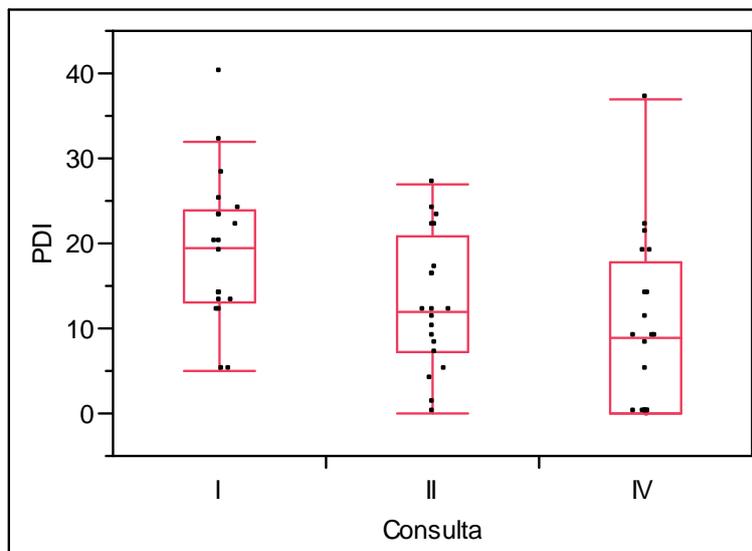


GRÁFICO 7 - TESTE DE KRUSKAL-WALLIS NAS TRÊS MENSURAÇÕES DO PDI

A psoríase acarreta grande impacto nos pacientes, sobretudo nas mulheres por apresentar lesões inestéticas. Para se avaliar se a qualidade de vida diferiu de acordo com o gênero, primeiramente verificou-se se houve diferenças na avaliação inicial do PDI. A análise pelo teste de Wilcoxon Rank Sum não mostrou diferenças entre homens e mulheres ($Z=1,316$, $p=0,188$). Ao se analisar a resposta final ao tratamento, também não houve diferenças entre do gênero nos pacientes que obtiveram o PDI 50 ($p=0,196$) e o PDI 75 ($p=1,00$) através do teste exato de Fisher.

A mediana, variação interquartil, média e desvios padrão das três mensurações do PDI estão listados no quadro 14.

PDI	QUARTIL INFERIOR	MEDIANA	QUARTIL SUPERIOR	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO
PDI I	13	19,5	23,75	18,90	8,681	5	40
PDI II	7,25	12	20,75	12,90	7,826	0	27
PDI IV	0	9	17,75	9,85	10,054	0	37

QUADRO 14 - CÁLCULO DA MEDIANA E VALORES INTERQUARTIS DO PDI EVOLUTIVO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

O PDI contém 15 questões que abrangem 5 áreas da qualidade de vida: atividades diárias, trabalho/escola, relacionamento, lazer e tratamento. Todas sofreram melhora significativa durante o tratamento, sendo que o trabalho/escola, relacionamento e tratamento, sofreram melhora de 100% na última mensuração, as atividades diárias 50% e lazer 55,6% (tabela 7).

TABELA 6 - ANÁLISE DA PORCENTAGEM DE MELHORA ENTRE AS MENSURAÇÕES DO PDI DE ACORDO COM OS QUESITOS DA QUALIDADE DE VIDA

QUESITOS	MELHORA I-II ^A		MELHORA II-IV ^B		MELHORA I-IV ^C	
	%	p*	%	p*	%	p*
Atividades diárias	25%	0,055	33,33%	0,359	50%	0,008
Trabalho/escola	50%	0,145	100%	0,290	100%	0,042
Relacionamento	0%	0,855	100%	0,074	100%	0,064
Lazer	55,56%	0,083	0%	0,479	55,56%	0,029
Tratamento	66,67%	0,285	100%	0,325	100%	0,064
PDI	38,46%	0,028	25%	0,142	53,84%	0,002

A: melhora entre a avaliação inicial e o segundo mês de tratamento

B: melhora entre a avaliação do segundo e quarto mês de tratamento

C: melhora entre a avaliação inicial e final do tratamento

*Análise da diferença entre grupos usando teste Wilcoxon rank sum

5.6 CORRELAÇÃO DE PASI E NAPSI

Para se avaliar a correlação entre os valores do PASI e NAPSI, utilizou-se a análise por regressão linear simples. Esta análise revelou uma baixa correlação entre os dois parâmetros ($r=0,117$, $F=7,69$, $p=0,0074$) (gráfico 8).

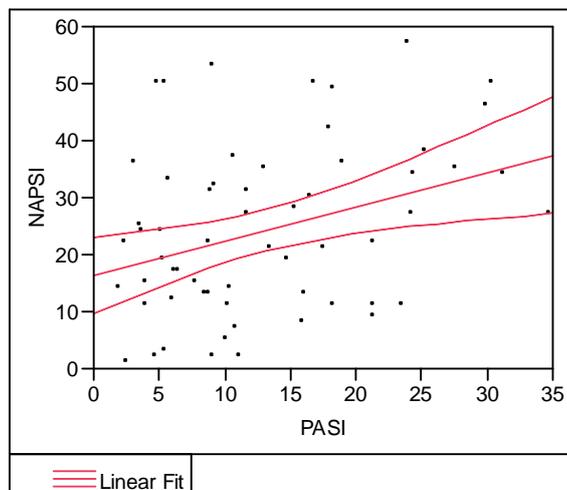


GRÁFICO 8 - ASSOCIAÇÃO DO PASI E NPSI NAS TRÊS MENSURAÇÕES DURANTE O TRATAMENTO COM A ACITRETINA ATRAVÉS DA REGRESSÃO LINEAR SIMPLES

Para se determinar se a melhora do PASI correspondeu à melhora das unhas, foi utilizado a porcentagem de melhora dos dois parâmetros (valores iniciais e finais. A correlação linear simples mostrou fraca associação entre eles ($r=0,105$, $F=2,12$, $p=0,162$) (gráfico 9).

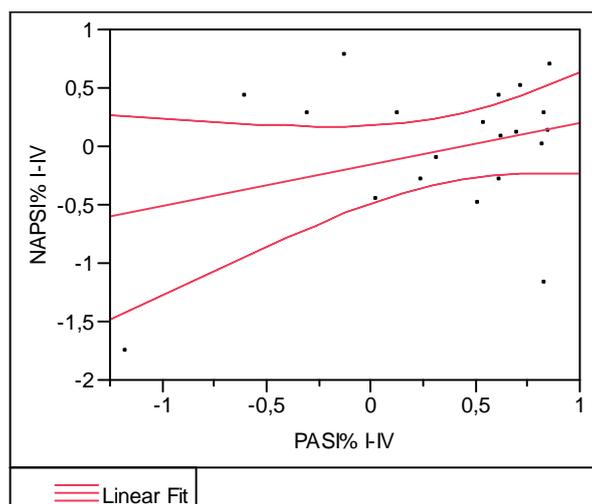


GRÁFICO 9 - CORRELAÇÃO DO PERCENTUAL DE MELHORA PASI E NPSI ENTRE A PRIMEIRA E ÚLTIMA MENSURAÇÃO DURANTE O TRATAMENTO COM A ACITRETINA ATRAVÉS DA REGRESSÃO LINEAR SIMPLES

Comparou-se o escore inicial dos pacientes de acordo com a gravidade da doença para se determinar se a psoríase grave estava associada ao maior acometimento das unhas. A análise pelo teste de Wilcoxon Rank Sum não mostrou diferenças entre os dois grupos ($Z = -1,156$, $p = 0,247$) (gráfico 10).

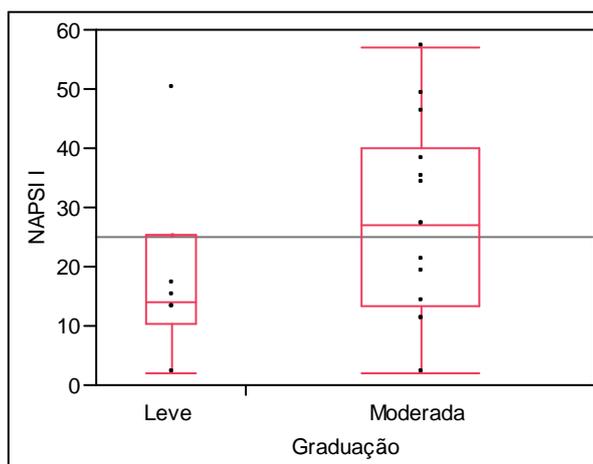


GRÁFICO 10 - COMPARAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DA PSORÍASE E NPSI NA AVALIAÇÃO INICIAL

O mesmo ocorreu ao se analisar as diferenças entre a gravidade da psoríase e a porcentagem de melhora do NPSI inicial e final ($p = 0,967$) (gráfico 11).

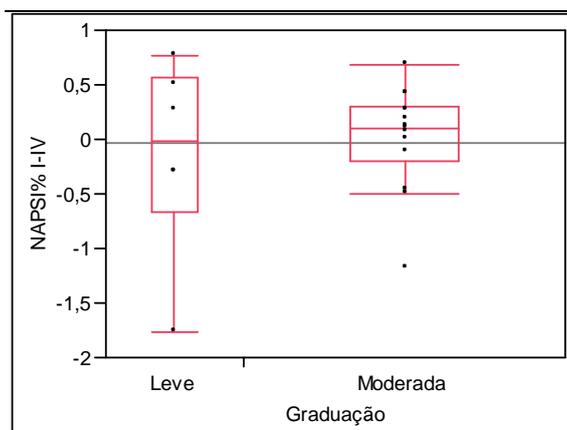


GRÁFICO 11 - COMPARAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DA PSORÍASE E A PORCENTAGEM DE MELHORA DO NPSI ENTRE A AVALIAÇÃO INICIAL E FINAL

5.7 CORRELAÇÃO PASI COM PDI.

Para avaliar se o PASI, que mede a intensidade clínica da psoríase, teria associação com a qualidade de vida, as medidas contínuas em 3 pontos foram comparadas por regressão linear simples, resultando em correlação fraca ($r=0,3497$, $F=31,19$, $p<0,0001$) (gráfico 12).

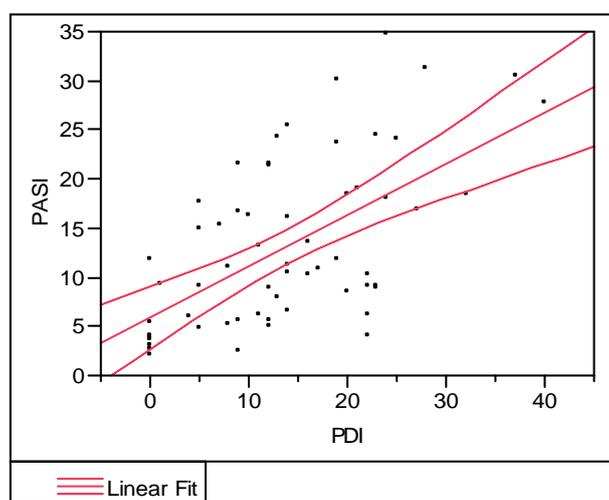


GRÁFICO 12 - CORRELAÇÃO DO PASI E PDI NAS TRÊS MENSURAÇÕES DURANTE O TRATAMENTO COM A ACITRETINA ATRAVÉS DA REGRESSÃO LINEAR SIMPLES

Para verificar se a porcentagem de melhora do PASI correspondeu à do PDI, utilizou-se a análise por regressão linear, que mostrou uma correlação moderada entre o percentual de melhora do PASI e PDI ($r=0,472$, $F=16,11$, $p=0,008$) (gráfico 13).

