

ÉSTERES DE ÁCIDO FUMÁRICO - UMA OPÇÃO TERAPÊUTICA NA PSORÍASE EM PLACAS

Leonor Lopes¹, Ana Isabel Gouveia¹, Paulo Leal Filipe²

¹Interna do Internato complementar de Dermatologia da Clínica Universitária de Dermatologia/ Resident of Dermatology and Venereology of Lisbon University

²Professor de Dermatologia e Venereologia da Clínica Universitária de Dermatologia/Professor of Dermatology and Venereology of Lisbon University

RESUMO – Os ésteres de ácido fumárico estão licenciados para o tratamento sistémico da psoríase, na Alemanha, desde 1994. Estes derivados do fumarato constituem uma terapêutica eficaz, segura e económica quando comparada com outras terapêuticas sistémicas utilizadas no tratamento da psoríase moderada a grave. Considera-se que este fármaco tem um grande potencial, não só para o tratamento da psoríase em placas, como também para outras doenças dermatológicas menos frequentes. Este artigo tem como objetivo efetuar uma revisão sobre mecanismos de acção, indicações e contra-indicações para esta terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE – Fumaratos; Psoríase.

FUMARIC ACID ESTERS - A THERAPEUTIC OPTION IN PLAQUE PSORIASIS

ABSTRACT – Fumaric acid esters are licensed for the treatment of psoriasis in Germany, since 1994. They are effective, safe and economical when compared with other systemic therapies used in moderate to severe plaque-type psoriasis. Fumarate esters have promising potential not only for the treatment of psoriasis but also for other less frequent dermatological conditions. The aim of this article is to review the mechanisms of action, indications and contraindications for this therapy.

KEY-WORDS – Fumarates; Psoriasis.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. *No conflicts of interest.*

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. *No sponsorship or scholarship granted.*

Recebido/Received - Abril/April 2015; **Aceite/Accepted** – Maio/May 2015

Correspondência:

Dr.ª Leonor Neto Lopes

Serviço de Dermatologia e Venereologia - Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria

Avenida Professor Egas Moniz - 1649-035 Lisboa, Portugal

Tel.: 00351 217805197 - Fax: 00351217954447

E-mail: leonorlopes@gmail.com

INTRODUÇÃO

O ácido fumárico (C₄H₄O₄) é um ácido dicarboxílico alifático, sem efeitos indesejáveis, utilizado como aditivo na indústria alimentar e na agricultura.¹ É produzido no organismo humano, no ciclo de Krebs, sendo originado por oxidação do succinato através de uma reacção catalizada pela enzima succinato-desidrogenase.¹

O uso clínico do ácido fumárico e dos seus derivados remonta a 1959, quando o químico alemão Schweckendiek

colocou a hipótese da psoríase ser, em parte, causada por um distúrbio do ciclo de Krebs.^{1,2} Ele postulou que a suplementação exógena de ácido fumárico podia inverter este processo patológico, tendo realizado esta experiência em si mesmo.¹

O Fumaderm® tem duas formulações que variam na sua composição quantitativa: uma é constituída por 30mg de dimetilfumarato (DMF), 67mg de monoetilfumarato de cálcio, 5mg de monoetilfumarato de magnésio e 3mg de monoetilfumarato de zinco (Fumaderm® inicial) e outra por 120mg de

Artigo de Revisão

dimetilfumarato, 87mg de monoetilfumarato de cálcio, 5mg de monoetilfumarato de magnésio e 3mg de monoetilfumarato de zinco (Fumaderm®).³ Os ésteres de ácido fumárico são absorvidos no intestino delgado. Após serem absorvidos, o dimetilfumarato é rapidamente hidrolisado por esterases no seu metabolito activo, o monometilfumarato.¹ Este é metabolizado no ciclo de Krebs em dióxido de carbono e água.¹ Apenas pequenas quantidades de monometilfumarato são excretadas através da urina ou das fezes.⁴ A semivida do dimetilfumarato é cerca de 12 minutos e do monometilfumarato 36 horas.⁴ O pico da concentração sérica é atingido 5 a 6 horas após a ingestão oral e o seu metabolismo é independente da via do citocromo P-450.^{1,4} É de salientar que as formulações de ácido fumárico disponíveis como suplementos alimentares ou medicações naturais, para o tratamento da psoríase, são pouco absorvidas e excretadas na urina, pelo que não têm efeitos terapêuticos na psoríase, ao contrário dos seus ésteres.

MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação dos ésteres de ácido fumárico ainda não está totalmente esclarecido mas estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e anti-proliferativas.^{5,6} Especula-se que os efeitos anti-inflamatórios sejam mediados por mecanismos que influenciem as vias de transdução de sinal pró-inflamatório através da modulação do sistema redox intracelular.^{5,7} As alterações neste sistema levam a uma diminuição da translocação do factor de transcrição NF-κB no núcleo das células o que inibe a expressão das citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-8 e IL-1β). Outros estudos realizados constataram que estes ésteres actuam ao corrigir o desequilíbrio imunológico presente na psoríase, realizando um desvio da resposta Th1 (TNF-α, IFN-γ) para Th2 (IL-4 e IL-5).^{2,4} Este fármaco causa

uma diminuição dos linfócitos CD4+ e CD8+ no sangue periférico, assim como uma redução do número de linfócitos T nas placas de psoríase.²

As alterações induzidas por este fármaco não se verificam apenas nos linfócitos mas também em queratinócitos, células dendríticas e endoteliais. Nos queratinócitos verifica-se inibição de: Quimocinas (CXCL1, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11); expressão de ICAM-1 e HLA-DR e da ativação de MSK1 (*mitogen-and stress-activated protein kinase-1*). Verifica-se ainda que o aumento do p53 nuclear e da expressão de c-jun, inibem a proliferação de queratinócitos induzida por MIF (*macrophage migration inhibitory factor*).^{2,4} Observou-se que o DMF causa nas células dendríticas um aumento da secreção de IL-10; redução de IL-12 e IL-23; diferenciação de células dendríticas tipo II e inibição da diferenciação dendrítica a partir de precursores de monócitos.² Nas células endoteliais inibe a expressão de moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina), com consequente redução do número de células inflamatórias; diminui a angiogénese, através da supressão de VEGFR2 endotelial (*vascular endothelial growth factor receptor 2*) e aumenta a depleção de glutatona que induz a heme-oxigenase 1 (HO-1).²

INDICAÇÃO

Na Alemanha, os ésteres de ácido fumárico têm sido utilizados no tratamento da psoríase em placas, como fármaco sistémico de primeira linha. A sua eficácia como terapêutica isolada foi demonstrada em ensaios clínicos aleatorizados, com uma redução do PASI entre 50 e 80%, após 12 a 16 semanas,^{1,9,10} e os seus benefícios parecem ser sustentados ao longo de meses a anos.¹¹⁻¹³ A sua combinação com terapêutica tópica, nomeadamente com calcipotriol tem efeitos sinérgicos.⁷ A fototerapia (UVB, PUVA) pode ser combinada

Tabela 1 - Esquema dos efeitos dos ésteres de ácido fumáricos nas diferentes linhagens celulares (Adaptado de *Curr Neuropharmacol*. 2009).

TIPO DE CÉLULAS	EFEITOS NA VIA DE SINALIZAÇÃO/CITOCINAS	EFEITOS
Células T	↑ IL-10 e IL-5	Desvio Th1 para Th2 Aumento HO-1 Redução do nº de células CD4 e CD8
Células mononucleares periféricas	↓ CXCL8, 9, 10 ↑ TNF-α, IL-10, IL-1RA, IL-4, IL-5	Aumento da produção de aniões superóxido
Células B	↓ NF-κB	Inibe a proteína Bcl-2 e induz a apoptose
Queratinócitos	↑ IL-10, ↓ IFNγ, IL-6, TGF-α ↓ CXCL1, 8, 9, 10, 11	↓ HLA-DR, ICAM-1
Células dendríticas	↓ IL-12	Induz a apoptose Evita a diferenciação celular
Células endoteliais	Reduz a translocação de NF-κB	↓ TNF-α ↑ ICAM-1, E-selectina e do VCAM-1

