

Tratamento sistêmico da psoríase - Parte I: metotrexato e acitretina*

*Systemic treatment of psoriasis - Part I: methotrexate and acitretin**

Gladys Aires Martins¹

Lucia Arruda²

Resumo: Embora a fisiopatologia da psoríase ainda não esteja totalmente esclarecida e permaneçam dúvidas quanto à natureza dos antígenos que levam à ativação do linfócito T e quanto ao papel dos mecanismos reguladores dos surtos e da resolução da inflamação, são inegáveis os avanços terapêuticos das últimas décadas.

Além do surgimento de novos medicamentos, a melhor utilização de tratamentos clássicos e a valorização do impacto da terapêutica na qualidade de vida dos pacientes têm contribuído para a diminuição dos índices de morbidade da doença. Este artigo de EMC-D aborda a utilização de metotrexato e acitretina no tratamento da psoríase. A utilização de outros imunomoduladores e de terapias biológicas será objeto de próximo capítulo.

Palavras-chave: acitretina; metotrexato; psoríase.

Summary: *The physiopathology of psoriasis has not yet been thoroughly clarified. Although there has been undeniable progress in the last decade, doubts remain about the nature of the antigens, which lead to activation of T lymphocytes, and about the regulation of the inflammatory mechanisms. Besides the development of new therapies, the improved management of classical systemic treatments has contributed to reduce the morbidity rate of the disease and has achieved a positive impact on the patients' quality of life. Underscoring the importance of this, the EMC-D article focuses on a review of using Methotrexate and Acitretin in the treatment of psoriasis. The use of biological therapies and other immunomodulators will be discussed in a future chapter.*

Key-words: *acitretin; methotrexate; psoriasis.*

INTRODUÇÃO

A psoríase, doença inflamatória crônica da pele, atinge percentual que varia de um a 3% da população mundial, com grande polimorfismo de expressão clínica. Em que pese todo o investimento consagrado à pesquisa de novos medicamentos, a maior parte com base imunológica (imunofarmacologia), ainda restam lacunas a esclarecer. Um conjunto de fatores genéticos, imunológicos e ambientais é necessário para o desenvolvimento da doença. A here-

INTRODUCTION

Psoriasis is a chronic inflammatory disease of the skin, that affects from one to 3% of the world population, and presents great polymorphism in its clinical expression. Despite all the investment in the research of new medicines, most with an immunological base (immunopharmacology), there are gaps which have yet to be fully explained. A group of genetic, immunological and environmental factors is necessary for the development of the

Recebido em 15.04.2004. / Received in April, 15th of 2004.

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 23.04.2004. / Approved by the Editorial Council and accepted for publication in April 23rd of 2004.

* Trabalho realizado no Hospital Universitário de Brasília. / Work done at University Hospital of Brasília.

¹Especialista em dermatologia, mestre em dermatologia. Professora voluntária da Faculdade de Medicina da UnB. Coordenadora do Ambulatório de Psoríase do Hospital Universitário de Brasília / Specialist in Dermatology, M.Sc. Dermatology. Volunteer Professor at the School of Medicine, UnB. Coordinator of the Psoriasis Ambulatory, Brasília Teaching Hospital.

²Especialista em dermatologia, mestre em dermatologia. Professora de dermatologia - Faculdade de Medicina; chefe de Serviço de Dermatologia e coordenadora do Ambulatório de Psoríase do Hospital e Maternidade Celso Pierro - PUC-Campinas / Specialist in Dermatology, M.Sc. Dermatology. Professor of Dermatology - School of Medicine; Head of the Dermatology Service and Coordinator of the Psoriasis Ambulatory, Hospital and Maternity Celso Pierro - PUC-Campinas

ditariedade desempenha importante papel na psoríase, os pais transmitindo a seus filhos susceptibilidade para desenvolver a doença. Entretanto, a psoríase só se expressa clinicamente se uma reação imunológica induzida por linfócitos T se desenvolver na pele dos pacientes. Os “antígenos da psoríase” ainda não são conhecidos, mas o papel das infecções bacterianas no desenvolvimento da psoríase na infância sugere que antígenos ambientais possam induzir resposta imunitária capaz de gerar lesões psoriásicas. O estresse em sentido amplo (psicológico, físico, cirúrgico) é um fator agravante ou desencadeante bem conhecido, assim como certos medicamentos (lítio, interferon- α , β -bloqueadores).¹

A doença está associada a predisposição genética, mas a transmissão não obedece ao padrão mendeliano, tendo modo de herança multifatorial, e não é explicada unicamente pela associação a antígenos de histocompatibilidade (HLA), em particular o haplotipo CW6. Técnicas de biologia molecular estão permitindo a busca de genes de susceptibilidade da psoríase (Psors), e provavelmente os pacientes num futuro próximo poderão beneficiar-se de terapias gênicas ou *anti-sense*.

Linfócitos T desempenham papel importante no desencadeamento e manutenção da inflamação. Os imunossuppressores que bloqueiam as funções dos linfócitos T, como ciclosporina, tacrolimus ou anticorpos CD4, são eficazes no tratamento da psoríase. A maioria das dermatoses inflamatórias mediadas por células T pode ser classificada, segundo o perfil de citocinas, em Th1 mediadas e Th2 mediadas. Na psoríase, há superexpressão das citocinas Th1 pró-inflamatórias (IL-2, interferon δ e fator de necrose tumoral alfa – TNF α) com deficiência relativa de citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10).^{1,2} Portanto, a psoríase é caracterizada como doença imunomodulada por resposta tipo 1, e pesquisas têm apontado para terapêuticas imunomoduladoras com novas moléculas as quais permitem modular de maneira seletiva a ação de diferentes citocinas potencialmente implicadas no desenvolvimento e manutenção das lesões psoriásicas ou inibir a ativação dos linfócitos T.

Por outro lado, grandes avanços terapêuticos foram obtidos no tratamento da psoríase mediante a melhor utilização de tratamentos clássicos.

O futuro deverá apontar para estudos que permitam concluir qual o grau de eficácia dos novos medicamentos em relação aos tratamentos clássicos e quais as melhores estratégias de utilização que comprovem impacto positivo em curto, médio e longo prazos sobre a qualidade de vida dos pacientes.^{2,3}

METOTREXATO (MTX)

Embora disponível desde 1948, o MTX foi introduzido como agente antipsoriásico em 1958 e está aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) com essa indicação desde 1971.¹

O MTX é um antimetabólito, estruturalmente análogo ao ácido fólico (Figura 1), que inibe de maneira compe-

*disease. Heredity plays an important role in psoriasis, with parents transmitting genes to their children that are susceptible to developing the disease. However, psoriasis is only expressed clinically if an immunological reaction induced by T lymphocytes develops in the patients' skin. The “antigens of psoriasis” are still not known, but the role of bacterial infections in the development of childhood psoriasis suggests that environmental antigens can induce an immune response capable of generating psoriatic lesions. Stress in its widest sense (psychological, physical and surgical) is a well known aggravating or triggering factor, as well as certain medicines (lithium, interferon- α , β -blockers).*¹

The disease is associated to a genetic predisposition, but its transmission does not obey the mendelian pattern as it has a multifactorial inheritance mode, and is not explained solely by an association to histocompatibility antigens (HLA) and in particular the CW6 haplotype. Molecular biology techniques are enabling the search for susceptibility genes of psoriasis (Psors), and in the near future patients will probably benefit from gene or antisense therapies.

T Lymphocytes play an important role in the triggering and maintenance of the inflammation. The immunosuppressants that block the functions of T lymphocytes, such as cyclosporin, tacrolimus, or CD4 antibodies, are effective in the treatment of psoriasis. Most of the inflammatory dermatoses mediated by T cells can be classified, according to the cytokine profile, into Th1 mediated and Th2 mediated. In psoriasis, there is a superexpression of the pro-inflammatory Th1 cytokines (IL-2, interferon δ and tumor necrosis factor-alpha – TNF α) with a relative deficiency of Th2 cytokines (IL-4, IL-5, IL-6 and IL-10).^{1,2} Therefore, psoriasis is characterized as disease immunomodulated by type 1 response, and research has pointed to immunomodulatory therapeutics with new molecules that enable a selective modulation of the action of various cytokines implicated in the development and maintenance of psoriatic lesions or to inhibit the activation of T lymphocytes.

On the other hand, great therapeutic progress has been obtained in the treatment of psoriasis through a better use of classic treatments.

The future should point to studies that allow conclusions regarding the degree of effectiveness of the new medications in relation to the classic treatments and which are the best strategies for their use with a proven positive impact in the short, medium and long term on the quality of the patients' life.^{2,3}

METHOTREXATE (MTX)

Although available since 1948, MTX was only introduced as an antipsoriatic agent in 1958 and has been approved by the FDA (Food and Drug Administration) for this indication since 1971.¹

MTX is an antimetabolite structurally similar to folic acid (Figure 1), that inhibits in a competitive manner the

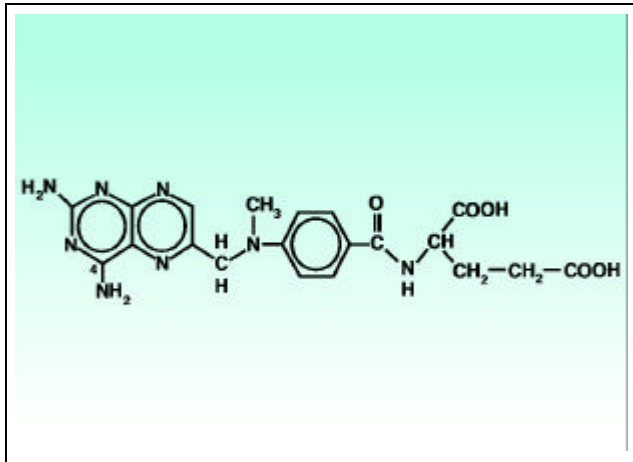


Figura 1: Estrutura química do MTX
Figure 1: Chemical structure of MTX

titiva a atividade da enzima dihidrofolato-redutase, sendo considerado quimioterápico específico da fase S (de síntese) do ciclo celular.^{4,5} Sua ação é mais marcante sobre populações celulares em fase de crescimento exponencial, o que explica efeito seletivo sobre células tumorais e ação sobre tecidos em proliferação. Foi originalmente usado em psoríase devido a seu efeito nos queratinócitos em rápida divisão. Sabe-se hoje, entretanto, que o efeito mais marcante do MTX pode ser antiinflamatório, diminuindo a quimiotaxia dos polimorfonucleares, inibindo a inflamação cutânea C5a induzida, diminuindo a quimiotaxia B4-induzida e o número de células OK-T6 positivas na epiderme.⁶ Enfim, a eficácia do MTX na psoríase deve-se também a suas propriedades imunomoduladoras, freando a produção de IL-1 e diminuindo a densidade de células de Langherhans na epiderme, parecendo ainda ter efeito nas células apresentadoras de antígeno.^{4,5,6,7}