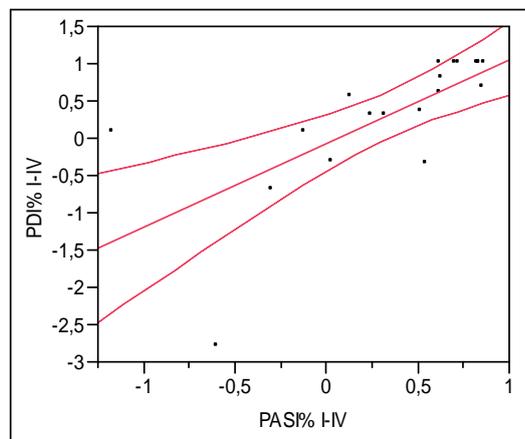


GRÁFICO 13 - CORRELAÇÃO DO PERCENTUAL DE MELHORA PASI E PDI ENTRE A PRIMEIRA E ÚLTIMA MENSURAÇÃO DURANTE O TRATAMENTO COM A ACITRETINA ATRAVÉS DA REGRESSÃO LINEAR SIMPLES

Para saber se os pacientes portadores de doença leve e moderada possuíam diferenças na qualidade de vida, comparou-se o PDI inicial de acordo com a classificação de gravidade da doença. Para isso, a amostra foi classificada entre os possuidores de doença leve (PASI inicial <10) e moderada (PASI inicial entre 11 e 50). A análise entre os grupos através do teste de Wilcoxon Rank Sum não demonstrou diferenças entre os dois grupos ($z=0,00$, $p=1,00$) conforme demonstrado no gráfico 14.

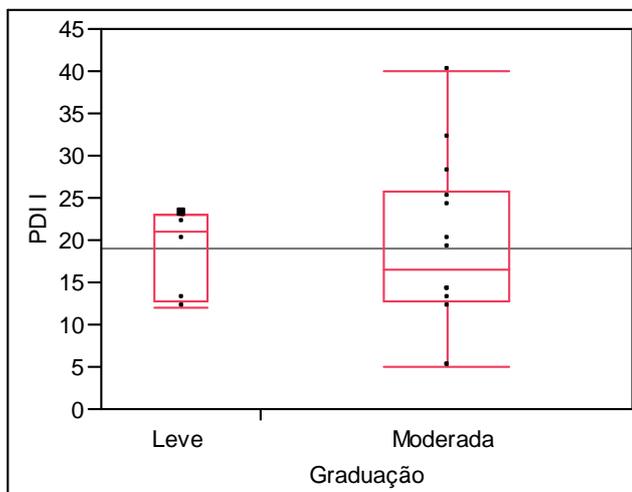


GRÁFICO 14 - COMPARAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DA PSORÍASE E A QUALIDADE DE VIDA NA AVALIAÇÃO INICIAL

Também não foram encontradas diferenças ($Z=-1,221$, $p=0,221$) entre a gravidade da psoríase e a porcentagem de melhora do PDI inicial e final (gráfico 15).

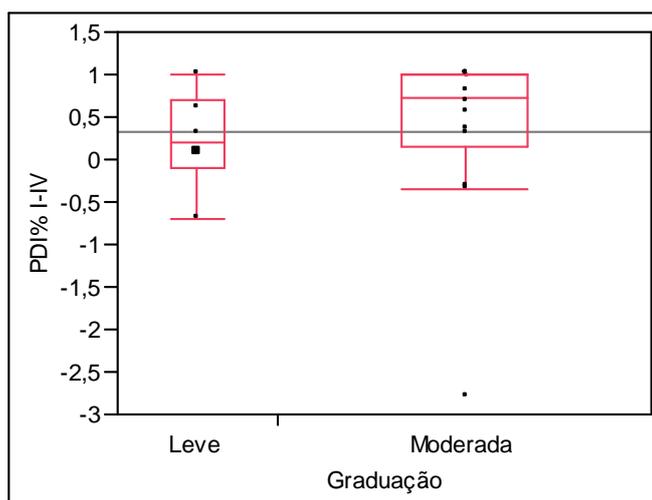


GRÁFICO 15 - COMPARAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DA PSORÍASE E A PORCENTAGEM DE MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA ENTRE A AVALIAÇÃO INICIAL E FINAL

Na análise do PDI, sete pacientes obtiveram 100% de melhora na última mensuração, enquanto que quatro pacientes apresentaram uma piora no escore. Estes últimos, ao se observar o PASI correspondente, verificou-se que dois tiveram piora das lesões da pele, um obteve melhora de apenas 2% e um melhora de 53,75%. Dos que apresentaram PDI final igual a zero, todos obtiveram o PASI50 (7/11) e quatro atingiram o PASI75 (4/5).

6 DISCUSSÃO

O tratamento e acompanhamento dos pacientes com psoríase tem sido objeto de muitas publicações na literatura. Com o maior conhecimento dos mecanismos que levam à doença, mais drogas são desenvolvidas para o arsenal terapêutico. A escolha da acitretina nesta pesquisa se deve ao fato de que, além de ter sua eficiência no tratamento da psoríase bem estabelecida, era um medicamento que está disponível na saúde pública como parte do arsenal terapêutico, sendo amplamente usado nos serviços referenciados de dermatologia. Apesar do seu uso há vários anos, seu mecanismo exato é desconhecido e, até o momento, não existem trabalhos mostrando a associação dos três parâmetros avaliados em relação a este medicamento.

6.1 ANÁLISE GERAL DA AMOSTRA

Por ser um serviço de referência, o ambulatório de dermatologia do Hospital de Clínicas tem grande experiência no manejo de muitos pacientes com psoríase moderada a grave. A grande maioria recebe tratamento sistêmico, sendo o metotrexate e a acitretina os mais utilizados.

O recrutamento dos pacientes se mostrou dificultado por várias razões. Primeiramente, muitos não concordaram em ficar sem o uso de medicamentos tópicos (não hidratantes) durante o estudo. Pelo fato das lesões de pele se apresentarem em locais visíveis, estes mantinham o uso de corticóides tópicos para o controle da doença. Além disso, houve dificuldades de inclusão de doentes fora da área metropolitana de Curitiba, pois estes não conseguiam o fornecimento do medicamento e também pela indisponibilidade de transporte das respectivas cidades aos retornos necessários para o acompanhamento. Outros, por sua vez, não conseguiram a liberação do medicamento em curto espaço de tempo e desistiram de

participar da pesquisa. Uma parcela de pacientes possuía fibrose hepática devido ao uso prolongado do metotrexate, única droga disponível até o advento da acitretina, o que contra-indicou o uso do medicamento. Pela teratogênese da acitretina, mulheres em idade fértil optaram por outra modalidade terapêutica.

Durante o estudo se fez necessária a exclusão de 10 pacientes, sendo que a metade dos pacientes não mais compareceu às consultas. Os 2 pacientes que não suportaram os efeitos colaterais da acitretina apresentaram uma piora das lesões da pele nos primeiros meses do tratamento.

A análise da população estudada traz dados condizentes com a literatura, indicando que a amostra é representativa dos pacientes com a doença. A idade do início da psoríase coincide com um dos picos de incidência (segunda década) que é relatado nas publicações sobre a doença (BARKER, 1991). Familiares acometidos pela doença, principalmente de primeiro grau, pode sugerir um caráter genético da psoríase. Segundo estudos, cerca de 30% dos indivíduos com psoríase vulgar possui um parente de primeiro grau afetado (DE JONG, 1997; GRIFFITHS; BARKER, 2007).

O prurido foi o sintoma mais comum no evento inicial, não sendo relatado somente por um paciente. A ocorrência do prurido pode ser observada em 70 a 90% dos pacientes (REICH; SZEPIETOWSKI, 2007). O sintoma é descrito como independente da idade, sexo, estado matrimonial, história de atopia, tabagismo, consumo de álcool, forma clínica ou duração da doença.

O início das lesões da pele se deu no inverno na maioria dos pacientes. Sabe-se que nesta época do ano geralmente se observa piora das lesões de pele (PARK; YOUN, 1998). Outro fator que pode explicar tal ocorrência seria a menor exposição da superfície corporal aos raios ultravioleta, o que proporcionaria um controle das lesões de pele nas áreas expostas. Também se deve considerar que no inverno as infecções estreptocócicas são mais freqüentes e este fato pode exacerbar as lesões crônicas pré-existentes.

A associação com o estresse emocional também foi um dado importante. Segundo Al'abadie et al (1994), os pacientes com psoríase costumam reportar tal fato quando comparado a pacientes com outras doenças de pele. Das principais

causas encontram-se: problemas familiares e dificuldades no trabalho e escola. O autor não encontrou relação entre a gravidade do estresse e o tempo de início ou exacerbações das lesões cutâneas. Ele também sugere que a psicoterapia seria de grande auxílio no manejo de tais pacientes (AL'ABADIE *et al.*, 1994).

Quanto aos tratamentos anteriores feitos pelos pacientes, chama a atenção o uso de corticoterapia sistêmica por treze pacientes para o controle das lesões da pele. Sabe-se que esta modalidade de terapêutica pode levar a um quadro de psoríase pustulosa ou de eritrodermia, ambas formas mais graves da doença, quando se faz a retirada da droga (ABEL, DICICCO *et al.*, 1986). Ressalta-se, portanto, a necessidade de divulgar mais sobre os aspectos clínicos da doença, seus agravantes e os tratamentos disponíveis tanto para a classe médica quanto para a sociedade de um modo geral.

Estudos epidemiológicos demonstram que, nos pacientes psoriásicos, distúrbios associados podem ocorrer mais frequentemente em relação à população normal. Das doenças descritas na literatura, nenhum paciente tinha histórico de doença de Crohn e doença cardiovascular, um paciente era portador de diabetes mellitus tipo 2. A síndrome metabólica tem sido apontada como importante fator de associação com psoríase (CHRISTOPHERS, 2007). Como os pacientes portadores de níveis elevados de colesterol não entravam nos critérios de inclusão, tal avaliação nesta amostra não pode ser feita.

6.2 ACITRETINA

A acitretina foi eleita a droga do estudo em questão nos pacientes com psoríase pelas seguintes razões: a) seu uso e eficácia estão bem estabelecidos para o tratamento da doença em questão (GOLLNICK; DUMMLER, 1997; LING, 1999; GEIGER, 2003); b) a acitretina é muito utilizada pelos serviços de referência no Brasil por estar disponível na lista de medicamentos de alto custo do Ministério da

Saúde, incluindo o local do estudo (Hospital de Clínicas de Curitiba); c) há poucos estudos que trazem um acompanhamento evolutivo dos pacientes com a droga, publicados na literatura, que mostrem as alterações sofridas em cada segmento e sinais clínicos do PASI (OLSEN *et al.*, 1989); d) falta de publicações incluindo a qualidade de vida na avaliação evolutiva da psoríase nos pacientes usando a acitretina; e) o NAPSI não foi utilizado, até o momento, para avaliar as alterações ungueais com o uso da acitretina. Pela ampla utilização dessa droga em nosso meio, mais estudos são necessários para compreender as mudanças que o tratamento pode ocasionar nas lesões de pele dos pacientes.