Artigo de Revisão

com o Fumaderm® inicial durante as primeiras três semanas de tratamento.¹⁴ Um estudo revelou que a terapêutica a curto prazo com ésteres de ácido fumárico é tão eficaz como com metotrexato, em doentes com psoríase em placas moderada a grave.¹⁰ Recentemente, Walker et al, reportaram redução de 75% no DLQI após 4 semanas de tratamento, sendo esta melhoria comparável à de outros tratamentos recentes, como as terapêuticas biológicas.⁶

A combinação de ésteres de ácido fumárico com outras terapêuticas sistêmicas permite obter melhores resultados e/ou reduzir a dose das terapêuticas sistêmicas associadas.¹⁵⁻¹⁷ No entanto, esta combinação não é formalmente recomendada devido a um número limitado de ensaios clínicos que sustentem a sua segurança.¹ Wain et al, reportaram uma redução estatisticamente significativa do PASI e DLQI, o que permitiu a suspensão ou redução de outras terapêuticas sistêmicas concomitantes em 89% dos doentes, após 6 meses de tratamento.⁸ Apesar de não se verificar interações medicamentosas com ciclosporina, metotrexato, acitretina e hidroxiureia, deve ser evitada terapêutica concomitante nos casos em que exista aumento da toxicidade renal.⁷ Esta terapêutica combinada deve ser realizada com prudência, através de um aumento mais lento da dose, até se atingir a dose recomendada.¹⁵

TERAPÊUTICA

A terapêutica com Fumaderm® deve ser administrada com incremento gradual da dose: na primeira semana, 1 comprimido/dia de Fumaderm® inicial (30mg DMF); na segunda semana, 2 comprimidos/dia e na terceira semana, 3 comprimidos/dia. Posteriormente, inicia-se o Fumaderm® com 1 comprimido/dia (120mg de DMF) e realiza-se um aumento gradual da dose, a cada semana, até um máximo de 6 comprimidos/dia, segundo o esquema apresentado na Tabela 2.^{14,15} Os benefícios desta terapêutica só se constatam após 4 a 6 semanas de tratamento e a dose final pode atingir 1-2gr/dia (6 comprimidos de Fumaderm®). No entanto, em muitos dos casos, doses menores podem ser suficientes para obter benefício terapêutico (2-4 comprimidos).⁷ Posteriormente, pode efetuar-se redução da dose terapêutica até se atingir a dose mínima eficaz para o controlo da doença. A dose terapêutica não se relaciona com o peso corporal nem com a atividade da doença e esta pode ser descontinuada de forma abrupta, sem que se verifique recidiva ou rebound.⁷ Tendo em consideração os benefícios e riscos, há autores que a consideram uma terapêutica adequada para uso prolongado (2-3 anos).³ No entanto, é conhecida a existência de doentes a realizarem este tratamento de forma contínua durante um período superior (mais de 10 anos).^{1,3,18}

EFEITOS SECUNDÁRIOS

Os efeitos secundários ligeiros são frequentes, ocorrem em 66% dos doentes, e incluem rubor facial e queixas gastro-intestinais como: epigastralgias, náuseas, vômitos, flatulência, diarreia e distensão abdominal.¹⁸ Os efeitos adversos

Tabela 2 - Esquema terapêutico dos ésteres de ácido fumárico para o tratamento da psoríase.

SEMANA	FÁRMACO	MANHÃ	TARDE	NOITE
1	Fumaderm® inicial	1	-	-
2	Fumaderm® inicial	1	-	1
3	Fumaderm® inicial	1	1	1
4	Fumaderm®	1	-	-
5	Fumaderm®	1	-	1
6	Fumaderm®	1	1	1
7	Fumaderm®	2	1	1
8	Fumaderm®	2	1	2
9	Fumaderm®	2	2	2