Administrado por via oral, é rapidamente absorvido e atinge picos de níveis séricos entre uma e duas horas. Após injeção intramuscular, os picos plasmáticos são detectados em aproximadamente metade desse período. Alimentos leitosos e antibióticos não absorvíveis, como Neomicina, podem diminuir sua biodisponibilidade.⁴ O MTX difunde-se e se acumula nos glóbulos vermelhos. No soro, cerca de 50% do medicamento é ligado de maneira reversível à albumina, o que faz com que o uso concomitante de outros medicamentos que também se ligam às proteínas possa aumentar sua toxicidade hematológica (Tabela 1). Uma vez absorvido, os níveis de MTX no plasma têm redução trifásica – a rápida fase de distribuição é seguida de uma segunda fase de duas a quatro horas que reflete a excreção renal; a terceira fase representa a meia-vida terminal de 10 a 27 horas e é secundária à circulação enterohepática. Essa meia-vida terminal, se for indevidamente prolongada em consequência de insuficiência renal, pode ser responsável pelos principais efeitos tóxicos da droga sobre a medula óssea e sobre o trato gastrointestinal (TGI).

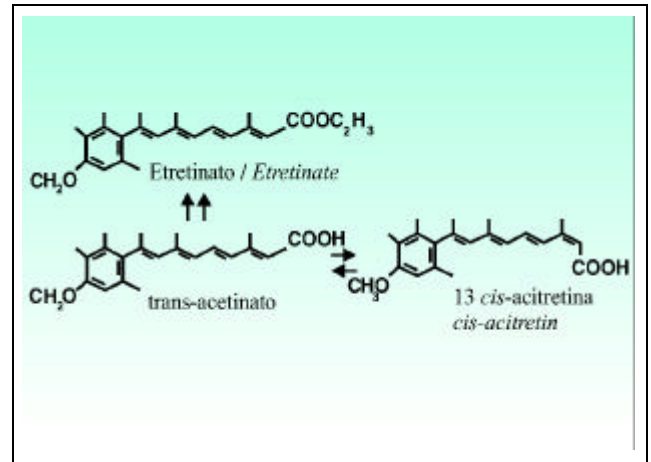


Figura 2: Estrutura química da acitretina
Figure 2: Chemical structure of acitretin

activity of dihydrofolate-reductase enzyme, and is considered a specific chemotherapeutic for phase S (synthesis) of the cellular cycle.^{4,5} Its action is more marked on cellular populations in the exponential growth phase, which explains its selective effect on tumoral cells and action on tissue in proliferation. It was used originally in psoriasis due to its effect on the keratinocytes undergoing fast division. It is known today, however, that the most outstanding effect of MTX is anti-inflammatory, reducing the chemotaxis of the polymorphonuclear cells, inhibiting the C5a induced cutaneous inflammation, reducing the B4-induced chemotaxis and the number of positive OK-T6 cells in the epidermis.⁶ Finally, the effectiveness of MTX in psoriasis is also due to its immunomodulating properties, braking the production of IL-1 and reducing the density of Langerhans' cells in the epidermis, and also appears to have an effect on the antigen-presenting cells.^{4,5,6,7}

Administered orally, it is absorbed quickly and reaches peak serum levels in one or two hours. After intramuscular injection, the plasmatic peaks are detected within approximately half of that time. Dairy foods and non absorbable antibiotics, such as Neomycin, can reduce its bioavailability.⁴ MTX is diffused and accumulates in the red globules. In the serum, about 50% of the medication binds in a reversible manner to albumin, which means that the concomitant use of other medicines that also bind to proteins can increase its hematological toxicity (Table 1). Once absorbed, the levels of MTX in the plasma have a triphasic reduction - the rapid distribution phase is followed by a second phase after two to four hours that reflects the renal excretion; the third phase represents the terminal half-life from 10 to 27 hours and is secondary to the enterohepatic circulation. This terminal half-life, if unduly prolonged as a consequence of renal insufficiency, may be responsible for the main poisonous effects of the drug on bone marrow and on the gastrointestinal tract (G.I. tract). Between 50 and 90% of MTX is eliminated through renal

Entre 50 e 90% do MTX é eliminado por via renal, por filtração glomerular e, em menor grau, por secreção tubular, que fica diminuída na presença de anti-inflamatórios não esteróides (*Ains*) ou sulfamidas. Sendo um ácido orgânico fraco, que é excretado predominantemente pelo rim, deve ser evitado o uso concomitante de outros ácidos orgânicos fracos, como salicilatos e probenecid, que diminuem o transporte tubular renal e podem prolongar a excreção do MTX (Tabela 1). Além disso, existe uma farmacocinética idade-dependente do MTX, com maior distribuição e maior eliminação da droga em jovens; e devem ser tomados os devidos cuidados nos pacientes geriátricos, devido a uma possível diminuição da função renal.^{5,8,9}

No Brasil, o MTX está disponível em comprimidos de 2,5mg e em frasco-ampolas de 25, 50 e 500mg (Metrexato®, Biometrox®, Metrotex®). Três modos de administração são utilizados e equivalentes: injeção intramuscular profunda ou intravenosa rápida em dose única semanal; tomada oral em dose única semanal; e tomada oral fracionada em três doses com 12 horas de intervalo. Em

path, by glomerular filtration and, to a lesser extent, by tubular secretion, which is reduced in the presence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) or sulfonamides. As it is a weak organic acid, it is excreted predominantly by the kidney, the concomitant use of other weak organic acids should be avoided, such as salicylates and probenecid, that reduce the renal tubular transport and can prolong the excretion of MTX (Table I). Furthermore, MTX has an age-dependent pharmacokinetic, with greater distribution and elimination of the drug in the young; and care must be taken with geriatric patients, due to a possible reduction in renal function.^{5,8,9}

In Brazil, MTX is available in tablets of 2.5 mg and in glass ampoules of 25, 50 and 500 mg (Methrexato®, Biometrox®, Metrotex®). Three means of administration are used and their equivalent: deep intramuscular injection or rapid intravenous in a single weekly dose; orally in a single weekly dose; and orally, divided into three doses at 12-hour intervals. In dermatology, the latter regimen is considered to be ideal, due to the cellular kinetics of the

Tabela 1: Interações medicamentosas com MTX^{4,5,8,9,10} / Table 1: Drug interactions with MTX^{4,5,8,9,10}

Mecanismo de ação dos medicamentos e drogas / Drugs' Mode of Action
↓↓ eliminação renal do MTX aminoglicosídeos, ciclosporina / renal elimination of MTX aminoglycosides, cyclosporin salicilatos / salicylates fenilbutazona / phenylbutazone sulfonamidas / sulfonamides probenecid / probenecid cefalotina / cephalothin penicilinas / penicillins colchicina / colchicine Ains* / NSAID*
Toxicidade adicional ou sinérgica sulfametoxazol com trimetopim / Additional toxicity or synergy with trimethoprim-sulfamethoxazole etanol / ethanol pirimetamina, triametamina / pyrimethamine, triamethamine
Deslocamento do MTX da ligação salicilatos / Dislocation of MTX from binding with the salicylates protéica probenecid / proteic probenecid barbituratos / barbiturates fenitoína / phenytoin retinóides / retinoids sulfonamidas / sulfonamides sulfoniluréia / sulfonyleureas tetraciclina / tetracycline
Acúmulo intracelular de MTX dipiridamol / Intracellular accumulation of MTX dipyridamole
Hepatotoxicidade retinóides / Retinoid hepatotoxicity etanol / ethanol

* à exceção de: piroxicam, cetoprofeno e ibuprofeno / with the exception of: piroxicam, ketoprofen and ibuprofen

dermatologia, considera-se este último regime o ideal, em função da cinética celular do epitélio psoriásico, havendo indícios de melhor efeito farmacológico, pelo alcance de maior proporção de células no ciclo de reprodução, além de menor incidência de efeitos colaterais.^{4,5} A dose oral média semanal varia de 7,5 a 30mg, e a maioria dos autores recomenda que se inicie com posologia baixa, de cinco a 7,5mg/semana, (levando-se em consideração o peso e a idade do paciente) como forma de prevenir mielotoxicidade; repetido o hemograma e não havendo alterações, ajusta-se a dose em 15 a 30mg. A melhora clínica costuma ser evidente a partir da terceira semana, e o resultado terapêutico máximo ocorre ao final de dois meses, com melhora das lesões em mais de 75%.⁴ Uma vez obtido o resultado terapêutico desejado, a diminuição da dose deverá ser lenta, em reduções mensais de 2,5 a 5mg, objetivando manutenção com a menor dose eficaz possível.

Em tese, o MTX é indicado na artrite psoriásica, nas formas eritrodérmica, pustulosa generalizada ou palmoplantar e nos pacientes não responsivos a tratamentos tópicos e à fototerapia. A seleção do paciente deverá ser cuidadosa, levando-se em consideração a relação risco/benefício. A adesão ao tratamento é fundamental, e os pacientes devem ser alertados sobre os riscos na gestação e abuso de álcool. Uma vez definida a opção pelo MTX, o paciente fará exames laboratoriais, que deverão ser repetidos regularmente.