As doses utilizadas foram calculadas baseadas no peso do indivíduo como modo de padronização. A média inicial da droga foi de 28,5 mg/dia e a final foi de 33,25 mg/dia. Uma revisão feita por Ling (1999) mostrou que as doses ótimas da acitretina variam entre 25 e 50 mg/dia. O autor também recomenda que doses menores sejam iniciadas, com aumento progressivo a fim de minimizar os efeitos colaterais e toxicidade do medicamento. Dos pacientes do estudo, todos apresentaram como principal efeito colateral xerose e ressecamento de mucosas. Não ocorreram alterações estatisticamente significativas nos exames laboratoriais de controle.

6.3 PASI

A escolha do PASI como parâmetro de melhora foi devido o seu amplo uso e por permitir comparar os resultados obtidos com as publicações na literatura indexada. A avaliação do escore por dois dermatologistas independentes com posterior cálculo da média foi feita de modo a diminuir a variação entre observadores, uma das críticas a esse método de avaliação (CAMISA, 2004a). Pela dificuldade da sua aplicação nos pacientes eritrodérmicos e na psoríase pustulosa, estes foram excluídos do estudo.

Seis pacientes iniciaram o protocolo tendo uma doença considerada leve (PASI<10). Isso se deve ao fato de que tais indivíduos eram possuidores de psoríase grave no início do quadro, estando previamente em uso de outra modalidade de tratamento e foram incluídos após o período de *wash-out*. A não inclusão de pacientes com doença grave foi devido ao fato destes apresentarem a) doença articular associada, sendo indicado o uso de outra medicação sistêmica; ou b) foi indicado o uso do metotrexate para o controle das lesões de pele em um período mais curto de tempo.

No estudo, dois pacientes abandonaram o tratamento por piora das lesões da pele, recusando a manter o tratamento. Também dois (2/20) pacientes do estudo apresentaram piora do PASI (não estatisticamente significante) na segunda mensuração. De fato, algumas publicações mostram que os retinóides podem causar uma exacerbação inicial antes da melhora. Esta piora inicial é caracterizada como um aumento na área de superfície corporal acometida ou surgimento de novas lesões de pele (LING, 1999). Portanto, é recomendado que se oriente os pacientes sobre a possibilidade de piora das lesões previamente antes de se instituir a medicação.

Nenhum paciente obteve melhora do PASI por completo. É sabido que a acitretina no tratamento da psoríase tipo placa geralmente leva a melhora parcial das lesões (LEE; KOO, 2005). Geiger (2003) revisou dois estudos que utilizaram a acitretina como monoterapia para psoríase. No primeiro estudo, a taxa de resposta após 12 meses de tratamento foi de 66% no PASI50 e 34% no PASI75. A dose utilizada foi de 50mg/dia por 4 semanas seguida de ajuste na dose de acordo com a resposta terapêutica (MURRAY *et al.*, 1991). O segundo estudo, duplo-cego, comparou a acitretina com o etretinato. A dose utilizada da acitretina foi de 40mg/dia por 4 semanas seguida de alteração da dose dependendo da melhora clínica. Após 8 semanas, as taxas de resposta foram de 57% (PASI 50) e 24% (PASI75) com a acitretina e 80% (PASI50) e 52% (PASI75) para o etretinato (KRAGBALLE *et al.*, 1989). No presente estudo, doze pacientes (55%) atingiram o PASI 50 e cinco (25%) o PASI 75, porém as doses utilizadas foram menores que a dos trabalhos antecessores. Também se deve levar em consideração que pode ter havido

diferenças individuais na absorção do medicamento, o que pode influenciar na resposta terapêutica. Como foi usada uma dose padrão para todos, tal efeito pode não ter sido devidamente corrigido.

Não houve diferenças, em termos de resposta, quanto ao gênero e gravidade da doença inicial, demonstrando que o tratamento com a acitretina resultou em melhora da psoríase independentemente destes fatores.

A cabeça foi o segmento corporal com menor resposta ao tratamento. Gollnick (1997), em sua revisão sobre retinóides, refere que o tratamento com essa classe de droga parece afetar pouco o acometimento de couro cabeludo e completa remissão quase não ocorre neste segmento corporal. O autor recomenda que nestes casos seja instituído o tratamento combinado com tópicos. Porém, ao se analisar os componentes das lesões de pele, observou-se que houve diminuição significativa da infiltração (50%, $p=0,026$) e descamação (50%, $p=0,023$). A persistência do eritema e da área de superfície afetada não sofreram grandes alterações, explicando a falta de resposta à acitretina.

A melhora observada nos demais segmentos sugere que a resposta das lesões de pele ocorrem mais centrifugamente. Também se deve considerar que tais áreas são mais expostas, podendo sofrer a influência da radiação solar, o que contribuiria para o fato observado.

As modificações na pele durante o tratamento com a acitretina costumam ser lentas, onde as lesões ficam mais planas e gradualmente desaparecem (VAN DE KERKHOF; VERFAILLE, 2007). Um achado comum é a observação do clareamento central das placas psoriásicas, com diminuição da infiltração e persistência dos bordos eritemato-escamosos, lembrando clinicamente a tinea corporis (CAMISA, 2004b). A diminuição da infiltração ocorreu em todos os segmentos, seguido da descamação e eritema. De acordo com os resultados do estudo, a modificação maior parece ser no início do tratamento, tornando-se mais lenta a seguir. A diminuição da área acometida parece ser o último elemento das lesões de pele a ser modificado durante o tratamento com a acitretina. Estudos com microscopia óptica da epiderme antes e após o tratamento com retinóides demonstram que há uma resposta bifásica. Inicialmente há uma hiperplasia psoriasiforme com acantose,

hipergranulose e edema intra e extracelular. Após, a acantose se torna menos proeminente, com persistência da hipergranulose e o estrato córneo se torna menos espesso, explicando a diminuição da infiltração e descamação (ELIAS, 1986). A avaliação de biópsias feitas antes e depois do uso da acitretina também revelou que há diminuição da inflamação da epiderme e dos vasos sanguíneos tortuosos na derme papilar, o que explica a diminuição do eritema (WERNER *et al.*, 2008). Os achados deste estudo poderiam sugerir que a normalização da queratinização ocorreria antes da alteração vascular, esta última mantendo o eritema e a superfície de área afetada. Uma possível hipótese seria o fato da acitretina interferir em menor grau na angiogênese das lesões da pele ou através de um mecanismo indireto de ação.

6.4 NAPSÍ

O acometimento ungueal foi encontrado em todos os pacientes na avaliação inicial. Estima-se que 80 a 90% dos pacientes com psoríase terão acometimento ungueal em uma determinada época da doença (CASSELL; KAVANAUGH, 2006). Os achados mais comuns na avaliação inicial foram as depressões cupuliformes, onicolise e hiperkeratose ungueal, condizentes com dados da literatura (JIARAVUTHISAN, SASSEVILLE *et al.*, 2007).

Mesmo as alterações mais graves da unha na psoríase são reversíveis, não resultando em cicatrizes ou perda permanente. A utilização de medicamentos que normalizem a queratinização e a diferenciação das células epidérmicas teoricamente levariam à reversão das lesões ungueais assim como o fazem no tegumento. No entanto, isso não ocorre na prática clínica, pois os processos inflamatórios e reparatórios crônicos da própria doença podem causar alterações na matriz ou leito que não permitiriam que uma nova unha crescesse e aderisse normalmente ao leito, mantendo os defeitos estruturais localmente.

O uso da acitretina no tratamento das lesões ungueais é pouco relatada na literatura. Brazzelli e colegas publicaram um caso de melhora importante das lesões ungueais em um paciente portador de psoríase ungueal após 6 meses de tratamento com o medicamento (BRAZZELLI *et al.*, 2004). No entanto, outros autores sustentam que os retinóides são de pouca valia no tratamento da psoríase ungueal, exceto para os casos de unhas hiperkeratóticas e na psoríase pustular (TOSTI, BARAN *et al.*, 2003). A administração oral da acitretina ou etretinato pode piorar as unhas por causar como efeitos colaterais fragilidade ungueal com onicorrexe, onicosquiza, onicolise, onicomadese, granuloma piogênico e paroníquia crônica. Isso poderia justificar a piora nos dois primeiros meses de tratamento que ocorreu na maioria dos pacientes. A posterior melhora ocorrida no quarto mês poderia ser decorrente do efeito da acitretina. No entanto, tanto a matriz quanto a lâmina não sofreram uma melhora significativa ao final do tratamento. Uma análise após um período maior de tratamento poderia ser útil para avaliar se houve mudanças nas unhas. Mais estudos, portanto, serão necessários para se avaliar os efeitos da acitretina no tratamento das unhas.

Diversas causas poderiam ter contribuído para a persistência das lesões ungueais nos pacientes deste estudo, tais como: a) alterações ungueais ocasionadas pelo tratamento com a acitretina; b) o processo inflamatório crônico não permitiu que uma nova unha substituísse a alterada; c) a acitretina poderia não ter melhorado as alterações ungueais; d) o tempo de quatro meses de tratamento não tenha sido o suficiente para avaliar as alterações ungueais; e) o NAPSI não quantifica as lesões existentes, podendo não ter a sensibilidade de detectar pequenas alterações ou o surgimento de lesões que poderiam ser decorrentes do próprio tratamento.

6.5 PDI

O impacto que a doença causa nos doentes é revelado através de estudos mostrando a importância da valorização da qualidade de vida na psoríase. São

vários os questionários propostos para que se possa mensurar tal aspecto. A escolha do PDI se deu pelas seguintes razões: a) trata-se de uma derivação de um questionário mais genérico, o DQLI, amplamente utilizado na dermatologia; b) é dirigido para a doença em questão; c) publicações prévias mostram uma boa correlação do PASI com o PDI; d) possui tradução validada para o português; e) foi obtida autorização de seus autores para a utilização do mesmo no estudo em questão (anexo 2). A aplicação do mesmo foi feita de modo rápido e os pacientes demonstraram boa compreensão das perguntas, demonstrando sua fácil aplicabilidade nas consultas ambulatoriais de rotina.

A melhora global do PDI ao final do tratamento foi de 53,84% ($p=0,002$). Sete pacientes obtiveram um escore de zero, mesmo apresentando lesões cutâneas. Isso significa que a melhora da qualidade de vida ocorre com o controle da doença e não necessariamente o clareamento de todas as lesões de pele seria o suficiente para se considerar como sucesso terapêutico (AL-SUWAIDAN; FELDMAN, 2000). O PDI pode auxiliar o clínico na tomada de decisões, instituindo ou não medicamentos mais agressivos ou alterando as doses de determinadas drogas. Por exemplo, nos casos de psoríase grave, mesmo sem o controle total da psoríase, os pacientes já se sentem satisfeitos com o tratamento, uma vez que sua qualidade de vida melhorou e isso seria considerado um resultado satisfatório, não necessitando de grandes modificações no tratamento (FELDMAN *et al.*, 2005).

Alguns autores referem que a psoríase teria um maior impacto nas pacientes femininas, visto que as lesões de pele são consideradas inestéticas e socialmente estigmatizantes. Não houve diferenças na qualidade de vida na primeira avaliação, demonstrando que os homens são igualmente afetados pela doença. Ao se analisar a porcentagem de melhora do PDI, as duas populações também não diferiram quanto à qualidade de vida.

O PDI abrange 15 perguntas que englobam os seguintes aspectos: atividades diárias, trabalho/escola, relações pessoais, lazer e tratamento. Todos estes aspectos apresentaram respostas estatisticamente significativa ao final do período de 4 meses, indicando que a resolução das lesões cutâneas refletiram no comprometimento da qualidade de vida. Os quesitos referentes ao trabalho/escola,

relacionamentos pessoais e tratamento apresentaram melhora de 100% ao se comparar as medianas final e inicial. No que se refere às relações pessoais, houve uma recuperação da auto-estima e nas relações com os parceiros, além da retomada da convivência social. O tratamento pareceu não influir na qualidade de vida de acordo com o questionário, apresentando melhora de 100% em relação ao valor inicial. Porém, ao se considerar a pergunta referente (apêndice 2), observou-se que não há menção aos efeitos colaterais da medicação, o que poderia refletir de forma mais adequada a influência do tratamento na vida do indivíduo.