são dose-dependentes e diminuem ao longo do tratamento.⁷ Estes ocorrem, geralmente, nas primeiras semanas e entre os 90 minutos e as 6 horas após a ingestão do fármaco.⁷ Cerca de 30% dos doentes suspendem o tratamento devido aos efeitos secundários.⁷ Estes podem ser minimizados com a ingestão concomitante de comida e água. Outras alterações mais graves incluem, leucopenia com linfopenia moderada e eosinofilia transitória.^{14,15,18} A eosinofilia ocorre em cerca de 1/3 dos doentes e resolve após 1-2 meses sem intervenção.^{10-12,19} Comparando esta terapêutica com o metotrexato, a linfopenia não é significativa, não está associada a sinais de imunossupressão e é reversível com a cessação do tratamento.⁷ Foi estabelecida uma correlação entre a redução da contagem linfocitária e uma resposta benéfica ao tratamento.²⁰ Contudo, é recomendada a redução da dose se a contagem de linfócitos for inferior a $0,5 \times 10^9/L$, de leucócitos inferior a $3 \times 10^9/L$ ou se os níveis de creatinina sérica aumentarem acima dos níveis normais.^{7,18} Alterações hepáticas e renais foram raramente reportadas e são reversíveis com a suspensão da terapêutica.^{11,12,15,19} Não se verificaram implicações importantes no estado geral de saúde uma vez que não se registou aumento do risco de infeções sistêmicas nem de neoplasia com a sua utilização prolongada.^{8,20} No entanto, em 2 doentes foi diagnosticada leucoencefalopatia multifocal progressiva atribuída a linfopenia grave.²¹

Deve realizar-se avaliação analítica mensal nos primeiros 6 meses e, posteriormente, semestralmente com: Hemograma completo, eletrólitos, provas hepáticas, creatinina sérica e urina tipo II com sedimento urinário.

CONTRA-INDICAÇÕES

Esta terapêutica não é teratogénica nem mutagénica. Está contra-indicada nos seguintes doentes: patologia gastro-intestinal como gastrite crónica ou activa, úlceras duodenais

Artigo de Revisão

ou gástricas recentes; patologia renal e hepática severa; na gravidez e no aleitamento.⁷ A patologia hematológica é considerada uma contra-indicação relativa.¹⁴ Este fármaco já foi utilizado em doentes com idade inferior a 18 anos, sem se verificar efeitos adversos graves.^{22,23} No entanto, é considerado contra-indicado por não haver ensaios clínicos randomizados que permitam afirmar a sua segurança.

OUTRAS APLICAÇÕES

A terapêutica com ésteres de ácido fumárico foi utilizada em doentes com artrite psoriática mas não provou eficácia para esta indicação.³ No tratamento da psoríase pustulosa existem poucos casos reportados.⁷

Recentemente, tem havido um interesse crescente na sua utilização *off-label* noutras patologias dermatológicas.^{2,5,7,24,25}

A necrobiose lipóidica é uma doença granulomatosa cutânea rara, por vezes associada a diabetes *mellitus* de difícil controlo. Verificaram-se bons resultados com a utilização dos ésteres de ácido fumárico no tratamento da necrobiose lipóidica ulcerada e em doentes refratários às terapêuticas convencionais.²⁴ Pensa-se que sejam os efeitos imunomoduladores, anti-inflamatórios (inibe a IL-12 e aumenta a produção de IL-4) e a sua ação nas células endoteliais (inibe a activação de NF-kB e da expressão de ICAM-1 e VCAM-1), os responsáveis pelos bons resultados obtidos com esta terapêutica.^{2,24} O esquema terapêutico utilizado foi o aprovado para a psoríase em placas tendo-se verificado uma melhoria clínica significativa após 6 semanas e cicatrização completa das lesões após 6 meses de tratamento.²⁴

O granuloma anular é uma doença granulomatosa rara, benigna e auto-limitada. Os benefícios da terapêutica com ésteres de ácido fumárico, nesta patologia, são devido ao desvio da resposta Th1 para Th2 e à supressão da expressão de TNF α devido à modulação da atividade do NF-kB. Apesar de não existirem estudos prospetivos, randomizados nem contra placebo, Meissner *et al*, consideram que os ésteres de ácido fumárico são uma opção terapêutica válida nos casos disseminados e em doentes refratários às terapêuticas convencionais.^{2,5,7}

Na sarcoidose, os ésteres de ácido fumárico são uma opção terapêutica não só na doença cutânea disseminada como nas formas sistémicas crónicas estáveis, e nos casos refratários a outros tratamentos.^{2,5}