A avaliação pré-metotrexato compreende: hemograma completo com contagem de plaquetas, bioquímica do sangue e enzimas (uréia, glicose, creatinina, transaminase glutâmico-oxalacética – AST, transaminase glutâmico-pirúvica – ALT, gama glutamil transferase-gama GT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, proteinograma), sumário de urina, sorologias para hepatite B e C, e RX de tórax. Na dependência da história e do exame físico, far-se-á necessária avaliação complementar com sorologia anti-HIV e clearance de creatinina. No primeiro mês, quando possível, o hemograma deverá ser repetido semanalmente, pois a mielotoxicidade é o efeito colateral mais grave a curto prazo. A seguir, os exames de controle (hemograma e bioquímica) passam a ser mensais e, depois, trimestrais, na dependência dos sinais e sintomas apresentados por cada paciente. Como os valores das enzimas hepáticas costumam estar alterados nos dois primeiros dias após a administração do MTX, a coleta de sangue deverá ser feita seis ou sete dias após a última dose.⁸ Eventualmente, há aumento temporário das dosagens de AST e ALT. Se o aumento for significativo (mais do que o dobro das taxas normais), deve-se suspender o tratamento durante período de uma ou duas semanas e repetir a bateria de testes que, geralmente, reverterem ao normal; se os valores persistirem por duas ou mais coletas, o tratamento deve ser descontinuado, e a biópsia hepática, considerada.^{8,9,10}

Em caso de toxicidade hematológica aguda ou superdosagem acidental de MTX, é preciso prescrever ime-

psoriatic epithelium and there are indications of a better pharmacological effect as it reaches a larger proportion of cells in the reproductive cycle, together with a lower incidence of side effects.^{4,5} The mean weekly oral dose varies from 7.5 to 30 mg, and most of the authors have recommended that this should begin with a low dosage, from five to 7.5 mg/week (taking into account the patient's weight and age) as a form of preventing myelotoxic activity; following a repeated blood count without alterations, the dose is adjusted from 15 to 30 mg. Clinical improvement is usually evident from the third week, and the maximum therapeutic result occurs at the end of two months, with an over 75% improvement in the lesions.⁴ Having obtained the desired therapeutic result, the decrease in dosage should be slow, with monthly reductions from 2.5 to 5 mg, aiming at a maintenance with the lowest possible effective dose.

In theory, MTX is indicated for psoriatic arthritis, in the erythroderma, generalized pustular or palmoplantar forms and in patients unresponsive to topical treatments and phototherapy. Patients should be carefully selected, taking into account the risk/benefit ratio. Compliance with the treatment is paramount, and the patients should be warned of the risks involved with pregnancy and abuse of alcohol. Having defined the option for MTX, the patient should be submitted to laboratory exams, that should be repeated regularly.

The pre-methotrexate evaluation includes: complete blood count with platelet count, biochemistry of the blood and enzymes (urea, glucose, creatinine, glutamic-oxaloacetic transaminase – GOT, glutamic-pyruvic transaminase – GPT, gamma-glutamyl transferase, alkaline phosphatase, bilirubin, proteinogram), urine summary, serology for hepatitis B and C, and chest X-ray. Depending on the history and physical exam, a complementary evaluation may be necessary with anti-HIV serology and creatinine clearance. In the first month, when possible, the blood count should be repeated on a weekly basis, once myelotoxicity is the most serious side effect in the short term. Following this, control exams (blood count and biochemistry) should be monthly and then quarterly, depending on the signs and symptoms presented by each patient. Since the values of the hepatic enzymes tend to be altered in the first two days after administration of MTX, the blood collection should be performed six or seven days after the last dose.⁸ There can occasionally be a temporary increase in the dosages of GOT and GPT. If the increase is significant (over double the normal rates), the treatment should be interrupted for a period of one or two weeks and then the battery of tests should be repeated, usually they return to normal; but if the values persist for two or more collections, the treatment should be discontinued, and hepatic biopsy considered.^{8,9,10}

In case of acute hematological toxicity or accidental overdose with MTX, it is necessary to immediately prescribe its antidote intravenously, namely folinic acid, citrovorum factor or leucovorin (Leucovorin Cálcio®) at a similar

diatamente, por via parenteral, seu antídoto, o ácido fólico ou fator citrovorum ou leucovorina (Leucovorin Cálcio®) em dose semelhante à do MTX.^{4,5,8}

A longo prazo, o efeito colateral mais comum é a toxicidade hepática cumulativa, e diferentes estudos demonstraram alta frequência de fibrose (de um a 50%) e de cirrose (de zero a 20%).¹² A bioquímica do sangue e outros métodos não invasivos, como ultra-som e cintilografia hepática, não permitem predizê-la, e a biópsia permanece o teste diagnóstico mais fiel.^{4,8,9,10,11,12} Todos os guias e normas de utilização internacionais de MTX recomendam realização de biópsia hepática ao se atingir dose cumulativa de um a 1,5g em pacientes sem fatores de risco (abuso de álcool, história pessoal ou familiar de doença hepática, enzimas hepáticas persistentemente elevadas, *diabetes mellitus*, obesidade, história de exposição a drogas hepatotóxicas). Em pacientes com os fatores de risco citados, a biópsia deveria ser realizada no início do tratamento.^{4,9,10} Os achados histopatológicos das biópsias são padronizados em cinco graus: I – normal; II – esteatose moderada ou grave, variação nuclear, inflamação; IIIA – fibrose leve; IIIB – fibrose moderada a grave; e IV – cirrose. Na interpretação dos resultados, a orientação é no sentido de que pacientes com graus I e II podem continuar o tratamento; para aqueles com grau IIIA deve-se considerar terapêutica alternativa ou manter o MTX por seis meses e repetir a biópsia; e àqueles com graus IIIB e IV é recomendado suspender o MTX.^{8,9} A tabela 2 mostra o cronograma ideal de realização de biópsias em terapias de longa duração com MTX.¹⁰ No entanto, considerando-se que os índices de complicação das biópsias hepáticas variam de 0,01 a 10% e que tal procedimento é contra-indicado em pacientes com comorbidades como discrasias sangüíneas, insuficiência cardíaca e idade avançada, tem-se buscado métodos menos invasivos para avaliar fibrose e cirrose hepáticas, sendo os mais promissores a cintilografia hepática dinâmica e a medida no soro de procolágeno III.^{11,12,13} A dosagem sangüínea do procolágeno III, um propeptídeo aminoterminal, a cada três meses, segundo alguns autores, poderia reduzir significati-

dose to that of the MTX.^{4,5,8}

In the long term, the most common side effect is cumulative toxicity, and various hepatic studies have demonstrated a high frequency of fibrosis (1 to 50%) and cirrhosis (zero to 20%).¹² Blood biochemistry and other noninvasive methods, such as ultrasound and hepatic scintigraphy are not predictive, and biopsy remains the most reliable diagnostic test.^{4,8,9,10,11,12} All the guides and international norms for use of MTX recommend performing hepatic biopsy if the cumulative dose reaches one to 1.5 g in patients without risk factors (abuse of alcohol, personal or family history of hepatic disease, persistently high hepatic enzymes, diabetes mellitus, obesity and a history of exposure to hepatotoxic drugs). In patients with the above mentioned risk factors, the biopsy should be performed at the beginning of treatment.^{4,9,10} The histopathological findings from the biopsies are standardized into five levels: I – normal; II – moderate or serious steatosis, nuclear variation, inflammation; IIIA – mild fibrosis; IIIB – moderate to serious fibrose; and IV – cirrhosis. Regarding the interpretation of the results, it is recommended that patients with level I or II can continue the treatment; while for those with level IIIA alternative therapeutics should be considered or to maintain MTX for six months and then repeat the biopsy; those with level IIIB or IV should interrupt MTX therapy.^{8,9} table 2 shows the ideal time schedule for performing biopsies in prolonged therapies with MTX.¹⁰ However, considering that the complication rate of hepatic biopsies vary from 0.01 to 10% and that such a procedure is contraindicated for patients with comorbidity, such as blood dyscrasia, cardiac insufficiency and advanced age, less invasive methods are being sought to evaluate fibrosis and hepatic cirrhosis, the most promising being dynamic hepatic scintigraphy and measuring serum type III procollagen.^{11,12,13} The blood dosage of type III procollagen, an amino-terminal propeptide, every three months, according to some authors, could significantly reduce the number of biopsies, because persistently normal rates indicate a minimal risk of developing hepatic fibrosis.^{3,12,13}

Tabela 2: Biópsia hepática e dose cumulativa de MTX¹⁰
Table 2: Hepatic biopsy and cumulative dose of MTX¹⁰

Pacientes com fatores de risco: / Patients with risk factors:	Dose cumulativa (g) / Cumulative dose (g)
Primeira biópsia / First biopsy	0,12 a 0,24 (dois a quatro meses de terapia) 0.12 to 0.24 (2 to 4 months of therapy)
Repetir biópsia / Repeat biopsy	1 a / to 1.5
Próxima biópsia / Next biopsy	3 a / to 4
Pacientes sem fatores de risco: / Patients without risk factors:	
Primeira biópsia / First biopsy	1 a / to 1.5
Repetir biópsia / Repeat biopsy	3
Próxima biópsia / Next biopsy	4

vamente o número de biópsias, pois taxas persistentemente normais indicam risco mínimo de desenvolvimento de fibrose hepática.^{3,12,13}

Com a tendência atual à utilização de esquemas rotativos, nos quais o MTX entra como uma das medicações a ser usada por períodos de no máximo um ano, em alternância com outras medicações ou procedimentos, além da chegada das terapias biológicas, é provável que no futuro essas discussões sobre hepatotoxicidade cumulativa sejam reconsideradas.^{11,12}