6.6 CORRELAÇÃO DO PASI COM O NAPSI

O grau de acometimento das unhas independeu da gravidade da psoríase no presente estudo, sendo estas não relacionadas com a presença de lesões extensas da pele. A fraca correlação do PASI com o NAPSI ($r=0,117$, $F=7,69$, $p=0,0074$), demonstra que as lesões ungueais comportam-se de modo distinto das manifestações em pele. Daí a necessidade de um instrumento específico para avaliar objetivamente as lesões da unha. Embora não seja um método ideal, pois não distingue cada achado e não quantifica o número de lesões, o NAPSI se mostrou um bom método para se tentar padronizar a avaliação objetiva das unhas.

Não há perguntas referentes às alterações ungueais no PDI, impossibilitando correlacionar o NAPSI. Sabe-se que o acometimento ungueal traz constrangimento para os pacientes. Mas não há na literatura, dados que quantifiquem tal fato. A psoríase ungueal continua, portanto, sendo um desafio no tratamento na prática clínica.

6.7 CORRELAÇÃO DO PASI COM O PDI

Estudos examinando a correlação da qualidade de vida com o PASI demonstraram que há pouca consistência (HEYDENDAEL *et al.*, 2004). Porém nota-se que a melhora no PASI parece se correlacionar com a mesma resposta na qualidade de vida em estudos controlados por placebo (GORDON, 2005). Finlay reporta uma boa correlação do PDI com o PASI em várias publicações (FINLAY, KHAN *et al.*, 1990; FINLAY; COLES, 1995; FINLAY, 1997). Neste estudo, a correlação do PASI e PDI foi fraca ($r=0,3497$, $F=31,19$, $p<0,0001$). Sugere que para alguns pacientes não há correlação entre as lesões físicas com o comprometimento da qualidade de vida (KIRBY *et al.*, 2001). Um estudo realizado com pacientes da Espanha e Portugal também revelou uma baixa correlação entre o PASI e o PDI. Segundo o autor, algumas perguntas não refletiriam o real impacto na qualidade de vida nos pacientes estudados (FERRANDIZ FORASTER *et al.*, 2007).

No entanto, observou-se que os 7 pacientes (35%) que obtiveram 100% de melhora do PDI também obtiveram uma boa resposta das lesões de pele ao final do estudo, sendo que todos atingiram o PASI 50 e 4 o PASI75. Embora a correlação entre a porcentagem de melhora do PASI com o PDI não foi significativa ($r=0,472$, $F=16,11$, $p=0,008$), nestes casos, o controle da psoríase trouxe um resultado correspondente na qualidade de vida.

Quatro pacientes apresentaram piora do PDI, um deles com uma melhora do PASI. Segundo alguns autores, há um pequeno grupo de pacientes com um padrão de comportamento de incapacidade crônica; persistindo com os estigmas da doença mesmo com a melhora das lesões da pele (MCKENNA; STERN, 1996; GUPTA *et al.*, 1999). Estes indivíduos em especial devem ser identificados para que sejam submetidos a uma supervisão mais intensa e suporte psicológico adequado. Isso demonstra que há vários fatores, além das lesões de pele, a serem levados em conta ao se avaliar a gravidade da doença.

Os pacientes portadores de doença leve e moderada não mostraram diferenças estatisticamente significantes no que se refere à qualidade de vida

avaliada pelo PDI ($p=1,00$) e também na resposta ao tratamento ($p=0,221$). Foi concluído que cada paciente sofre e lida com as dificuldades trazidas pela doença de um modo particular e que cada caso deve ser avaliado de modo individualizado.

7 SUGESTÕES PARA NOVOS ESTUDOS

A associação de parâmetros objetivos e subjetivos de avaliação da gravidade da psoríase poderá ser de grande auxílio na prática clínica. São de rápida e fácil aplicabilidade e podem influenciar não somente nas decisões terapêuticas, mas também na melhora da relação médico-paciente.

Estudos utilizando outras medicações e tratamentos sistêmicos podem traçar as modificações nas lesões da pele e podem contribuir para um maior entendimento do mecanismo de ação desempenhados por estes tratamentos.

Aumentar o número de pacientes estudados também permitirá ampliar tais conhecimentos, utilizando diferentes centros de referência para traçar um perfil do paciente portador de psoríase no Brasil.

Os achados de qualidade de vida podem ser utilizados não somente na área médica, mas também pelos profissionais que também prestam atendimento multidisciplinar deste grupo de pessoas.

Também o estudo das unhas pode ser modificado para um tempo maior de acompanhamento, o que poderia definir se a longo prazo as alterações ungueais sofreriam ou não interferência do tratamento com a acitretina.

A associação de medidas objetivas e subjetivas podem ser aplicadas em outras doenças tais como: dermatite atópica, acne, alopecia areata, melasma, pênfigos e cânceres de pele. Muitos já possuem questionários específicos que permitirão futuras conclusões.

8 CONCLUSÕES

Ao final do estudo em questão, várias conclusões foram formuladas. Primeiramente observou-se que a melhora obtida no PASI com o uso da acitretina foi semelhante ao descrito na literatura, não havendo melhora total das lesões de pele quando usado em monoterapia. Os membros superiores sofreram a melhora significativa quando comparada aos outros segmentos corporais. O segmento da cabeça apresentou pouca resposta com o uso da acitretina ao final do período de quatro meses.

A melhora das lesões de pele ocorreu nos primeiros dois meses do início da medicação. A infiltração e descamação sofreram melhora em todas as mensurações. O acometimento da área de superfície corporal, por sua vez, foi o último elemento a ser modificado durante o tratamento.

Não houve melhora das lesões ungueais durante o uso da acitretina através do cálculo do NAPSI. Foi observada uma piora inicial das lesões das unhas que pode ser decorrente da ação da acitretina. As alterações de lâmina ungueal correspondem mais significativamente com o NAPSI que as de matriz.

A melhora da qualidade de vida, avaliado pelo PDI foi observada ao final do tratamento com a acitretina. Embora a correlação com o PASI tenha sido baixa, os dois parâmetros apresentaram boa resposta com o tratamento. Os quesitos referentes ao trabalho/escola, relacionamentos pessoais e tratamento sofreram maior impacto durante o tratamento através da avaliação do PDI neste estudo.

A correlação entre PASI e PDI foi fraca. Isso sugere que, para alguns pacientes, não há correlação entre as lesões físicas com o comprometimento da qualidade de vida. Os pacientes com melhora de 100% do PDI obtiveram melhoras importantes nas lesões de pele, o que reforça a afirmação anterior.

Há um grupo de pacientes que continuam a apresentar um baixo escore da qualidade de vida mesmo com a melhora das lesões de pele. Tal grupo merece um suporte psicológico e uma supervisão médica mais intensa. A utilização do PDI foi de auxílio na detecção deste tipo em especial de paciente.

Não houve diferenças no PDI e NAPSI com o gênero e a gravidade da psoríase. Cada caso deve ser individualizado e tratado de acordo com a associação dos parâmetros de gravidade da doença.

Pode-se ressaltar, portanto, que a associação do PASI, PDI e NAPSI pode servir de grande auxílio na prática clínica tanto para o acompanhamento evolutivo, quanto para a tomada de decisões terapêuticas.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEL, E. A. *et al.* Drugs in exacerbation of psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v.15, n.5 Pt 1, Nov, p.1007-22. 1986.

AL'ABADIE, M. S. *et al.* The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. **Br J Dermatol**, v.130, n.2, Feb, p.199-203. 1994.

AL-SUWAIDAN, S. N.; S. R. FELDMAN. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. **J Am Acad Dermatol**, v.42, n.5 Pt 1, May, p.796-802. 2000.

ALBANESI, C. *et al.* Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. **Clin Dermatol**, v.25, n.6, Nov-Dec, p.581-8. 2007.

ASHCROFT, D. M. *et al.* Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. **Brit J Dermatol**, v.141, p.185-191. 1999.

BARAN, R. L. A nail psoriasis severity index. **Br J Dermatol**, v.150, n.3, Mar, p.568-9. 2004.

BARKER, J. N. The pathophysiology of psoriasis. **Lancet**, v.338, n.8761, Jul 27, p.227-30. 1991.

BERBIS, P. [Acitretine]. **Ann Dermatol Venereol**, v.128, n.6-7, Jun-Jul, p.737-45. 2001.

BLAUVELT, A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. **J Invest Dermatol**, v.128, n.5, May, p.1064-7. 2008.

BOUVY, M. L. *et al.* Acitretin (Neotigason). A review of pharmacokinetics and teratogenicity and hypothesis on metabolic pathways. **Pharm Weekbl Sci**, v.14, n.2, Apr 24, p.33-7. 1992.

BOWCOCK, A. M.; J. G. KRUEGER. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. **Nat Rev Immunol**, v.5, n.9, Sep, p.699-711. 2005.

BRAZZELLI, V. *et al.* An impressive therapeutic result of nail psoriasis to acitretin. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v.18, n.2, Mar, p.229-30. 2004.

CALLEN, J. P. *et al.* AAD consensus statement on psoriasis therapies. **J Am Acad Dermatol**, v.49, n.5, Nov, p.897-9. 2003.

CAMISA, C. Evaluation of psoriasis symptoms and disability. In: C. Camisa (Ed.). **Handbook of Psoriasis**. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2004a. Evaluation of psoriasis symptoms and disability, p.88-103

_____. Retinoids. In: C. Camisa (Ed.). **Handbook of psoriasis**. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd, 2004b. Retinoids, p.215-237

CAMP, R. D.; M. A. VEKONY. Antigen receptor beta chain variable region usage by CD4+ and CD8+ T cells in psoriasis. **J Invest Dermatol**, v.110, n.6, Jun, p.987-8. 1998.

CAMPBELL, J. L., JR.; K. A. ZUG. Long-term low-dose cyclosporine therapy for psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v.37, n.4, Oct, p.671-2. 1997.

CARLIN, C. S. *et al.* A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v.50, p.859-866. 2004.

CASSELL, S.; A. F. KAVANAUGH. Therapies for psoriatic nail disease. A systematic review. **J Rheumatol**, v.33, n.7, Jul, p.1452-6. 2006.

CHRISTOPHERS, E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. **Clin Exp Dermatol**, v.26, n.4, Jun, p.314-20. 2001.

_____. Comorbidities in psoriasis. **Clin Dermatol**, v.25, n.6, Nov-Dec, p.529-34. 2007.

Consenso Brasileiro de Psoríase e guias de tratamento. 2006.

DE BERKER, D. Management of nail psoriasis. **Clin Exp Dermatol**, v.25, n.5, Jul, p.357-62. 2000.

DE JONG, E. M. The course of psoriasis. **Clin Dermatol**, v.15, n.5, Sep-Oct, p.687-92. 1997.

ELDER, J. T. *et al.* The genetics of psoriasis. **Arch Dermatol**, v.130, n.2, Feb, p.216-24. 1994.

ELIAS, P. M. Epidermal effects of retinoids: supramolecular observations and clinical implications. **J Am Acad Dermatol**, v.15, n.4 Pt 2, Oct, p.797-809. 1986.