Apesar de existirem relatos de sucesso terapêutico em doentes com alopecia areata,²⁵ queilite granulomatosa, aftose oral recorrente, pitiríase rubra pilaris e granuloma elástico anular de células gigantes,² a evidência é escassa pelo que a sua utilização não pode ser aconselhada.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os ácidos fumáricos são utilizados em diferentes países da Europa como na Alemanha, Suíça e Holanda. São também utilizados no Reino Unido e na Itália, apesar de não estarem licenciados.^{22,26,27} Desde 1994, que o Fumaderm®

está licenciado para o tratamento sistémico da psoríase na Alemanha.^{2,26} Em Portugal, este medicamento ainda não está disponível. No entanto, recentemente, foi aprovado pela EMA (Agência Europeia de Medicamentos) um fármaco para o tratamento da esclerose múltipla - Tecfidera® - constituído apenas por 120mg de dimetilfumarato, o que pode facilitar a sua utilização no nosso país, quer na psoríase moderada a grave quer *off-label*. Em Dezembro de 2014 terminou um ensaio clínico fase III, realizado em doentes com psoríase, que compara os efeitos terapêuticos do dimetilfumarato com o Fumaderm® e inclui um braço de placebo. No entanto, os resultados deste estudo ainda não se encontram disponíveis.²⁸

Os ésteres de ácido fumárico são uma terapêutica com um perfil benefício/risco favorável, pelo que constitui uma alternativa terapêutica dentro dos tratamentos sistémicos convencionais para a psoríase moderada a grave. Os autores consideram que as principais vantagens para a sua utilização são: psoríase moderada ou grave que não responde às terapêuticas tópicas e como alternativa a outros agentes sistémicos que são ineficazes ou não são tolerados; a possibilidade de combinação com outros fármacos, para doentes com patologia recalcitrante^{7,29,30}; a capacidade de tratamento de doentes com múltiplas co-morbilidades; a boa eficácia e tolerância para tratamentos de longa duração; o perfil de segurança favorável em adultos e, eventualmente, nas crianças²³; a ausência de interações medicamentosas com outros fármacos e de efeitos imunossupressores. Ultimamente foram explorados os seus mecanismos de ação, pelo que se considera que este fármaco tem um grande potencial, não só, para o tratamento da psoríase em placas, como também para outras doenças dermatológicas mais raras.

BIBLIOGRAFIA

1. Mrowietz U, Asadullah K. Dimethylfumarate for psoriasis: more than a dietary curiosity. *Trends Mol Med*. 2005; 11:43-48.
2. Meissner M, Valesky EM, Kippenberger S, Kaufmann R. Dimethyl fumarate - only an anti-psoriatic medication? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012; 10:793-801.
3. Hoefnagel JJ, Thio HB, Willemze R, Bavinck JNB. Therapeutics Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2003; 149(2):363-9.
4. Moharreg-Khiabani D, Linker R, Gold R, Stangel M. Fumaric Acid and its esters: an emerging treatment for multiple sclerosis. *Curr Neuropharmacol*. 2009; 7:60-4.
5. Breuer K, Gutzmer R, Völker B, Kapp A, Werfel T. Therapy of noninfectious granulomatous skin diseases with fumaric acid esters. *Br J Dermatol*. 2005; 152:1290-5.
6. Walker F, Adamczyk A, Kellerer C, Belge K, Brück J, Berner T, et al. Fumaderm® in daily practice for psoriasis: dosing, efficacy and quality of life. *Br J Dermatol*. 2014; 171:1197-1205.