Entre as principais reações adversas relatadas nas dosagens usadas para tratar psoríase, estão, além de leucopenia, trombocitopenia e anemia megaloblástica, cefaléia, mal-estar geral, vertigens, dificuldade de concentração, distúrbios digestivos (anorexia, gosto metálico, náuseas, vômitos, diarreia e úlcera gástrica), ulcerações na mucosa oral ou estomatite, alopecia, fotossensibilidade, urticária, eritema acral, candidíase, foliculite, febre e depressão.⁴ Há relatos de linfomas e carcinomas cutâneos em pacientes tratados com MTX.^{4,10} Em alguns casos, os linfomas regrediram quando a medicação foi descontinuada, sugerindo forte relação causal. Nefrotoxicidade é rara e praticamente nula, já que na avaliação pré-terapêutica exige-se função renal correta e o paciente é orientado a evitar associações com drogas nefrotóxicas ou que interagem com o MTX. Toxicidade pulmonar secundária ao MTX é pouco comum e de fisiopatologia ainda mal conhecida, podendo ser de dois tipos: pneumopatia aguda de hipersensibilidade imprevisível, e o segundo tipo crônico obstrutivo, decorrente de fibrose intersticial difusa progressiva. Com relação à reprodução, é droga abortiva e teratogênica, principalmente durante o primeiro trimestre (categoria X) e, no sexo masculino, pode causar oligospermia transitória e efeito mutagênico a longo prazo, estando formalmente contra-indicada para homens e mulheres que queiram procriar durante todo o tratamento e por três meses após a alta.⁹ A administração de ácido fólico na dose de um a 5mg/dia costuma melhorar os sintomas digestivos e prevenir anemia megaloblástica.^{10,14}

Toxicidade cutânea com necrose epidérmica de placas de psoríase é outro efeito colateral que tem sido descrito em poucos casos, geralmente em pacientes idosos.^{15,16,17} Nos casos relatados, todos os pacientes tinham 55 anos ou mais, e muitos deles apresentavam algum grau de insuficiência renal. Portanto, em pacientes nessa faixa etária, é aconselhável que se tenha mais atenção com a função renal (clearance de creatinina, se necessário) e com interações medicamentosas que poderiam fazer parte do mecanismo patogênico das ulcerações nas placas e nas mucosas, e que são indicadores precoces de mielotoxicidade.

São contra-indicações absolutas ao uso do MTX: gravidez e aleitamento, soropositividade para HIV, imunodeficiência clínica ou biológica, doença infecciosa em atividade, insuficiência renal, hepatite ativa ou recente, cirrose, consumo de bebidas alcoólicas acima de 100g de álcool por dia, úlcera gastroduodenal ativa, hemoglobina abaixo de 10g/dl, leucopenia abaixo de 3.000/mm³ ou plaquetas

With the current tendency to use rotating treatments, in which MTX enters as one of the medications to be used for periods of one year at the most in alternation with other medications or procedures, and the advent of biological therapies, it is probable that in the future these discussions on cumulative hepatotoxicity will be reconsidered.^{11,12}

In the dosages used to treat psoriasis, the main adverse reactions described include, besides leukopenia, thrombocytopenia and megaloblastic anemia, migraine, general indisposition, vertigo, concentration difficulty, digestive disturbances (anorexia, metallic taste, nausea, vomits, diarrhea and peptic ulcer), ulceration of the oral mucous membrane or stomatitis, alopecia, photosensitivity, urticaria, acral erythema, candidiasis, folliculitis, fever and depression.⁴ There have been reports of lymphomas and cutaneous carcinomas in patients treated with MTX.^{4,10} In some cases, the lymphomas receded when the medication was discontinued, suggesting a strong causal relationship. Nephrotoxicity is rare and practically null, since in the pre-therapeutics evaluation correct renal function is demanded and the patient is advised to avoid associations with drugs that are nephrotoxic or that interact with MTX. Secondary pulmonary toxicity to MTX is not common and the physiopathology is still poorly understood, but could be of two types: acute pneumopathy, with unpredictable hypersensitivity; and secondly obstructive chronic type, due to progressive diffuse interstitial fibrosis. Regarding reproduction, it is an abortive and teratogenic drug, mainly during the first quarter of pregnancy (category X) and, in the male gender, it can cause transitory oligospermia with a long-term mutagenic effect, and is therefore formally contraindicated for men and women who wish to have children during the entire treatment and for three months after discharge.⁹ The administration of folic acid at a dose of one to 5 mg/day improves the digestive symptoms and prevents megaloblastic anemia.^{10,14}

Cutaneous toxicity with epidermal necrosis of psoriasis plaques is another side effect that has been described in a few cases, usually among elderly patients.^{15,16,17} In the reported cases, all the patients were aged 55 years or older, and many presented some degree of renal insufficiency. Therefore, for patients in this age group, it is advisable that more attention is taken over the renal function (creatinine clearance, if necessary) and with medicamentous interactions that could be part of the pathogenic mechanism of the ulceration in the plaques and in the mucous membranes, and that are indicative of precocious myelotoxicity.

Absolute contraindications for the use of MTX are: pregnancy and breast feeding, seropositivity for HIV, clinical or biological immunodeficiency, active infectious disease, renal insufficiency, active or recent hepatitis, cirrhosis, consumption of alcoholic drinks greater than 100g of alcohol a day, active gastroduodenal ulcer, hemoglobin below 10g/dl, leukopenia below 3,000/mm³ or platelets below

abaixo de 100.000/mm³. A não ser em situações excepcionais, não se deve prescrever MTX para crianças.^{4,8,9}

A terapia tópica concomitante deve ser estimulada como forma de aumentar a eficácia e diminuir a dose de MTX. Embora possam ocorrer efeitos colaterais graves quando o MTX é associado a outros tratamentos sistêmicos, em casos recalcitrantes, conseguem-se bons resultados com uso combinado ou sequencial de MTX e puvaterapia (Puva) ou fototerapia UVB, ou acitretina, por curtos períodos e com monitorização adequada.^{8,9} A associação à ciclosporina deve ser reservada para casos excepcionais, pois a eliminação dos dois fica diminuída, elevando seus níveis sanguíneos, com risco aumentado de efeitos colaterais graves.¹⁸ Com o advento das terapias biológicas, na artrite psoriásica há relatos de uso combinado de MTX e drogas antiTNF, que não apresentam interação.²

Em conclusão, o MTX ainda representa uma opção de tratamento com boa relação eficácia/custo/tolerância, notadamente em países mais pobres, como o Brasil. A decisão final da escolha terapêutica de paciente com psoríase deve ser baseada em suas necessidades e preferências, mas também nas conseqüências clínicas e econômicas da estratégia terapêutica adotada, e alguns estudos confirmam maior tempo de remissão e menor custo em esquemas rotativos com o emprego do MTX.¹⁹

ACITRETINA

Acitretina (Neotigason®) é retinóide sintético de segunda geração, monoaromático, que substituiu o etretinato (Tigason®) no tratamento da psoríase. Tem ação também em distúrbios da queratinização, em certas dermatoses (líquen plano, lúpus eritematoso, líquen nítido, líquen escleroatrófico, líquen amilóide, pustulose subcórnea, hiperplasia angiolímfóide com eosinofilia, foliculite eosinofílica), em linfomas cutâneos e na quimioprevenção e tratamento de câncer cutâneo em genodermatoses (xeroderma pigmentoso, síndrome do nevo basocelular, epidermodisplasia verruciforme) e nos induzidos por Puva e ciclosporina.^{20,21,22,23}

Sabe-se que os retinóides se ligam a receptores nucleares alterando a expressão de uma variedade de gens, mas ainda não está totalmente esclarecido o mecanismo de ação da acitretina na psoríase, admitindo-se que tenha efeitos imunomoduladores e antiinflamatórios, além de agir sobre o crescimento e a diferenciação celular epidérmica.^{21,23,24} Enquanto na epiderme ela reduz a proliferação de queratinócitos e estimula a diferenciação celular, na derme, inibe a migração de neutrófilos para a epiderme e reduz os linfócitos T CD25 na lesão em 50 a 65%, interferindo nas ações induzidas por diferentes citocinas.^{2,24} No entanto, em contraste com outras medicações antipsoriásicas, não é citotóxica nem imunossupressora.

O etretinato é pró-droga da acitretina, que é seu metabólito ativo, apresentando-se sob a forma isomérica com metabólitos trans e cis interconversíveis (Figura 2),

100,000/mm³. Apart from exceptional cases, MTX should not be prescribed for children.^{4,8,9}

Concomitant topical therapy should be stimulated as a form of increasing the effectiveness and to reduce the dose of MTX. Although serious side effects can occur when MTX is associated to other systemic treatments, in recalcitrant cases, good results are obtained with a combined or sequential use of MTX and PUVA therapy or UVB phototherapy, or acitretin, for short periods and with appropriate monitoring.^{8,9} Association with cyclosporin should be reserved for exceptional cases, since the elimination of the two is decreased, thereby elevating their blood levels, with an increased risk of serious side effects.¹⁸ With the arrival of biological therapies, in psoriatic arthritis there are reports of the combined use of MTX and anti-TNF drugs, that do not present interaction.²

In conclusion, MTX still represents a treatment option with good efficacy/cost/tolerance relationship, especially in poorer countries, such as Brazil. The final decision of the therapeutic choice for patient with psoriasis should be based on their needs and preferences, but also on the clinical and economic consequences of the therapeutic strategy adopted, and some studies have confirmed a longer remission time and lower cost in rotating treatments with the use of MTX.¹⁹

ACITRETIN

Acitretin (Neotigason®) is a second generation synthetic retinoid and monoaromatic agent that has substituted etretinate (Tigason®) in the treatment of psoriasis. It presents also an action in disturbs of keratinization, in certain dermatoses (lichen planus, lupus erythematosus, lichen nitidus, lichen sclerosus et atrophicus, amyloid lichen, subcorneal pustular dermatosis, angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia, eosinophilic folliculitis), in cutaneous lymphomas and in the chemoprevention and treatment of cutaneous cancer in genodermatoses (xeroderma pigmentosum, basal cell nevus syndrome, epidermodysplasia verruciformis) and in conditions induced by Puva and cyclosporin.^{20,21,22,23}

It is known that retinoids bind to nuclear receptors, altering the expression of a variety of genes, but the mechanism of action of acitretin in psoriasis has yet to be fully explained, given that it has immunomodulatory and anti-inflammatory effects, besides acting on the growth and epidermal cellular differentiation.^{21,23,24} While in the epidermis it reduces the proliferation of keratinocytes and stimulates cellular differentiation, in the dermis it inhibits the migration of neutrophils to the epidermis and reduces the CD25 T lymphocytes in the lesion by 50 to 65%, thereby interfering in the actions induced by various cytokines.^{2,24} However, in contrast to other antipsoriatic medications, it is neither cytotoxic nor immunosuppressive.