FELDMAN, S. R. *et al.* Systemic therapy does not usually clear psoriasis, but treatment success does not require clearing. **J Am Acad Dermatol**, v.52, n.1, Jan, p.140-1. 2005.

FELDMAN, S. R.; S. R. RAPP. Quality of life. In: E. M. Ruderman (Ed.). **Psoriasis and Psoriatic Arthritis: an integrated approach**. New York: Editora Springer, 2006. Quality of life, p.109-117

FERRANDIZ FORASTER, C. *et al.* [Impact of psoriasis on health-related quality of life]. **Med Clin (Barc)**, v.128, n.9, Mar 10, p.325-9. 2007.

FINLAY, A. Y. The outcomes movement and new measures of psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v.36, n.3 Pt 1, Mar, p.502-3. 1997.

_____. **PDI traduzido para o Português** 2006. Atualizada em: 01 jun. 2006. Disponível em <http://www.dermatology.org.uk/portal/quality/downloads/pdiportuguesebraz.doc> Acesso em: 01 jul. 2008.

FINLAY, A. Y.; E. C. COLES. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. **Brit J Dermatol**, v.132, n.236-244. 1995.

FINLAY, A. Y.; S. E. KELLY. Psoriasis--an index of disability. **Clin Exp Dermatol**, v.12, n.1, Jan, p.8-11. 1987.

FINLAY, A. Y.; G. K. KHAN. Dermatology life quality index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. **Clin Exp Dermatol**, v.19, p.210-216. 1994.

FINLAY, A. Y. *et al.* Validation of Sickness Impact Profile and Psoriasis Disability Index in Psoriasis. **Br J Dermatol**, v.123, n.6, Dec, p.751-6. 1990.

FORTUNE, D. G. *et al.* Patients' strategies for coping with psoriasis. **Clin Exp Dermatol**, v.27, n.3, May, p.177-84. 2002.

FRIED, R. G. *et al.* Trivial or terrible? The psychosocial impact of psoriasis. **Int J Dermatol**, v.34, p.101-105. 1995.

FRY, L. **An Atlas of Psoriasis**. Florida. 2005. 1-3 p.

GALADARI, I. *et al.* Psoriasis: a fresh look. **Clin Dermatol**, v.23, n.5, Sep-Oct, p.491-502. 2005.

GASPARI, A. A. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v.54, n.3 Suppl 2, Mar, p.S67-80. 2006.

GEIGER, J. M. Efficacy of acitretin in severe psoriasis. **Skin Therapy Lett**, v.8, n.4, Apr-May, p.1-3, 7. 2003.

GHORESCHI, K. *et al.* Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. **Clin Dermatol**, v.25, n.6, Nov-Dec, p.574-80. 2007.

GOLLNICK, H. P.; U. DUMMLER. Retinoids. **Clin Dermatol**, v.15, n.5, Sep-Oct, p.799-810. 1997.

GORDON, K. B. Clinical Outcome Measurements. In: E. M. Ruderman (Ed.). **Psoriasis and Psoriatic Arthritis: an integrated approach**. New York: Editora Springer, 2005. Clinical Outcome Measurements, p.125-128

GORDON, K. B.; E. M. RUDERMAN. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: an interdisciplinary approach. **J Am Acad Dermatol**, v.54, n.3 Suppl 2, Mar, p.S85-91. 2006.

GRIFFITHS, C. E.; J. N. BARKER. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. **Lancet**, v.370, n.9583, Jul 21, p.263-71. 2007.

GUILHOU, J. J.; J. P. MOLES. New hypotheses in the genetics of psoriasis and other 'complex' diseases. **Dermatology**, v.216, n.2, p.87-92. 2008.

GUPTA, G. *et al.* The efficacy of narrowband ultraviolet B phototherapy in psoriasis using objective and subjective outcome measures. **Br J Dermatol**, v.140, n.5, May, p.887-90. 1999.

GUTTMAN-YASSKY, E.; J. G. KRUEGER. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. **Br J Dermatol**, v.157, n.6, Dec, p.1103-15. 2007.

HEYDENDAEL, V. M. *et al.* The burden of psoriasis is not determined by disease severity only. **J Invest Dermatol Symp Proc**, v.9, n.2, Mar, p.131-5. 2004.

JACOBSON, C. C.; A. B. KIMBALL. Rethinking the psoriasis area and severity index: the impact of area should be increased. **Brit J Dermatol**, v.??, p.1-7. 2004.

JARAVUTHISAN, M. M. *et al.* Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. **J Am Acad Dermatol**, v.57, p.1-27. 2007.

KIMBALL, A. B. *et al.* The psychosocial burden of psoriasis. **Am J Clin Dermatol**, v.6, n.6, p.383-92. 2005.

KIRBY, B. *et al.* Physical and psychologic measures are necessary to assess overall psoriasis severity. **J Am Acad Dermatol**, v.45, n.1, Jul, p.72-6. 2001.

KORVER, J. E. *et al.* Therapeutic effects of a 12-week course of alefacept on nail psoriasis. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v.20, n.10, Nov, p.1252-5. 2006.

KOSTOVIC, K.; A. PASIC. Phototherapy of psoriasis: review and update. **Acta Dermatovenerol Croat**, v.12, n.1, p.42-50. 2004.

KRAGBALLE, K. *et al.* A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. **Acta Derm Venereol**, v.69, n.1, p.35-40. 1989.

KRUEGER, G.; C. N. ELLIS. Psoriasis--recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. **J Am Acad Dermatol**, v.53, n.1 Suppl 1, Jul, p.S94-100. 2005.

KRUEGER, G. *et al.* The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. **Arch Dermatol**, v.137, n.3, Mar, p.280-4. 2001.

LANGLEY, R. G.; C. N. ELLIS. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. **J Am Acad Dermatol**, v.51, n.4, Oct, p.563-9. 2004.

LEBWOHL, M. Psoriasis. **Lancet**, v.361, n.9364, Apr 5, p.1197-204. 2003.

LEE, C. S.; J. KOO. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. **Expert Opin Pharmacother**, v.6, n.10, Aug, p.1725-34. 2005.

LEHMAN, A. *et al.* **JMP for Basic Univariate and Multivariate Statistics**. North Carolina: SAS Institute. 2005. 110-122 p.

LIMA, J. H. Imunodermatologia clínica da psoríase. In: S. Farma (Ed.). **Tópicos em Imunodermatologia Clínica**. São Paulo, 2004. Imunodermatologia clínica da psoríase., p.65

LING, M. R. Acitretin: optimal dosing strategies. **J Am Acad Dermatol**, v.41, n.3 Pt 2, Sep, p.S13-7. 1999.

LOWES, M. A. *et al.* Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. **J Invest Dermatol**, v.128, n.5, May, p.1207-11. 2008.

MARTINS, G. A. *et al.* Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes com psoríase. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.79, n.5, p.521-535. 2004.

MAZZOTTI, E. *et al.* Psychometric properties of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in 900 Italian patients with psoriasis. **Acta Derm Venereol**, v.85, n.5, p.409-13. 2005.

_____. Sensitivity of the Dermatology Life Quality Index to clinical change in patients with psoriasis. **Br J Dermatol**, v.149, n.2, Aug, p.318-22. 2003.

MCKENNA, K. E.; R. S. STERN. The outcomes movement and new measures of the severity of psoriasis. **JAAD**, v.34, p.534-538. 1996.

MEASE, P. J.; M. A. MENTER. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatological perspective. **J Am Acad Dermatol**, v.54, n.4, Apr, p.685-704. 2006.

MENTER, A. *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. **J Am Acad Dermatol**, v.58, n.5, May, p.826-50. 2008.

MUELLER, W.; B. HERRMANN. Cyclosporin A for psoriasis. **N Engl J Med**, v.301, n.10, Sep 6, p.555. 1979.

MURRAY, H. E. *et al.* A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. **J Am Acad Dermatol**, v.24, n.4, Apr, p.598-602. 1991.

MYERS, W. *et al.* Common clinical features and disease mechanisms of psoriasis and psoriatic arthritis. **Curr Rheumatol Rep**, v.6, n.4, Aug, p.306-13. 2004.

NICKOLOFF, B. J.; F. O. NESTLE. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. **J Clin Invest**, v.113, n.12, Jun, p.1664-75. 2004.

OLSEN, E. A. *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of acitretin for the treatment of psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v.21, n.4 Pt 1, Oct, p.681-6. 1989.

PARK, B. S.; J. I. YOUN. Factors influencing psoriasis: an analysis based upon the extent of involvement and clinical type. **J Dermatol**, v.25, n.2, Feb, p.97-102. 1998.

PARRISH, C. A. *et al.* Modification of the nail psoriasis severity index. **J Am Acad Dermatol**, v.53, n.4, Oct, p.745-6; author reply 746-7. 2005.

PILKINGTON, T.; R. N. BROGDEN. Acitretin. A review of its pharmacology and therapeutic use. **Drugs**, v.43, n.4, Apr, p.597-627. 1992.

REICH, A.; J. C. SZEPIETOWSKI. Mediators of pruritus in psoriasis. **Mediators Inflamm**, v.2007, p.64727. 2007.

REICH, K. *et al.* Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. **Lancet**, v.366, n.9494, Oct 15-21, p.1367-74. 2005.

RICH, P.; R. K. SCHER. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. **JAAD**, v.49, p.206-212. 2003.

SCHMITT, J.; G. WOZEL. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. **Dermatology**, v.210, n.3, p.194-9. 2005.

SCHON, M. P.; W. H. BOEHNCKE. Psoriasis. **N Engl J Med**, v.352, n.18, May 5, p.1899-912. 2005.

SHIKIAR, R. *et al.* Validity and reliability of patient reported outcomes used in Psoriasis: results from two randomized clinical trials. **Health Qual Life Outcomes**, v.1, n.1, Oct 8, p.53. 2003.

SOBELL, J. M.; S. J. HALLAS. Systemic therapies for psoriasis: understanding current and newly emerging therapies. **Semin Cutan Med Surg**, v.22, n.3, Sep, p.187-95. 2003.

TOSTI, A. *et al.* Treatment of common nail disorders. In: (Ed.). **A text atlas of nail disorders: Techniques in investigation and diagnosis**. London: Taylor & Francis, 2003. Treatment of common nail disorders, p.319-320

VAN DE KERKHOF, P.; C. J. VERFAILLE. Retinoids and Retinoic Acid Metabolism Blocking Agents in Psoriasis. In: (Ed.). **Retinoids and carotenoids in dermatology**. New York: Informa Healthcare, 2007. Retinoids and Retinoic Acid Metabolism Blocking Agents in Psoriasis, p.125-153. (Basic and Clinical Dermatology)

WERNER, B. *et al.* Comparative study of histopathological and immunohistochemical findings in skin biopsies from patients with psoriasis before and after treatment with acitretin. **J Cutan Pathol**, v.35, n.3, Mar, p.302-10. 2008.

WOO, W. K.; K. E. MCKENNA. Combination TL01 ultraviolet B phototherapy and topical calcipotriol for psoriasis: a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. **Br J Dermatol**, v.149, n.1, Jul, p.146-50. 2003.

ANEXO 1: Aprovação Comitê de Ética e Pesquisa

ANEXO 2: Autorização para o uso do questionário PDI

From: "Joy Hayes" hayesj@Cardiff.ac.uk

Tuesday, June 12, 2007 4:41 AM

Dear Maira

Thank you for your email. We are happy to give you formal permission to use the PDI questionnaire. However, the DLQI (Dermatology Life Quality Index) is the actual validated standard which is used worldwide and we would recommend that you consider using this questionnaire for your study. Please refer to our website www.dermatology.org.uk (click on Quality of Life). This lists a great deal of information including translations and references describing its use. Please ensure that all reproductions of the questionnaire contains the copyright statement - see website.