Artigo de Revisão

7. Boer A, Roll A, Reich K. Use of fumaric acid esters in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007; 73:133.
8. Wain EM, Darling MI, Pleass RD, Barker JN, Smith CH. Treatment of severe, recalcitrant, chronic plaque psoriasis with fumaric acid esters: a prospective study. *Br J Dermatol.* 2010; 162:427-34.
9. Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, Hoffmann K, Frosch PJ, Ruppert P, et al. Antipsoriasis effect of fumaric acid derivatives: Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30:977-81.
10. Fallah Arani S, Neumann H, Hop WC, Thio HB. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2011; 164:855-61.
11. Brewer L, Rogers S. Fumaric acid esters in the management of severe psoriasis. *Clin Exper Dermatol.* 2007; 32:246-9.
12. Thio HB, van der Schroeff JG, Nugteren-Huying WM, Vermeer BJ. Long-term systemic therapy with dimethylfumarate and monoethylfumarate (Fumaderm®) in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 1995; 4:35-40.
13. Carboni I, De Felice C, De Simoni I, Soda R, Chimenti S. Fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: an Italian experience. *J Dermatol Treat.* 2004; 15:23-6.
14. Systemic treatment of psoriasis vulgaris. *European Dermatology forum* (2012). [consultado 9 Junho de 2015]. Disponível em: <http://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CCUQFjABahUKewjQiuu5m43GAhVLQBQKHW2ADo&url=http%3A%2F%2Fwww.euroderm.org%2Ffedf%2Findex.php%2Ffedf-guidelines%2Fcategory%2F5-guidelines-miscellaneous%3Fdownload%3D32%3Aguideline-psoriasis&ei=-Gp8VdCuEMuAUeTsgdAD&usg=AFQjCNHlF9cNLXl11tPT51TynCHKtkoyQ&sig2=zOawpxulQN4E77zg-Zf6CA&bvm=bv.95515949,d.d24>.
15. Balasubramaniam P, Stevenson O, Berth-Jones J. Fumaric acid esters in severe psoriasis, including experience of use in combination with other systemic modalities. *Br J Dermatol.* 2004; 150:741-6.
16. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M and Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2008; 159:513-26.
17. Fumaderm®: what is the evidence for its efficacy and safety in treating psoriasis? UK Medicines Information (UKMi) pharmacists for NHS healthcare professionals. Oct 2013. [consultado 9 Junho de 2015]. Disponível em: <http://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CCUQFjABahUKewjWmZL75ozGAhUDOXQKHw1tAAw&url=http%3A%2F%2Fwww.medicinesresources.nhs.uk%2Fupload%2Fdocuments%2FEvidence%2FMedicines%2520Q%2520%26%2520A%2FNW%2520QA246.2%2520Fumaderm%2520for%2520psoriasis.doc&ei=7jN8VZbqCIP2UO3agWA&usg=AFQjCNHH9fr6tud5d8FHdnhKk8mgUcytJw&sig2=sLTRg2BH0H2wHFyYYbmUSA&bvm=bv.95515949,d.ZGU>.
18. Ormerod AD, Mrowietz U. Fumaric acid esters, their place in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2004; 150:630-2.
19. Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of psoriasis with fumaric acid esters: results of a prospective multicentre study. *Br J Dermatol.* 1998; 138:456-60.
20. Harries MJ, Chalmers RJ, Griffiths CE. Fumaric acid esters for severe psoriasis: a retrospective review of 58 cases. *Br J Dermatol.* 2005; 153:549-51.
21. Van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, Polman CH, Wattjes MP. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med.* 2013; 368:1658-9.
22. Gerdes S, Domm S, Mrowietz U. Long-term treatment with fumaric acid esters in an 11-year old male child with psoriasis. *Dermatology.* 2011; 222:198-200.
23. Balak DM, Oostveen AM, Bousema MT, Venema AW, Arnold WP, Seyger MM, et al. Effectiveness and safety of fumaric acid esters in children with psoriasis: a retrospective analysis of 14 patients from the Netherlands. *Br J Dermatol.* 2013; 168:1343-7.
24. Eberle FC, Ghoreschi K, Hertl M. Fumaric acid esters in severe ulcerative necrobiosis lipoidica: a case report and evaluation of current therapies. *Acta Derm Venereol.* 2010; 90:104-6.
25. Venten I, Hess N, Hirschmüller A, Altmeyer P, Brockmeyer N. Treatment of therapy - resistant alopecia areata with fumaric acid esters. *Eur J Med Res.* 2006; 11:300-5.
26. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol.* 2005; 152:597-615.
27. Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess.* 2000; 4:1-125.
28. NIHR Horizon Scanning Centre. Dimethyl fumarate for plaque psoriasis. 2013 [consultado 9 Junho de 2015]. Disponível: <http://www.hsc.nihr.ac.uk>.
29. Thaci D, Weisenseel P, Phillipp S, Rosenbach T, Rotterdam S, Augustin M, et al. Efficacy and safety of fumaric acid esters in patients with psoriasis on medication for comorbid conditions – a retrospective evaluation (FACTS). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013; 11:429-36.
30. Fika Z, Williams RE, Williamson DJ. Fumaric acid esters in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006; 154:567-8.