Etretinate is the prodrug of acitretin, which is its active metabolite, presenting under the isomeric form with

sendo ambos teratogênicos.^{20,21} Embora tenha melhor perfil farmacocinético (pouca lipofilia e meia-vida de dois a quatro dias), pequenas quantidades de acitretina podem ser convertidas a etretinato, que é 50 vezes mais lipofílico e tem meia-vida de eliminação mais lenta (de 80 a 175 dias).^{20,21} A conversão é aumentada pelo consumo de álcool.^{10,21,25,26} Portanto, as advertências válidas para o etretinato também se aplicam à acitretina, que é formalmente contra-indicada na gestação (categoria X), sendo, em mulheres férteis, a contracepção obrigatória por período adicional de três anos após a alta. A ingestão de álcool também deve ser proibida durante o tratamento e por mais dois meses, acreditando-se que, na ausência do etanol, a acitretina seria totalmente eliminada ao final de dois meses.^{25,26} Deve-se ressaltar que existem xaropes, alguns medicamentos e temperos alimentares que eventualmente contêm etanol.¹⁰

Após administração oral, há variações individuais em sua absorção (de 36 a 95%).²¹ A biodisponibilidade é significativamente melhorada com a ingestão de alimentos. Devido a seu alto grau de ligação protéica, penetra rapidamente os tecidos corpóreos, atravessando a barreira placentária e sendo excretada pelo leite materno.^{20,21,23} A acitretina é metabolizada por isomerização para o isômero 13-cis (cisacitretina) por glicuronidação e por ruptura da cadeia lateral.^{20,21} A eliminação dá-se pelas vias hepática e renal, devendo a substância ser usada com cautela em portadores de insuficiência renal.

Embora a acitretina tenha poucas interações medicamentosas, há relato de possível interação com contraceptivo oral em microdosagem de progesterona, sendo esse tipo de pílula contra-indicado durante o tratamento com acitretina.^{20,21} Recomenda-se que pacientes em uso de fenitoína tenham suas doses ajustadas, uma vez que a acitretina diminui a ligação da fenitoína às proteínas plasmáticas e há relatos de diminuição da efetividade da acitretina durante tratamento com carbamazepina e primidona.^{21,22, 26,27} Também sugere-se que a acitretina aumente a sensibilidade à insulina endógena, motivo pelo qual os pacientes diabéticos devem ter controle rígido da glicemia. Como acontece com a isotretinoína, vitamina A e ciclinas potencializam o risco de hipertensão intracraniana e estão proibidas durante o tratamento com acitretina.

No Brasil, a acitretina está disponível em cápsulas de 10 e 25mg (Neotigason®). Está incluída na lista de medicamentos de alto custo do Ministério da Saúde, podendo ser disponibilizada a pacientes carentes matriculados nas secretarias de saúde dos diferentes estados. Em psoríase, a acitretina está indicada nas formas pustulosa, eritrodérmica, palmoplantar e em placa com envolvimento de mais de 20% da superfície corporal. Na artrite psoriásica, parece ser menos efetiva do que o MTX e a ciclosporina, ressaltando-se, porém, que não existem estudos controlados para essa indicação.²¹ Na infância, tem indicação nos casos graves não responsivos a tratamento tópico, desde

trans and cis interconvertible metabolites (Figure 2), both teratogenic.^{20,21} Although it has a better pharmacokinetic profile (only slightly lipophilic and with a half-life from two to four days), small amounts of acitretin can be converted into etretinate, which is 50 times more lipophilic and has a slower elimination half-life (from 80 to 175 days).^{20,21} The conversion is increased by the consumption of alcohol.^{10,21,25,26} Therefore, the warnings valid for etretinate are also applicable to acitretin, the latter being formally contraindicated in pregnancy (category X), and for fertile women, contraception is mandatory for an additional period of three years after discharge. Ingestion of alcohol should also be prohibited during the treatment and then for another two months, as it is believed that, in the absence of ethanol, the acitretin is totally eliminated by the end of two months.^{25,26} It should be emphasized that ethanol may be present in certain medicated syrups, medicines and alimentary seasonings.¹⁰

After oral administration, its absorption may vary between individuals (from 36 to 95%).²¹ The bioavailability is significantly improved with the ingestion of foods. Due to its high degree of protein connection, it penetrates the corporal tissues quickly, crossing the placental barrier and is secreted in maternal milk.^{20,21,23} Acitretin is metabolized through isomerization by the isomeric 13-cis-acitretin by glycuronidation and by rupture of the lateral chain.^{20,21} Elimination occurs by hepatic and renal paths, hence the substance should be used with caution in patients with renal insufficiency.

Although acitretin presents few drug interactions, there have been reports of possible interaction with oral contraceptives in microdoses of progesterone, such that this type of pill is contraindicated during treatment with acitretin.^{20,21} It is recommended that patients using phenytoin should have their doses adjusted, because acitretin reduces the connection of phenytoin to plasmatic proteins and there are reports of a decrease in the effectiveness of the acitretin during concomitant treatment with carbamazepine and primidone.^{21,22,26,27} It has also been suggest that acitretin increases sensitivity to endogenous insulin, a reason for which diabetic patients should undergo rigid control of glycemia. As occurs with isotretinoin, vitamin A and cyclines potentialize the risk of intracranial hypertension and are prohibited during treatment with acitretin.

In Brazil, acitretin is available in capsules of 10 and 25 mg (Neotigason®). It is included in the list of high-cost medicines of the Ministry of Health, and could be made available to poor patients enrolled in the health services of various states. In psoriasis, acitretin is suitable in the pustular, erythrodermal and palmoplantar forms as well as in plaque with involvement of more than 20% of the body surface. In psoriatic arthritis, it seems to be less effective than MTX and cyclosporin, however it is underscored that there are no controlled studies for this indication.²¹ In childhood, it is indicated for serious cases that do not respond to topi-

que seja monitorizado o potencial de toxicidade óssea, que é mais detectada em terapias de longa duração.^{20,22,23} As formas pustulosa e eritrodérmica são as que melhor respondem à acitretina em monoterapia (Figura 3). Nas formas em placa, a resposta pode ser melhorada combinando-se o retinóide a calcipotriol, calcitriol ou fototerapia (re-UVB, re-Puva).^{21,22,28,29} Geiger e Czarnetzki realizaram metanálise de 12 estudos e encontraram resultados de bons a excelentes (remissão total ou 80% ou mais de melhora) em 100% nas formas pustulosas, 83% nas eritrodérmicas e 76,5% nas formas em placa.^{21,27} Na maioria das vezes, consegue-se controlar as lesões com doses de 0,5 a 0,6mg/kg/dia ou 25 a 30mg/dia, em tomada única durante ou imediatamente após a refeição principal do dia. Na evolução, a dose deve ser reajustada de acordo com a resposta e a tolerância, sendo de 75mg/dia a dose máxima recomendada para adultos. Alguns estudos sugerem que a melhor estratégia de utilização dos retinóides é o regime de baixa dose inicial (10mg) seguida de aumento progressivo a cada duas a quatro semanas, até atingir a dose máxima bem tolerada.^{3,21} Os retinóides são os únicos medicamentos para os quais o ajuste das doses se faz em função da tolerância clínica e não em função da eficácia.³ Com essa estratégia de doses baixas no início, diminui-se a intensidade dos efeitos colaterais mucocutâneos e obtém-se maior adesão do paciente ao tratamento, resultando em 40% do desaparecimento das lesões e 60% de melhora.³ Quando usada em combinação com outros medicamentos, a dose prevista é menor (0,3 a 0,5mg/kg/dia) e, em crianças, de 0,4 a 0,5mg/kg, sendo a dose máxima recomendada de 35mg/dia. O uso combinado de acitretina com luz ultravioleta (re-Puva ou re-UVB) permite maximizar o efeito e diminuir o potencial de efeitos colaterais agudos e toxicidade cumulativa dos dois tratamentos.^{2,21,22,26,29} Estudos controlados mostram redução de até 42% na dose total de irradiação, o que significa menos carcinogênese.²⁹ Está indicada em pacientes com psoríase em placa de moderada a grave que não responderam a trata-

cal treatment, provided the potential for bone toxicity is monitored, which is detected mostly in prolonged therapies.^{20,22,23} Pustular and erythrodermal are the forms with best responses to acitretin as a monotherapy (Figure 3). In the plaque forms, the response can be improved by the combination of the retinoid with calcipotriol, calcitriol, or phototherapy (reverse-UVB, re-Puva).^{21,22,28,29} Geiger and Czarnetzki performed a meta-analysis of 12 studies and found good to excellent results (total remission or improvement of at least 80%) reaching 100% in the pustular forms, 83% in the erythrodermal and 76.5% in the plaque forms.^{21,27} Most of the time, the lesions can be controlled with doses of 0.5 to 0.6 mg/kg/day or 25 to 30 mg/day, in bolus during or immediately after the main meal of the day. During the clinical course, the dose should be readjusted according to the response and tolerance. The maximum dose recommended for adults is 75 mg/day. Some studies have suggested that the best strategy for using retinoids is a regimen with an initial low dose (10 mg) followed by a progressive increase every two to four weeks, until reaching the maximum well-tolerated dose.^{3,21} The retinoids are the only medicines for which the dose adjustment is done in function of the clinical tolerance rather than the effectiveness.³ This strategy of low initial doses, reduces the intensity of mucocutaneous side effects and raises compliance to treatment by the patient, resulting in 40% clearance of the lesions and 60% improvement.³ When used in combination with other medicines, the recommended dose is smaller (0.3 to 0.5 mg/kg/day) and in children 0.4 to 0.5 mg/kg/day, with a maximum recommended dose of 35 mg/day. The combined use of acitretin with ultraviolet light (reverse-Puva or reverse-UVB) maximizes the effect and reduces the potential acute side effects and cumulative toxicity of the two treatments.^{2,21,22,26,29} Controlled studies have demonstrated a reduction of up to 42% in the total dose of irradiation, which means less carcinogenesis.²⁹ This is indicated for patients with moderate to serious psoriasis in plaque that is refractive to isolated treatments with