I am assuming that your study is not funded by a pharmaceutical company in which case there will be no charge for the use of the index on this occasion. Please clarify this for me.

I look forward to hearing from you.

With kind regards

Joy

Joy Hayes
Dermatology Admin.Manager
Cardiff University
School of Medicine
Welsh Institute of Dermatology
Heath Park
Cardiff CF14 4XN
Tel: +44 (0)29 2074 2884

ANEXO 3: Questionário do Índice de Incapacidade Causada pela Psoríase

ÍNDICE DE INCAPACIDADE CAUSADA PELA PSORÍASE

Obrigado por sua ajuda ao responder este questionário.

Por favor marque com um "X" a melhor resposta para cada pergunta

Todas as perguntas referem-se as ÚLTIMAS 4 SEMANAS

ATIVIDADES DIÁRIAS:

1. Quanto a sua psoríase interferiu na realização de suas atividades dentro e fora de casa?

MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

2. Com que freqüência você vestiu diferentes tipos ou cores de roupas por causa da sua psoríase?

MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

3. Você teve que trocar de roupas ou lavá-las mais freqüentemente do que faria?

MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

4. Quanto a sua psoríase foi para você um problema no cabelereiro ou barbeiro?

MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

5. A sua psoríase fez com que tomasse mais banhos do que de costume?

MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

ESCOLA OU TRABALHO (se aplicável):

6. Quanto a sua psoríase fez você perder dias de trabalho ou de aula nas últimas quatro semanas?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

7. Quanto a sua psoríase o(a) impediu de realizar alguma atividade no trabalho ou na escola nas últimas quatro semanas?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

8. Sua carreira foi afetada pela sua psoríase? (exemplos: promoção recusada, perda de emprego, solicitado(a) mudar de emprego).

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

1 SE VOCÊ NÃO ESTÁ NA ESCOLA OU NÃO TRABALHA: PERGUNTAS ALTERNATIVAS

6. Quanto a sua psoríase fez com que deixasse de realizar suas atividades diárias normais nas últimas quatro semanas?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

7. Quanto a sua psoríase mudou seu jeito de fazer as atividades de vida diária nas últimas quatro semanas?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

8. Sua carreira foi afetada pela sua psoríase? (exemplos: promoção recusada, perda de emprego, solicitado(a) a mudar de emprego).

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

RELACIONAMENTOS PESSOAIS:

9. Quanto a sua psoríase lhe causou dificuldades sexuais nas últimas quatro semanas?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

10. Quanto a sua psoríase lhe causou algum problema com seu (sua) parceiro(a), amigos mais próximos ou parentes?

- Muitíssimo Muito Um pouco Nada

LAZER:

11. Quanto a sua psoríase impediu você de sair socialmente ou de realizar qualquer outra atividade?

- Muitíssimo Muito Um pouco Nada

12. Quanto a sua psoríase dificulta a prática de algum esporte?

- Muitíssimo Muito Um pouco Nada

13. Quanto você não conseguiu usar, foi criticado ou impedido de usar banheiros públicos ou vestiários por causa de sua psoríase?

- Muitíssimo Muito Um pouco Nada

14. Quanto a sua psoríase fez com que fumasse ou bebesse (bebidas alcoólicas) mais do que de costume?

- Muitíssimo Muito Um pouco Nada

TRATAMENTO:

15. Até que ponto a sua psoríase ou o seu tratamento fez com que sua casa ficasse desorganizada ou bagunçada?

- Muitíssimo Muito Um pouco Nada

Por favor cheque se você respondeu todas as questões.

Obrigada por sua ajuda.

APÊNDICE 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO – PESQUISA DA PSORÍASE

- a) Você tem **PSORÍASE** e está sendo convidado a participar do ambulatório de pesquisa em psoríase da Dermatologia do HC-UFPR. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância. O objetivo desta pesquisa é compreender melhor a sua doença e o processo que leva ela a aparecer.
- b) Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer exames de sangue e biópsias de pele. O procedimento da biópsia consiste na retirada de pequenos fragmentos da pele para um estudo mais aprofundado.
- c) Após a coleta dos exames de sangue e de pele será iniciado o tratamento com a Acitretina (derivado da Vitamina A, que já é usado para o tratamento da psoríase há muito tempo).
- d) As mulheres em uso desta medicação não poderão engravidar durante o tratamento e por 3 anos após a parada desta medicação.
- e) Para participar da pesquisa, você deverá comparecer no Hospital de Clínicas para as consultas médicas de acompanhamento, exames de laboratório por pelo menos 4 meses. As suas consultas serão realizadas às terças-feiras à tarde, e agendadas pela equipe de estudo.
- f) As Dras. Sandra Moritz, Fabiane Brenner, Betina Werner, Maira Mukai, Isabela Poffo e o Dr. Hermenio Lima Filho serão responsáveis pelo seu atendimento conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.
- g) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes, durante e depois do estudo.
- h) A sua participação neste estudo é **VOLUNTÁRIA**. Você tem a liberdade de se recusar a participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que

está assegurado dentro do Serviço de Dermatologia do Hospital, em outros ambulatorios.

i) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade não seja divulgada. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

j) Serão necessárias fotos das suas lesões de pele que poderão ser utilizadas para publicação posterior do estudo em revista médica científica, sem a sua identificação pessoal.

l) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (consultas, exames e procedimentos) não são de sua responsabilidade.

m) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio Hospital de Clínicas.

n) Previamente, você deverá suspender qualquer forma de tratamento por 2 semanas (cremes, pomadas ou loções de aplicação local) e também as medicações de uso pela boca (via oral) por 4 semanas.

Em resumo, você estará participando de atendimentos clínicos em um ambulatório de pesquisa para o qual serão realizados exames de sangue e biópsias (fragmentos da pele que serão examinados); você será voluntário(a), não terá qualquer custo ou remuneração e a sua identidade será mantida em sigilo para qualquer outros indivíduos de fora da equipe médica.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. Eu entendi que serão necessários exames complementares e coleta de amostras da pele. O medicamento que vou utilizar não é novo, e tem uma boa resposta em pacientes com psoríase. Deverei vir às consultas com tempo disponível

e seguir todas as orientações dos médicos. Deverei suspender todos os tratamentos por 2 semanas antes de iniciar a pesquisa. Compreendi que se decidir sair do estudo vou continuar sendo atendido na Dermatologia do Hospital de Clínicas. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo. Em caso de dúvidas ou intercorrências, poderei entrar em contato com a equipe responsável através dos telefones 3360-1800 (SAM-4) ou Dra Maira Mukai 9911-0516.

Assinatura do paciente
ou responsável legal

Assinatura do pesquisador

Curitiba, ____/____/____

APÊNDICE 2: Instrumento de coleta dos dados

**AMBULATÓRIO DE PESQUISA DA DERMATOLOGIA - SAM 4
PSORÍASE**

Este prontuário refere-se aos projetos de pesquisa da
DERMATOLOGIA.

Em caso de extravio, favor devolvê-lo ao SAM-4.

CONSULTA INICIAL – Data ___/___/___.

Código do paciente: _____

Nome: _____ Prontuário: _____

CPF: _____ RG: _____

Profissão: _____ Data de Nascimento: ___/___/___

Idade: _____ Sexo: F M

Estado civil: casado solteiro união estável viúvo divorciado

Fototipo: I II III IV V

Naturalidade: _____

Endereço: _____ Cidade: _____

_____ Telefone: _____ (contato
com _____) Celular: _____

CONSENTIMENTO INFORMADO ASSINADO – 1 via anexada e 1 via para o paciente

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE PSORÍASE

MULHERES: PEDIDO DE CONSULTA À REPRODUÇÃO HUMANA (especificar: paciente incluída em protocolo de pesquisa em uso de acitretina – derivado retinóide – para psoríase, solicitamos orientação de dois métodos anticoncepcionais seguros; orientado inicialmente)

Avaliação basal dos exames de sangue – sem contra-indicações à Acitretina em ___/___/___

() APTO PARA PARTICIPAR DA PESQUISA

PESO: _____ kg

Dose inicial da acitretina (aproximadamente 0,3mg/kg de peso): _____

AVISAR QUE O PACIENTE NÃO DEVERÁ USAR OUTROS MEDICAMENTOS TÓPICOS OU SISTÊMICOS DURANTE O PROTOCOLO SEM AVISAR O PESQUISADOR ANTES

ENTREVISTA - HISTÓRIA CLÍNICA

Idade no primeiro episódio [__ __] anos/meses

Início deste surto atual: [__ __] semanas/meses/anos **OU** [__] Sempre com lesões

Lesões foram precedidas (até 6 meses) por:

(pedir para o paciente descrever o período em que iniciaram as lesões e depois questionar sobre os dados abaixo)

- Febre
- Vacinação
- Gripe
- Gravidez
- Traumatismo local
- Cirurgia – Qual? _____
- Dores de cabeça
- Dores musculares
- Dores articulares
- Estação do ano: [__] Verão [__] Inverno [__] Primavera [__] Outono
- Estresse emocional – Qual? _____
- Infecção – Qual? _____
- Problema dentário – Qual? _____
- Alergia: [__] Asma [__] Urticária [__] Eczema [__] Rinite [__] Prurido
- Mudanças de [__] domicílio [__] emprego [__] profissão
- Uso de medicação – Qual? _____
- Outra doença – Qual? _____
- Outros _____

Localização inicial: [__] cabeça [__] tronco [__] pernas [__] braços [__] unhas

Sinais e sintomas – últimas 4 semanas

- Prurido
- Alteração de sensibilidade
- Ardência
- Fissura/rachadura
- Vermelhidão
- Descamação
- Dor articular
- Queda de cabelo/pêlos
- Alterações nas unhas
- Lesões genitais e perianais

Medicamentos em uso (inclua vitaminas e homeopáticos)

Nome do remédio	Dosagem	Início	Parada para a pesquisa

Tratamentos anteriores:	Há quanto tempo parou?
<input type="checkbox"/> Coaltar (pomada verde)	<input type="checkbox"/> dias/semanas/meses/anos
<input type="checkbox"/> Corticóide tópico	<input type="checkbox"/> dias/semanas/meses/anos
<input type="checkbox"/> Antralina	<input type="checkbox"/> dias/semanas/meses/anos
<input type="checkbox"/> Derivados da Vitamina D	<input type="checkbox"/> dias/semanas/meses/anos
<input type="checkbox"/> Corticóide sistêmico	<input type="checkbox"/> dias/semanas/meses/anos
<input type="checkbox"/> Metotrexate	<input type="checkbox"/> dias/semanas/meses/anos
<input type="checkbox"/> PUVA (câmara de luz)	<input type="checkbox"/> dias/semanas/meses/anos
<input type="checkbox"/> Ciclosporina	<input type="checkbox"/> dias/semanas/meses/anos
<input type="checkbox"/> Acitretina	<input type="checkbox"/> dias/semanas/meses/anos
<input type="checkbox"/> Antialérgicos (meds.p/alergia)	<input type="checkbox"/> dias/semanas/meses/anos
<input type="checkbox"/> Psicoterapia	<input type="checkbox"/> dias/semanas/meses/anos
<input type="checkbox"/> Outros: _____	<input type="checkbox"/> dias/semanas/meses/anos

História Mórbita Progressa e Familiar

	PACIENTE	Mãe	Pai	Filhos	Filhas	Irmãos	Irmãs	Avó materna	Avô materno	Avó paterna	Avô paterno	Tia materna	Tio materno	Tia paterna	Tio paterno	Outros
Dermatite (Eczema)																
Psoríase																
Acne (espinha)																
Calvície																
Quelóide/ Cic. Hipert.																
Melanoma																
Câncer de pele																
Vitiligo/manchas bcas.																
Rinite alérgica (coceira no nariz, espirros repetidos)																
Asma																
Sinusite																
Amidالية de repetição																
Urticária																
Problemas de tireóide																
Anemia																
Diabetes																
Colesterol elevado																
Pressão alta																
Infarto do "coração"																
AIDS/ HIV Positivo																
Lupus Eritematoso																
RCUI/Crohn																
Doença celíaca																
Dores nas juntas																
Síndrome de Down																
Câncer _____																
Outras dças. _____																

[] Outros?