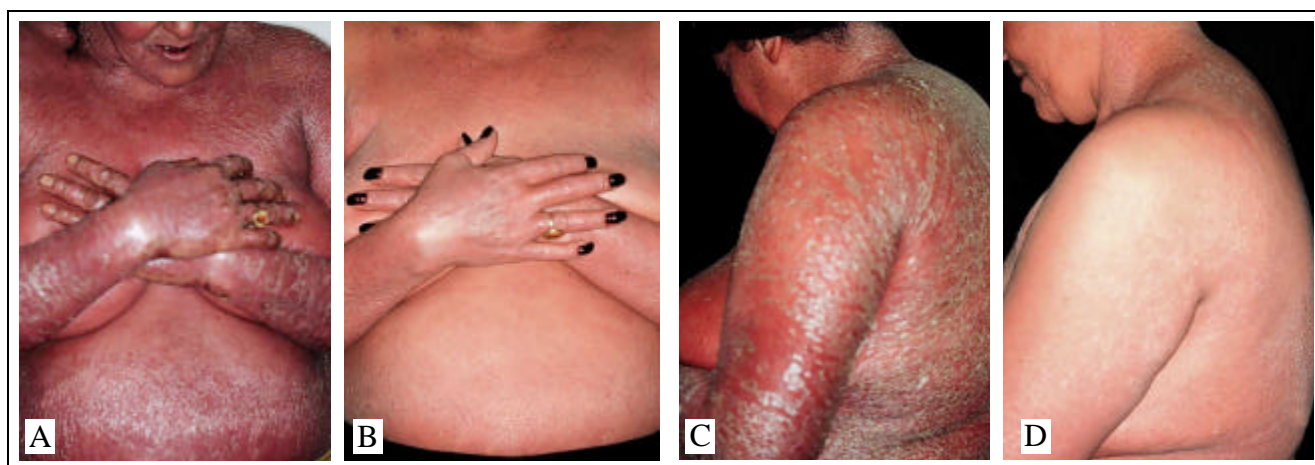


Figura 3 (A, B, C e D): Psoríase eritrodérmica tratada com acitretina (pré-tratamento e após seis semanas)
Figure 3 (A, B, C and D): Erythrodermic psoriasis treated with acitretin (pretreatment and after 6 weeks)

mentos isolados com UVB, Puva, acitretina e também naqueles não responsivos ou nos que demandam uso limitado por efeitos colaterais com MTX e ciclosporina.²⁹ Os protocolos de tratamento com re-Puva e re-UVB recomendam iniciar a terapia com retinóide duas semanas antes da primeira sessão de fototerapia (10mg/dia e 25mg/dia para pacientes com peso abaixo e acima de 70kg, respectivamente), para diminuir a espessura da camada córnea e da epiderme, tornando-a mais suscetível aos efeitos dos raios UV; no caso de a acitretina ser adicionada após iniciada a fototerapia, deve-se reduzir a dose de UV pela metade.^{28,29}

Em formas graves e recalcitrantes, a acitretina pode ser utilizada em esquema seqüencial com a ciclosporina, já que são drogas compatíveis, seus metabólitos dependem de isoenzimas hepáticas distintas, e seu perfil de efeitos colaterais é diferente, à exceção de maior possibilidade de elevação dos níveis de colesterol e triglicérides no soro.²² A monitorização, portanto, deve ser mais cuidadosa. Na primeira fase, introduz-se a ciclosporina, que é medicação supressiva com rápido início de ação. Na segunda fase, começa-se a usar a acitretina e, lentamente, retira-se a ciclosporina, ao mesmo tempo em que é ajustada a dose de acitretina, chegando-se à terceira fase de manutenção apenas com a acitretina. Se, durante a fase de manutenção, a acitretina mostrar-se ineficaz para manter as lesões sob controle, Puva ou UVB pode somar-se para reforçar seu efeito terapêutico.²² A associação com MTX é perigosa devido ao maior potencial de toxicidade. Nas terapias rotativas em que se alternam fototerapia UVB, Puva, MTX, ciclosporina e acitretina, esta última deverá ser instituída preferencialmente na seqüência final, uma vez que há estudos que sugere o papel da acitretina na quimioprolifaxia de câncer cutâneo e tratamento de lesões induzidas por ciclosporina e Puva.^{10,30,31}

Na avaliação pré-terapêutica, é mandatório dosar enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, gama GT), colesterol total e triglicérides, além de glicose, uréia, creatinina, hemograma completo e sumário de urina.^{10,21} Quando houver intenção de terapia a longo prazo, sugere-se avaliar o estado ósseo e, em crianças e adolescentes, idade óssea e mensuração do crescimento, procedimentos que deverão ser repetidos anualmente, embora não exista consenso sobre quais exames seriam mais preditivos.^{10,21,23} A dosagem das enzimas hepáticas e do perfil lipídico deve ser repetida ao final de duas semanas de tratamento, nos três primeiros meses mensalmente e, a seguir, a cada três meses. Mulheres com potencial de engravidar devem assinar termo de consentimento e ser orientadas a usar método contraceptivo por até três anos após a alta. Obrigatoriamente, deverão realizar teste de gravidez (β -HCG) pré-tratamento e, a seguir, mensalmente. Tanto mulheres quanto homens em uso de acitretina não devem doar sangue durante o tratamento e por mais três anos.

Entre os efeitos colaterais, a teratogenicidade é o mais grave. A acitretina é droga embriotóxica e teratogêni-

UVB, Puva, acitretin and also in those unresponsive or which demand a limited use due to the side effects from MTX and cyclosporin.²⁹ The treatment protocols with reverse-Puva and reverse-UVB recommend therapy to be initiated with retinoid two weeks before the first phototherapy session (10 mg/day and 25 mg/day for patients with weight below and above 70 kg, respectively), to reduce the thickness of the corneal layer and of the epidermis, in order to render them more susceptible to the effects of the UV rays; if acitretin is added after initiating phototherapy, the UV dose should be reduced by half.^{28,29}

In serious and recalcitrant forms, acitretin can be used in a sequential regimen with cyclosporin, since they are compatible drugs, their metabolites depend on different hepatic isoenzymes, and the profile of side effects is different, except for a greater possibility of elevation in the serum levels of cholesterol and triglycerides.²² The monitoring should, therefore, be more careful. In the first phase, cyclosporin is introduced, as it is a suppressive medication and presents a rapid onset of action. In the second phase, acitretin is initiated and the cyclosporin is gradually withdrawn, while at the same time adjusting the dose of acitretin, until the third maintenance phase is reached with acitretin alone. If, during the maintenance phase, acitretin proves to be ineffective in the control of the lesions, Puva or UVB can be added to reinforce its therapeutic effect.²² The association with MTX is dangerous due to a greater potential for toxicity. In rotating treatments that alternate UVB and Puva phototherapy, MTX, cyclosporin and acitretin, the latter should be placed preferentially in the final sequence, since there are studies suggesting a role for acitretin in the chemoprophylaxis of cutaneous cancer and treatment of lesions induced by cyclosporin and Puva.^{10,30,31}

In the evaluation prior to therapeutics, it is mandatory to dose hepatic enzymes (GOT, GPT, alkaline phosphatase, bilirubin, gamma-glutamyl transferase), total cholesterol and triglycerides, besides glucose, urea, creatinine, complete blood count and urine summary.^{10,21} When intending to initiate long-term therapy, the bone status evaluation is suggested and, in children and adolescents, bone age and growth parameters. These procedures should be repeated annually, although there is consensus regarding which exams are more predictive.^{10,21,23} The dosage of hepatic enzymes and the lipid profile should be repeated at the end of two weeks of treatment, then monthly for the following three months and after this, at every three months. Women who could potentially become pregnant should sign a consent term and be counseled to use a contraceptive method for three years after discharge. It is mandatory to perform a pregnancy test (β -HCG) prior to treatment and then on a monthly basis. Neither women nor men using acitretin should donate blood during the treatment and for a further three years afterwards.

Among the side effects, teratogenicity is the most serious. Acitretin is an embryotoxic and teratogenic drug

ca (categoria X), sendo as principais malformações congênitas anomalias do SNC (hidrocefalia, microcefalia), malformações oculares (microcefalia), orelhas pequenas ou ausentes, dismorfia facial, fenda palatina, alterações ósseas com defeitos nos membros, anomalias cardiovasculares, defeito tímico, deficiência do hormônio da paratireóide e retardo mental.^{21,23,32} Comparativamente à isotretinoína, a acitretina causa menos defeitos cardíacos e mais alterações no esqueleto acral. No homem, a acitretina não altera a espermatogênese. Os efeitos mucocutâneos são os mais frequentes, mas são tratáveis, dose-dependentes e reversíveis com diminuição da dose ou suspensão do tratamento. Incluem: queilite (de 82 a 96%), boca seca, nariz seco, epistaxe, olhos secos, intolerância a lentes de contato, blefarconjuntivite, xerose, prurido, fotossensibilidade, descamação palmoplantar e de polpas digitais, descamação cutânea, fragilidade cutânea, pele aderente, dificuldade de cicatrização, colonização da pele por *S. aureus*, unhas frágeis, distrofia ungueal, granulomas piogênicos periungueais, alopecia, alteração da textura do cabelo, vaginite, uretrite e sangramento retal.^{21,23,26} Quando comparada à isotretinoína, causa mais descamação palmoplantar, mais alterações ungueais, mais fragilidade cutânea e mais alopecia.²³ Estudos não randomizados sugerem que a suplementação de vitamina E na dose de 800UI diária pode aliviar alguns dos efeitos mucocutâneos dos retinóides.¹⁰ Outros efeitos relatados são: astenia, hipersudação, cefaléia, disestesias, artralguas, mialgias, vista borrada, cegueira noturna, otite. Até hoje, apenas um caso de hipertensão intracraniana foi relatado em um paciente recebendo concomitantemente ciclinas.^{21,23,26}

As alterações laboratoriais mais importantes são elevação das enzimas hepáticas AST e ALT (de cinco a 33%), hipertrigliceridemia (de 14 a 66%) e hipercolesterolemia (de nove a 33%).^{21,23,32} Na maioria dos casos relatados, as alterações revertem com diminuição da dose, combinada a alterações dietéticas ou tratamento com drogas hipolipemiantes. Não se deve permitir que os níveis de triglicérides ultrapassem 800mg/dl pelo risco de pancreatite e xantomas eruptivos.^{21,23} Já foram descritos casos de hepatite por acitretina, mas hepatotoxicidade grave é rara. A terapia a longo prazo não causou alterações histológicas hepáticas significativas num grupo de pacientes pré-selecionados para potencial hepatotoxicidade e acompanhados prospectivamente por três anos.²¹ Portanto, a biópsia hepática não é preconizada para pacientes tratados a longo prazo com acitretina, diferentemente do que ocorre com MTX.