—

PARA MULHERES APENAS:

Gravidez prévia G P A

Você está grávida? Não Sim

(ressaltar que a paciente não deverá engravidar em uso da medicação)

Pretende engravidar? Não Sim. Em quanto tempo? anos

Os ciclos menstruais são regulares? Sim Não [____/____]
menopausa

Data da última menstruação: [__ / __]

Métodos anticoncepcionais em uso: **(ressaltar a necessidade de associar 2 métodos)**

abstinência

camisinha

diafragma

tabelinha

vasectomia

laqueadura tubária

anticoncepcional oral – Qual? _____

anticoncepcional injetável – Qual? _____

DIU – Qual? _____

implante subcutâneo – Qual? _____

ÍNDICE DE INCAPACIDADE CAUSADA PELA PSORÍASE

Obrigado por sua ajuda ao responder este questionário.

Por favor marque com um “X” a melhor resposta para cada pergunta

Todas as perguntas referem-se as ÚLTIMAS 4 SEMANAS

ATIVIDADES DIÁRIAS:

ATIVIDADES DIÁRIAS:

1. Quanto a sua psoríase interferiu na realização de suas atividades dentro e fora de casa?

MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

2. Com que freqüência você vestiu diferentes tipos ou cores de roupas por causa da sua psoríase?

MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

3. Você teve que trocar de roupas ou lavá-las mais freqüentemente do que faria?

MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

4. Quanto a sua psoríase foi para você um problema no cabeleireiro ou barbeiro?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

5. A sua psoríase fez com que tomasse mais banhos do que de costume?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

ESCOLA OU TRABALHO (se aplicável):

6. Quanto a sua psoríase fez você perder dias de trabalho ou de aula nas últimas quatro semanas?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

7. Quanto a sua psoríase o(a) impediu de realizar alguma atividade no trabalho ou na escola nas últimas quatro semanas?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

8. Sua carreira foi afetada pela sua psoríase? (exemplos: promoção recusada, perda de emprego, solicitado(a) mudar de emprego).

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

2 SE VOCÊ NÃO ESTÁ NA ESCOLA OU NÃO TRABALHA: PERGUNTAS ALTERNATIVAS

6. Quanto a sua psoríase fez com que **deixasse** de realizar suas atividades diárias normais nas últimas quatro semanas?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

7. Quanto a sua psoríase mudou seu jeito de fazer as atividades de vida diária nas últimas quatro semanas?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

8. Sua carreira foi afetada pela sua psoríase? (exemplos: promoção recusada, perda de emprego, solicitado(a) a mudar de emprego).

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

RELACIONAMENTOS PESSOAIS:

9. Quanto a sua psoríase lhe causou dificuldades sexuais nas últimas quatro semanas?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

10. Quanto a sua psoríase lhe causou algum problema com seu (sua) parceiro(a), amigos mais próximos ou parentes?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

LAZER:

11. Quanto a sua psoríase impediu você de sair socialmente ou de realizar qualquer outra atividade?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

12. Quanto a sua psoríase dificulta a prática de algum esporte?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

13. Quanto você não conseguiu usar, foi criticado ou impedido de usar banheiros públicos ou vestiários por causa de sua psoríase?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

14. Quanto a sua psoríase fez com que fumasse ou bebesse (bebidas alcoólicas) mais do que de costume?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

TRATAMENTO:

15. Até que ponto a sua psoríase ou o seu tratamento fez com que sua casa ficasse desorganizada ou bagunçada?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

Por favor cheque se você respondeu todas as questões. Obrigada por sua ajuda.

EXAME FÍSICO

Observar a presença de:

- língua geográfica
 acometimento de dobras (psoríase invertida)
 acometimento genital
 acometimento perianal
 linfadenopatia
 alterações ungueais: Quais? pitting
 leuconíquia
 manchas vermelhas lúnula
 esfarelamento (crumbling)
 onicólise
 hemorragias splinter
 mancha óleo
 depressões cupuliformes
 linhas transversais
 linhas longitudinais
 hiperkeratose

PASI PESQUISADOR 1

Cabeça (+ +) X X 0,1=

PASI =

Tronco (+ +) X X 0,3=
 MMSS (+ +) X X 0,2=
 MMII (+ +) X X 0,4=_____

PASI PESQUISADOR 2

Cabeça (+ +) X X 0,1=
 Tronco (+ +) X X 0,3=
 MMSS (+ +) X X 0,2=
 MMII (+ +) X X 0,4=_____

PASI =

Lembrete: Para PASI considerar parâmetros da lesão mais intensa da área!

AVALIAÇÃO DAS UNHAS – NAPSI

	1º DEDO		2º DEDO		3º DEDO		4º DEDO		5º DEDO	
MÃO	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L
ESQ	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L
MÃO	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L
DIR	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L

MATRIZ – pitting, leuconíquia, manchas vermelhas lúnula, esfarelamento (crumbling)

LÂMINA – onicólise, hemorragias splinter, hiperkeratose subungueal, mancha óleo

SOMATÓRIA: MATRIZ = _____ LÂMINA = _____ TOTAL = _____

() FOTOGRAFIA

- corpo total anterior e posterior
 unhas de mãos
 mucosa oral (língua geográfica)

-----DESTACAR-----

LISTA DE EXAMES PARA A PRÓXIMA CONSULTA (1 MÊS APÓS INÍCIO DO ACITRETIN)

- Beta-HCG para mulheres
 300 – Hemograma
 305 – Plaquetas
 261 – Creatinina
 362 – Glicemia

907 – Transaminases
266 – Fosfatase alcalina
280 – Triglicéridos
285 – Colesterol
270 – HDL
271 – LDL
258 – Bilirrubinas
255 – Albumina
602 – ASO

PRIMEIRA CONSULTA (UM MÊS APÓS INÍCIO DO TTO.)
TERÇA-FEIRA DATA: ___/___/___

Usou outros produtos/medicamentos não recomendados:

Tópicos _____

Sistêmicos _____

Avaliação dos exames de sangue: Data: ___/___/___

() Normais

() Alterados:

() TRANSAMINASES () BILIRRUBINAS

() COLESTEROL TOTAL () TRIGLICERÍDEOS () HDL

() LDL

() HEMOGRAMA

Surgimento de efeitos colaterais do acitretin?

[] Alopecia (queda de cabelo?)

[] Modificação do suor

[] Dermatite (irritação na pele?)

[] Sonolência

[] Xerose (pele seca?)

[] Náusea

[] Mucosite (boca ou olhos secos?)

[] Vômito

[] Dor abdominal

[] Cefaléia

[] Diarréia

[] Depressão

[] Artralgia

[] Irritabilidade

[] Mialgia

[] Prurido

[] Outros? _____

Plano/Dose da acitretina _____

RELEMBRAR QUE O PACIENTE NÃO DEVERÁ USAR OUTROS MEDICAMENTOS TÓPICOS OU SISTÊMICOS DURANTE O PROTOCOLO SEM AVISAR O PESQUISADOR ANTES

É PERMITIDO O USO DE VASELINA, OAD, VASENOL™ E HIDRATANTES COMUNS.

Próxima consulta Data: ___/___/___

OBSERVAÇÕES:

Solicitação de exames laboratoriais para a consulta do próximo mês

-----DESTACAR-----

LISTA DE EXAMES PARA A PRÓXIMA CONSULTA (2 MESES APÓS INÍCIO DO ACITRETIN)

Beta-HCG para mulheres	280 – Triglicerídeos
300 – Hemograma	285 – Colesterol
305 – Plaquetas	270 – HDL
261 – Creatinina	271 – LDL
362 – Glicemia	258 – Bilirrubinas
907 – Transaminases	255 – Albumina
266 – Fosfatase alcalina	602 – ASO

2. Com que frequência você vestiu diferentes tipos ou cores de roupas por causa da sua psoríase?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

3. Você teve que trocar de roupas ou lavá-las mais frequentemente do que faria?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

4. Quanto a sua psoríase foi para você um problema no cabeleireiro ou barbeiro?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

5. A sua psoríase fez com que tomasse mais banhos do que de costume?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

ESCOLA OU TRABALHO (se aplicável):

1. Quanto a sua psoríase fez você perder dias de trabalho ou de aula nas últimas quatro semanas?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

2. Quanto a sua psoríase o(a) impediu de realizar alguma atividade no trabalho ou na escola nas últimas quatro semanas?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

3. Sua carreira foi afetada pela sua psoríase? (exemplos: promoção recusada, perda de emprego, solicitado(a) mudar de emprego).

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

3 SE VOCÊ NÃO ESTÁ NA ESCOLA OU NÃO TRABALHA: PERGUNTAS ALTERNATIVAS

6. Quanto a sua psoríase fez com que deixasse de realizar suas atividades diárias normais nas últimas quatro semanas?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

7. Quanto a sua psoríase mudou seu jeito de fazer as atividades de vida diária nas últimas quatro semanas?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

8. Sua carreira foi afetada pela sua psoríase? (exemplos: promoção recusada, perda de emprego, solicitado(a) a mudar de emprego).

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

RELACIONAMENTOS PESSOAIS:

4. Quanto a sua psoríase lhe causou dificuldades sexuais nas últimas quatro semanas?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

5. Quanto a sua psoríase lhe causou algum problema com seu (sua) parceiro(a), amigos mais próximos ou parentes?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

LAZER:

6. Quanto a sua psoríase impediu você de sair socialmente ou de realizar qualquer outra atividade?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

7. Quanto a sua psoríase dificulta a prática de algum esporte?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

8. Quanto você não conseguiu usar, foi criticado ou impedido de usar banheiros públicos ou vestiários por causa de sua psoríase?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

9. Quanto a sua psoríase fez com que fumasse ou bebesse (bebidas alcoólicas) mais do que de costume?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

TRATAMENTO:

10. Até que ponto a sua psoríase ou o seu tratamento fez com que sua casa ficasse desorganizada ou bagunçada?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

Por favor cheque se você respondeu todas as questões. Obrigada por sua ajuda.

PASI PESQUISADOR 1

Cabeça (+ +) X X 0,1=
 Tronco (+ +) X X 0,3=
 MMSS (+ +) X X 0,2=
 MMII (+ +) X X 0,4=_____

PASI =

Lembrete: Para PASI considerar parâmetros da lesão mais intensa da área!

AVALIAÇÃO DAS UNHAS – NAPSI

1° DEDO	2° DEDO	3° DEDO	4° DEDO	5° DEDO
---------	---------	---------	---------	---------

MÃO ESQ	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L
	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L

MÃO DIR	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L
	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L

MATRIZ – pitting, leuconíquia, manchas vermelhas lúnula, esfarelamento (crumbling).

LÂMINA – onicólise, hemorragias splinter, hiperkeratose subungueal, mancha óleo.

SOMATÓRIA: MATRIZ = _____ LÂMINA = _____ TOTAL = _____

PASI PESQUISADOR 2

Cabeça (+ +) X X 0,1=
 Tronco (+ +) X X 0,3=
 MMSS (+ +) X X 0,2=
 MMII (+ +) X X 0,4=_____

PASI =

Lembrete: Para PASI considerar parâmetros da lesão mais intensa da área!

Plano/Dose da acitretina: _____

Próxima consulta Data: ___/___/___

-----DESTACAR-----

LISTA DE EXAMES PARA A PRÓXIMA CONSULTA (3 MESES APÓS INÍCIO DO ACITRETIN)

Beta-HCG para mulheres

- 300 – Hemograma
- 305 – Plaquetas
- 261 – Creatinina
- 362 – Glicemia
- 907 – Transaminases
- 266 – Fosfatase alcalina
- 280 – Triglicerídeos
- 285 – Colesterol
- 270 – HDL
- 271 – LDL
- 258 – Bilirrubinas
- 255 – Albumina
- 602 – ASO

TERCEIRA CONSULTA (TRÊS MESES APÓS INÍCIO DO TTO.)
TERÇA-FEIRA DATA: ___/___/___

Usou outros produtos/medicamentos não recomendados:

Tópicos _____

Sistêmicos _____

Avaliação dos exames de sangue: Data: ___/___/___

() Normais

() Alterados: () TRANSAMINASES () BILIRRUBINAS
 () COLESTEROL TOTAL () TRIGLICERÍDEOS () HDL ()

LDL

() HEMOGRAMA

Surgimento de efeitos colaterais do acitretin?

[] Alopecia (queda de cabelo?)

[] Sonolência

[] Dermatite (irritação na pele?)

[] Náusea

[] Xerose (pele seca?)

[] Vômito

[] Mucosite (boca ou olhos secos?)

[] Dor abdominal

[] Cefaléia

[] Diarréia

[] Depressão

[] Artralgia

[] Irritabilidade

[] Mialgia

[] Prurido

[] _____] Outros?

[] Modificação do suor

Plano/Dose

da

acitretina

RELEMBRAR QUE O PACIENTE NÃO DEVERÁ USAR OUTROS MEDICAMENTOS TÓPICOS OU SISTÊMICOS DURANTE O PROTOCOLO SEM AVISAR O PESQUISADOR ANTES

É PERMITIDO O USO DE VASELINA, OAD, VASENOL™ E HIDRATANTES COMUNS.

Próxima consulta Data: ___/___/___

OBSERVAÇÕES:

() Solicitação de exames laboratoriais para a consulta do próximo mês

-----DESTACAR-----

LISTA DE EXAMES PARA A PRÓXIMA CONSULTA (4 MESES APÓS INÍCIO DO ACITRETIN)

Beta-HCG para mulheres

300 – Hemograma

305 – Plaquetas

261 – Creatinina

362 – Glicemia

907 – Transaminases

266 – Fosfatase alcalina

280 – Triglicérides

285 – Colesterol

270 – HDL

271 – LDL

258 – Bilirrubinas

255 – Albumina

602 – ASO

QUARTA CONSULTA (QUATRO MESES APÓS INÍCIO DO TTO.)
TERÇA-FEIRA DATA: ___/___/_____

Usou outros produtos/medicamentos não recomendados:

- () Tópicos _____
 () Sistêmicos _____

Avaliação dos exames de sangue: Data: ___/___/_____

- () Normais
 () Alterados: () TRANSAMINASES () BILIRRUBINAS
 () COLESTEROL TOTAL () TRIGLICERÍDEOS () HDL
 () LDL () HEMOGRAMA

Surgimento de efeitos colaterais da acitretina?

- [] Alopecia (queda de cabelo?)
 [] Dermatite (irritação na pele?)
 [] Xerose (pele seca?)
 [] Mucosite (boca ou olhos secos?)
 [] Cefaléia
 [] Depressão
 [] Irritabilidade
 [] Prurido
 [] Modificação do suor
 [] Sonolência
 [] Náusea
 [] Vômito
 [] Dor abdominal
 [] Diarréia
 [] Artralgia
 [] Mialgia
 [] Outros? _____

Plano/Dose da acitretina _____

RELEMBRAR QUE O PACIENTE NÃO DEVERÁ USAR OUTROS MEDICAMENTOS TÓPICOS OU SISTÊMICOS DURANTE O PROTOCOLO SEM AVISAR O PESQUISADOR ANTES

É PERMITIDO O USO DE VASELINA, OAD, VASENOL™ E HIDRATANTES COMUNS.

ÍNDICE DE INCAPACIDADE CAUSADA PELA PSORÍASE

Obrigado por sua ajuda ao responder este questionário.

Por favor marque com um “X” a melhor resposta para cada pergunta

Todas as perguntas referem-se as ÚLTIMAS 4 SEMANAS

ATIVIDADES DIÁRIAS:

1. Quanto a sua psoríase interferiu na realização de suas atividades dentro e fora de casa?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

2. Com que frequência você vestiu diferentes tipos ou cores de roupas por causa da sua psoríase?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

3. Você teve que trocar de roupas ou lavá-las mais frequentemente do que faria?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

4. Quanto a sua psoríase foi para você um problema no cabeleireiro ou barbeiro?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

5. A sua psoríase fez com que tomasse mais banhos do que de costume?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

ESCOLA OU TRABALHO (se aplicável):

6. Quanto a sua psoríase fez você perder dias de trabalho ou de aula nas últimas quatro semanas?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

7. Quanto a sua psoríase o(a) impediu de realizar alguma atividade no trabalho ou na escola nas últimas quatro semanas?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

8. Sua carreira foi afetada pela sua psoríase? (exemplos: promoção recusada, perda de emprego, solicitado(a) mudar de emprego).

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

4 SE VOCÊ NÃO ESTÁ NA ESCOLA OU NÃO TRABALHA: PERGUNTAS ALTERNATIVAS

6. Quanto a sua psoríase fez com que **deixasse** de realizar suas atividades diárias normais nas últimas quatro semanas?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

7. Quanto a sua psoríase mudou seu jeito de fazer as atividades de vida diária nas últimas quatro semanas?

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

8. Sua carreira foi afetada pela sua psoríase? (exemplos: promoção recusada, perda de emprego, solicitado(a) a mudar de emprego).

- MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada

RELACIONAMENTOS PESSOAIS:

9. Quanto a sua psoríase lhe causou dificuldades sexuais nas últimas quatro semanas?

- Muitíssimo Muito Um pouco Nada

10. Quanto a sua psoríase lhe causou algum problema com seu (sua) parceiro(a), amigos mais próximos ou parentes?

- Muitíssimo Muito Um pouco Nada

LAZER:

11. Quanto a sua psoríase impediu você de sair socialmente ou de realizar qualquer outra atividade?

- Muitíssimo Muito Um pouco Nada

12. Quanto a sua psoríase dificulta a prática de algum esporte?

- Muitíssimo Muito Um pouco Nada

13. Quanto você não conseguiu usar, foi criticado ou impedido de usar banheiros públicos ou vestiários por causa de sua psoríase?

- Muitíssimo Muito Um pouco Nada

14. Quanto a sua psoríase fez com que fumasse ou bebesse (bebidas alcoólicas) mais do que de costume?

- Muitíssimo Muito Um pouco Nada

TRATAMENTO:

15. Até que ponto a sua psoríase ou o seu tratamento fez com que sua casa ficasse desorganizada ou bagunçada?

- Muitíssimo Muito Um pouco Nada

Por favor cheque se você respondeu todas as questões. Obrigada por sua ajuda.

EXAME FÍSICO**PASI PESQUISADOR 1**

Cabeça (+ +) X X 0,1=
 Tronco (+ +) X X 0,3=
 MMSS (+ +) X X 0,2=
 MMII (+ +) X X 0,4=_____

PASI =

Lembrete: Para PASI considerar parâmetros da lesão mais intensa da área!

AVALIAÇÃO DAS UNHAS – NAPSI

	1º DEDO		2º DEDO		3º DEDO		4º DEDO		5º DEDO	
MÃO	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L
ESQ	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L
MÃO	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L
DIR	M	L	M	L	M	L	M	L	M	L

MATRIZ – pitting, leuconíquia, manchas vermelhas lúnula, esfarelamento (crumbling)

LÂMINA – onicólise, hemorragias splinter, hiperkeratose subungueal, mancha óleo

SOMATÓRIA: MATRIZ = _____ LÂMINA = _____ TOTAL = _____

PASI PESQUISADOR 2

Cabeça (+ +) X X 0,1=

Tronco (+ +) X X 0,3=

MMSS (+ +) X X 0,2=

MMII (+ +) X X 0,4= _____

PASI =

Lembrete: Para PASI considerar parâmetros da lesão mais intensa da área!

-----DESTACAR-----

LISTA DE EXAMES PARA A PRÓXIMA CONSULTA (5 MESES APÓS INÍCIO DO ACITRETIN)

Beta-HCG para mulheres907 – Transaminases

266 – Fosfatase alcalina

280 – Triglicerídeos

285 – Colesterol

270 – HDL

271 – LDL

258 – Bilirrubinas

255 – Albumina

602 – ASO

LISTA DOS EXAMES LABORATORIAIS E VALORES

	0° mês	1° mês	2° mês	3° mês	4° mês
Data					
β-HCG					
VG					
Hb					
Leucócitos					
Linfócitos					
Plaquetas					
Creatinina					
Glicemia					
TGO					
TGP					
FA					
Gama GT					
BIL D / I					
Albumina					
Col. Tot.					
HDL					
Triglicer.					
PU					
CD4					
CD8					

LISTA DE EXAMES INICIAIS – MOMENTO ZERO (antes do Acitretin)

Beta-HCG para mulheres

- 300 – Hemograma
- 305 – Plaquetas
- 261 – Creatinina
- 362 – Glicemia
- 907 – Transaminases
- 266 – Fosfatase alcalina
- 280 – Triglicerídeos
- 285 – Colesterol
- 270 – HDL
- 271 – LDL
- 258 – Bilirrubinas
- 255 – Albumina
- 602 – ASO

PARA INCLUSÃO NO PROTOCOLO DE PESQUISA DA PSORÍASE

PACIENTE RETORNARÁ ÀS TERÇÁS-FEIRAS À TARDE

Primeira avaliação em _____ às ____ horas

ORIENTAR O PACIENTE PARA:

- Almoçar antes da consulta
- Vir com tempo para ficar a tarde toda, pois diversos testes serão realizados
- Não cortar as unhas das mãos por 1 a 2 semanas antes da consulta
- Não tomar antialérgicos, analgésicos, aspirina, vitamina E ou ginkgo biloba por 2 semanas antes da consulta.
- Colher os exames 5 ou mais dias antes da consulta
- Ler com cuidado o termo de consentimento e anotar dúvidas
- Menores de 21 anos devem vir acompanhados de um responsável

LISTA DE EXAMES INICIAIS – MOMENTO ZERO (antes do Acitretin)

Beta-HCG para mulheres

- 300 – Hemograma
- 305 – Plaquetas
- 261 – Creatinina
- 362 – Glicemia
- 907 – Transaminases
- 266 – Fosfatase alcalina
- 280 – Triglicerídeos
- 285 – Colesterol
- 270 – HDL
- 271 – LDL
- 258 – Bilirrubinas
- 255 – Albumina
- 602 – ASO