Os retinóides podem causar lesões ósseas semelhantes aos achados ósseos da hipervitaminose A: hiperostoses, calcificação de ligamentos, fechamento prematuro de epífises e possível osteoporose. Em crianças que necessitem de terapia a longo prazo (mais comum em distúrbios da queratinização e genodermatoses), recomenda-se que a dose de manutenção seja a menor possível, como forma de prevenir toxicidade do esqueleto.^{21,23,26} Em adultos, a associação da

(category X), the main malformations are: congenital anomalies of the CNS (hydrocephaly and microcephaly); ocular malformations (microcephaly); small or absent ears; facial dysmorphism; cleft palate; bone alterations with defects in the members; cardiovascular anomalies; thymic defects; parathyroid hormone deficiency; and mental retardation.^{21,23,32} Compared to isotretinoin, acitretin causes less heart defects and more alterations in the acral skeleton. In men, acitretin does not alter the spermatogenesis. Mucocutaneous effects are the most frequent, but are treatable, dose-dependent and reversible with a decrease in the dose or suspension of the treatment. They include: cheilitis (82 to 96%), dry mouth, dry nose, epistaxis, dry eyes, intolerance to contact lenses, blepharconjunctivitis, xerosis, pruritus, photosensitivity, palmoplantar desquamation and also of the digital pulps, cutaneous desquamation, cutaneous fragility, adherent skin, difficulty in cicatrization, colonization of the skin by *S. aureus*, fragile nails, unguial dystrophy, pyogenic periungual granulomas, alopecia, alteration of the hair texture, vaginitis, urethritis and rectal bleeding.^{21,23,26} When compared to isotretinoin, it causes more palmoplantar desquamation, more unguial alterations, more cutaneous fragility and more alopecia.²³ Non-randomized studies have suggested that vitamin E supplementation, at a daily dose of 800 IU, can relieve some of the mucocutaneous effects of the retinoids.¹⁰ Other effects that have been reported are: asthenia, hyperhidrosis, migraine, dysesthesia, arthralgia, myalgia, blurred vision, night blindness, and otitis. To date, only one case of intracranial hypertension has been reported in a patient receiving concomitant cyclines.^{21,23,26}

The most important laboratorial alterations are rises of the GOT and GPT hepatic enzymes (from five to 33%), hypertriglyceridemia (from 14 to 66%) and hypercholesterolemia (from nine to 33%).^{21,23,32} In most of the reported cases, the alterations reverted following a reduction in the dosage, combined with dietary alterations or treatment with hypolipemiant drugs. The triglyceride levels should not exceed 800 mg/dl due to the risk of pancreatitis and eruptive xanthoma.^{21,23} Cases of hepatitis due to acitretin have already been described, but serious hepatotoxicity is rare. Long-term therapy did not cause significant hepatic histological alterations in a group of patients pre-selected for potential hepatotoxicity and followed-up prospectively for three years.²¹ Therefore, hepatic biopsy is not recommended for patients on long-term treatment with acitretin, unlike when using MTX.

Retinoids can cause bone lesions similar to the bone findings of hypervitaminosis A: hyperostosis, calcification of ligaments, premature closing of epiphyses and possible osteoporosis. In children that need long-term therapy (more common in disturbances of keratinization and genodermatoses), it is recommended that the maintenance dose is the lowest possible, as a mean of preventing skeletal toxicity.^{21,23,26} In adults, the association of osteoporosis to chronic treatment of psoriasis with acitretin has yet to be fully clarified; the data are conflicting, and prospective studies

osteoporose ao tratamento crônico com acitretina na psoríase não foi ainda completamente elucidada; os dados são conflitantes, e estudos prospectivos questionam resultados de estudos anteriores retrospectivos, nos quais os níveis de osteoporose detectados podem ter sido causados pelo próprio processo de envelhecimento.^{22,26} Devido a isso, nos pacientes com perspectiva de tratamento de longa duração, deve-se avaliar previamente o estado ósseo.²⁶

São contra-indicações absolutas ao uso da acitretina: gestação ou desejo de engravidar nos próximos anos, insuficiência hepática e renal graves e alergia ao parabeno contido nas cápsulas. Hiperlipidemia, *diabetes mellitus* e osteoporose são contra-indicações relativas. Em diabéticos, obesos, consumidores de álcool e naqueles com hiperlipidemia hereditária, a acitretina deve ser usada com cautela devido ao potencial aumentado de hepatotoxicidade e pancreatite.

Mulheres em idade fértil e necessitando de tratamento com retinóide sistêmico podem usar como alternativa a isotretinoína, de eliminação mais rápida, embora com menor ação na psoríase que na acne. Quando associada a calcipotriol, mostrou eficácia moderada na psoríase em placa; em doses altas (um a 1,5mg/kg/dia) ou associada à fototerapia, foi altamente eficaz em psoríase pustulosa.^{21,29,32,33}

Em resumo, excluída a possibilidade de gravidez, com seleção do paciente apropriada e monitorização adequada, a terapia com acitretina não costuma ser acompanhada de efeitos colaterais maiores, aumentando o tempo de remissão em relação a MTX e ciclosporina.^{34,35} Hiperlipidemia e toxicidade hepática são controláveis com monitorização de exames e ajustes nas doses. Não sendo imunossupressora, reduz a ocorrência de cânceres cutâneos em pacientes que tenham sido tratados previamente com terapias carcinogênicas e, como a acitretina não está associada a toxicidade cumulativa, torna-se excelente opção para terapia de manutenção a longo prazo e para idosos.^{3,32,33,34,35} □

have questioned the results of previous retrospective studies, in which the levels of osteoporosis detected might have been caused by the aging process itself.^{22,26} Thus, in patients with a perspective of long-term treatment, the bone status should be evaluated beforehand.²⁶

There are absolute contraindications to the use of the acitretin: gestation or desire to become pregnant within the next several years, serious hepatic and renal insufficiency and allergy to the parabeno contained in the capsules. Hyperlipidemia, diabetes mellitus and osteoporosis are relative contraindications. Among diabetics, those that are obese, consumers of alcohol or have hereditary hyperlipidemia, should use acitretin with caution, due to the increased potential of hepatotoxicity and pancreatitis.

Women in fertile age and who need treatment with systemic retinoids can use isotretinoin as an alternative, since it has a faster elimination, albeit with less action against psoriasis than acne. When associated to calcipotriol, it has proven to be moderately effective for psoriasis in plaque; in high doses (one to 1.5 mg/kg/day) or associated to phototherapy, and was highly effective in pustular psoriasis.^{21,29,32,33}

In summary, excluded the possibility of pregnancy, and with appropriate patient selection and proper monitoring, acitretin therapy is not usually followed by major side effects, increasing the period of remission in relation to MTX and cyclosporin.^{34,35} Hyperlipidemia and hepatic toxicity are controllable with the monitoring of exams and adjustment of the dosages. As it is not an immunosuppressant drug, the use of acitretin reduces the occurrence of cutaneous cancers in patients that have previously been treated with carcinogenic therapies and, as acitretin is not associated to cumulative toxicity, it represents an excellent option for long-term maintenance therapy and for elderly patients.^{3,32,33,34,35} □

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Bérard F, Nicolas J-F. Physiopathologie du psoriasis Ann Dermatol Venereol 2003;130:837-42.
- Cather J, Menter A Novel Therapies for Psoriasis Am J Clin Dermatol 2002;3(3):159-73.
- Dubertret L. Perspectives thérapeutiques proches ou lointanes Ann Dermatol Venereol 2003;130:860-4.
- Bournerias I, Chosidow O. Méthotrexate et psoriasis. Pharmacologie et prise en charge thérapeutique Ann Dermatol Venereol 1994;121:69-74.
- Olsen EA. The pharmacology of methotrexate J Am Acad Dermatol 1991;25:306-18.
- Zanolli MD, Sherertz EF, Hedberg AE Methotrexate: Anti-inflammatory or antiproliferative? J Am Acad Dermatol 1990;22:523-4.
- Weinstein GD, Jeffes E, Mc Cullough JL. Cytotoxic and immunologic effects of methotrexate in psoriasis J Invest Dermatol 1990;95:49S-52S.
- Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein GD. Methotrexate in psoriasis: Revised guidelines J Am Acad Dermatol 1988;19:145-55.
- Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. J Am Acad Dermatol 1998;38:478-85.
- Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies J Am Acad Dermatol 2001;45:649-61.
- Boffa MJ, Chalmers RJG, Haboubi NY et al. Sequential liver biopsies during long-term methotrexate treatment for psoriasis: a reappraisal Br J Dermatol 1995;133:774-8.
- Zachariae H. Liver biopsies and methotrexate: a time for reconsideration? J Am Acad Dermatol 2000;42:531-4.
- Zachariae H, Heickendorff L, Sogaard H. The value of amino-terminal propeptide of type III procollagen in routine screening

- for methotrexate-induced liver-fibrosis: a 10-year follow-up *Br J Dermatol* 2001;144:100-3.
14. Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis *J Am Acad Dermatol* 1993;28(3):466-9.
 15. Harrison PV. Methotrexate-induced epidermal necrosis *Brit J Dermatol* 1997;116:867-9.
 16. Kazlow DW, Federgun D, Kurtin S, Lebowhl M. Cutaneous ulceration caused by methotrexate *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S197-8.
 17. Ataíde DST, Esmanhoto LDK, Helmar KA et al. Ulceração das placas psoriásicas – efeito cutâneo adverso do metotrexato em altas doses no tratamento da psoríase: relato de três casos *An bras Dermatol* 2003;78(6):749-53.
 18. Korstanje MJ, van Breda Vriesman CJP, van de Staak WJBM. Cyclosporine and methotrexate: A dangerous combination. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(2):320-1.
 19. Ellis CN, Reiter KL, Bandekar RR, Fendrick AM. Cost-effectiveness comparison of therapy for psoriasis with a methotrexate-based regimen versus a rotation regimen of modified cyclosporine and methotrexate *J Am Acad Dermatol* 2002;46:242-50.
 20. Saurat J-H. Retinoids and psoriasis: Novel issues in retinoid pharmacology and implications for psoriasis treatment *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:S2-6.
 21. Berbis P. Acitretine *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128:737-45.
 22. Koo JYM. Current Consensus and Update on Psoriasis Therapy: A perspective from the US. *J Dermatol* 1999; 723-33.
 23. Brecher AR, Orlow SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:178-82.
 24. Gottlieb S, Hayes E, Gilleaudeau P et al. Cellular actions of etretinate in psoriasis: enhanced epidermal differentiation and reduced cell-mediated inflammation are unexpected outcomes *J Cutan Pathol* 1996; 23(5):404-8.
 25. Larsen GF, Steinkjer B, Jakobsen P et al. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake *Br J Dermatol* 2000;143(6):1164-9.
 26. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: An overview of adverse effects *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S7-12.
 27. Geiger JM, Czarnetzki BM. Acitretin (Ro 10-1670, etretin): overall evaluation of clinical studies *Dermatologica* 1988; 176:182-90.
 28. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today *J Am Acad Dermatol* 2003;49:978-86.
 29. Lebowhl M, Drake L, Menter A et al. Consensus conference: Acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis *J Am Acad Dermatol* 2001;45:544-53.
 30. Van de Kerkhof PCM, De Rooijm MJM. Multiple squamous cell carcinoma in a psoriatic patient following high-dose phototherapy and cyclosporin treatment: response to long-term maintenance *Br J Dermatol* 1997; 136: 275-8.
 31. Agnew KL, Bunker CB. Multiple squamous carcinoma in a psoriatic associated with cyclosporin, alcohol abuse and ultraviolet radiation exposure which were suppressed by acitretin *J EADV* 2003;17:113-4.
 32. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T et al. Current systemic therapies for psoriasis: Where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003;49: S66-77.
 33. Kenneth GL, Weinstein GD. Psoriasis: Current Perspectives with an Emphasis on Treatment *Am J Med* 1999;107:595-605.
 34. Al-Suwaidan SN, Feldman SR. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis 2000;42:796-802.
 35. Koo J, Lebowhl M. Duration of remission of psoriasis therapies *J Am Acad Dermatol* 1999;41:51-9.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Gladys Aires Martins

SQSW 305-B-612

70673-422 Brasília DF

Questões e Resultados das Questões / *Questions and Answers to Questions*

1. As afirmações abaixo estão corretas, EXCETO:
 - a) A psoríase está associada a predisposição genética, com modo de herança multifatorial.
 - b) A psoríase é imunomodulada por resposta tipo 2.
 - c) Interferon- δ e TNF α são citocinas implicadas na imunopatogênese da psoríase.
 - d) Tacrolimus inibe a ativação de linfócitos e a síntese e expressão de citocinas.
 - e) CW6 provavelmente é um marcador para o gen determinante de susceptibilidade à psoríase.
2. Assinale a afirmativa correta:
 - a) MTX freia a produção de IL-8 e aumenta a renovação das células epidérmicas.
 - b) Alimentos leitosos podem diminuir a biodisponibilidade do MTX.
 - c) MTX é um ácido orgânico fraco excretado predominantemente pelo fígado.
 - d) MTX aumenta a quimiotaxia dos neutrófilos na epiderme psoriásica.
 - e) Alimentos leitosos podem melhorar a biodisponibilidade do MTX.
3. Os seguintes medicamentos interagem com o MTX, provocando diminuição da eliminação renal:
 - a) Ciclosporina e dipiridamol.
 - b) Penicilina e probenecid.
 - c) Probenecid e dipiridamol.
 - d) Dipiridamol e retinóides.
 - e) Salicilatos e tetraciclina.
4. A curto prazo, o efeito colateral do MTX mais grave é:
 - a) Hepatotxicidade.
 - b) Mielotoxicidade.
 - c) Pneumopatia de hipersensibilidade.
 - d) Mucosite.
 - e) Cefaléia.
5. A longo prazo, o efeito colateral do MTX mais comum é:
 - a) Necrose cutânea.
 - b) Plaquetopenia.
 - c) Hepatotxicidade.
 - d) Insuficiência renal.
 - e) Anemia megaloblástica.
6. Entre as afirmações abaixo, assinale a única que não está correta:
 - a) Gravidez e aleitamento são contra-indicações para tratamento com MTX.
 - b) Os níveis de AST e ALT podem estar elevados quando o sangue é colhido um a dois dias após a tomada do MTX.
 - c) Na monitorização do tratamento com MTX, durante o primeiro mês, o hemograma deverá ser feito se manalmente.
 - d) Em caso de mielotoxicidade aguda, deve-se suspender o tratamento e aplicar imediatamente Heparina via parenteral.
 - e) O resultado terapêutico máximo costuma ocorrer ao final de dois meses.
7. A administração de ácido fólico:
 - a) Previne reações de hipersensibilidade ao MTX.
 - b) Diminui o risco de anemia megaloblástica.
 - c) Previne lesão renal.
 - d) Só é eficaz se utilizada via endovenosa.
 - e) Deve ser preconizada como forma de evitar fibrose e cirrose hepáticas.
8. A ACITRETINA:
 - a) É retinóide sintético de terceira geração.
 - b) É indicada exclusivamente no tratamento de formas graves de psoríase e em ictioses.
 - c) É pró-droga do etretinato.
 - d) Não é citotóxica nem imunossupressora.
 - e) Tem meia-vida de eliminação mais lenta do que o etretinato.
9. As formas que melhor respondem à MONOTERAPIA com Acitretina são:
 - a) Gutata e eritrodérmica.
 - b) Palmoplantar e ungueal.
 - c) Pustulosa e eritrodérmica.
 - d) Pustulosa generalizada e em grandes placas.
 - e) Em placas e pustulosa palmoplantar.
10. São contra-indicações ABSOLUTAS à terapia com acitretina:
 - a) Insuficiência renal grave.
 - b) Insuficiência hepática grave.
 - c) Em mulheres: gestação e desejo de engravidar nos próximos anos.
 - d) Alergia a parabem.
 - e) Todas acima.
11. Em comparação à isotretinoína, a ACITRETINA....
 - a) Causa menos alopecia.
 - b) Causa menos malformações cardiovasculares.
 - c) Causa menos descamação palmoplantar.
 - d) Causa menos alterações ungueais.
 - e) Causa menos fragilidade cutânea.

12. Na monitorização da acitretina, a seguinte alteração laboratorial deve chamar atenção do médico para risco de PANCREATITE:

- a) Glicose acima de 180mg/dl.
- b) Colesterol acima de 280mg/dl.
- c) Colesterol acima de 359mg/dl.
- d) AST e ALT acima de 100UI.
- e) Triglicérides acima de 800mg/dl.

13. O tratamento com ACITRETINA na psoríase INFANTIL:

- a) Está totalmente contra-indicado.
- b) Não deve ultrapassar três meses.
- c) Exige monitorização da idade óssea.
- d) É a melhor opção para psoríase em placas e artrite.
- e) Tem indicação nos casos graves, não responsivos à Puva.

14. Os seguintes medicamentos/procedimentos podem ser combinados à acitretina, permitindo menos toxicidade cumulativa, menos tempo de terapia e maior tempo de remissão:

- a) UVB (re-UVB).
- b) Puva (re-Puva).
- c) Calcipotriol/calcitriol.
- d) Vitamina E oral.
- e) a, b e c estão corretas.

15. A “melhor estratégia” de uso da ACITRETINA é:

- a) Regime de baixa dose inicial.
- b) Não ultrapassar a dose diária de 0,3mg/kg.
- c) Regime de alta dose inicial.
- d) Terapia seqüencial com ciclosporina.
- e) Doses fracionadas ao longo dos dias, longe das refeições.

16. Na avaliação pré-tratamento do MTX é OBRIGATÓRIO:

- a) Sorologia anti-HIV
- b) Clearance de creatinina
- c) Lipidograma completo
- d) Beta-HCG para mulheres em idade fértil
- e) Biópsia hepática

17. Considera-se contra-indicação ABSOLUTA o uso de MTX:

- a) leucopenia abaixo de 4.000/mm³
- b) plaquetopenia abaixo de 100.000/mm³
- c) passado de úlcera gastro-duodenal
- d) idade acima de 60 anos
- e) diabetes

18. A ACITRETINA:

- a) Não é excretada pelo leite materno
- b) Tem ação citotóxica e imunossupressora
- c) É eliminada exclusivamente por via renal
- d) Está associada à toxicidade cumulativa
- e) Pode reduzir a ocorrência de cânceres cutâneos em pacientes previamente tratados com PUVA e ciclosporina

19. Comparando-se o MTX à ACITRETINA, podemos concluir:

- a) Ambos são teratogênicos
- b) Ambos são contra indicados na infância
- c) O MTX causa menos transtornos digestivos que a Acitretina
- d) Ambos necessitam de receituário especial e assinatura de termo de consentimento
- e) A acitretina leva à plaquetopenia enquanto que o MTX à leucopenia

20. Assinale o CORRETO:

- a) A ciclosporina leva a tempo de remissão mais prolongado que a Acitretina
- b) O MTX leva a tempo de remissão mais prolongado que a Acitretina
- c) A Acitretina leva a tempo de remissão mais prolongado que a Ciclosporina
- d) A fototerapia UVB associada a MTX leva a maior período de remissão que a re-PUVA
- e) O MTX não deve ser associado à fototerapia

GABARITO

Citoqueratinas
2004; 79(2): 135-145

- | | |
|-------|-------|
| 1. a | 11. c |
| 2. c | 12. d |
| 3. b | 13. b |
| 4. b | 14. c |
| 5. d | 15. c |
| 6. c | 16. a |
| 7. c | 17. d |
| 8. d | 18. c |
| 9. d | 19. d |
| 10. a | 20. b |