

## TRATAMENTO DA PSORÍASE EM IDADE PEDIÁTRICA – PARTE II: FOTOTERAPIA E TRATAMENTO SISTÊMICO

Maria João Cruz<sup>1</sup>, Sofia Magina<sup>1,2</sup>, Teresa Baudrier<sup>1</sup>, Filomena Azevedo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital de São João; <sup>2</sup>Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**RESUMO** – A psoríase é uma doença inflamatória crónica, multissistémica e imunologicamente mediada. Cerca de um terço dos adultos acometidos refere início da doença antes dos 16 anos de idade, representando aproximadamente 4% de todas as dermatoses observadas em idade pediátrica. O diagnóstico precoce e a instituição de terapêutica adequada desempenham um papel fundamental na diminuição do impacto físico, emocional e social, bem como das co-morbilidades associadas. Na maioria dos casos a doença é limitada, sendo a terapêutica tópica suficiente para o seu controlo. Contudo, uma minoria das crianças apresenta um quadro grave e rapidamente progressivo que obriga à instituição de medicação sistémica. O recurso a estas terapêuticas, tanto tópicos como sistémicas, é limitado pelos riscos de toxicidade, pela baixa aceitação e ausência de estudos que validem e orientem a utilização da maioria destes fármacos em crianças. Este é o segundo de 2 artigos onde se pretendem rever as opções terapêuticas tópicos (Parte I) e sistémicas (Parte II) disponíveis, assim como a sua eficácia e segurança em idade pediátrica.

**PALAVRAS-CHAVE** – Psoríase; Infância; Tratamento sistémico.

## PSORIASIS TREATMENT IN PEDIATRIC AGE – PART II: PHOTOTHERAPY AND SYSTEMIC TREATMENT

**ABSTRACT** – Psoriasis is a chronic inflammatory disorder, multisystem and immunologically mediated. Approximately one third of adults refer the age of onset before 16, representing about 4% of all dermatoses seen in pediatric age. The majority of cases are mild and adequately managed with topical medications. A minor subset of children present with severe, rapidly evolving disease that requires systemic therapy. The use of these therapies is limited by the risk of toxicity, the low acceptance and lack of studies to validate and guide the use of most of these drugs in children. This is the second of two articles which aim to review the topical (Part I) and systemic (PartII2) treatment options available, as well as its safety and efficacy in children.

**KEY WORDS** – Psoriasis; Childhood; Systemic treatment.

### Correspondência:

Dr.ª Maria João Cruz

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de São João, EPE

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4300-219 Porto

Tel: 225512193

Fax: 225512193

E-mail: mjmc@live.com.pt

# Artigo Original

## INTRODUÇÃO

A maioria das crianças com o diagnóstico de psoríase apresenta um quadro ligeiro, limitado, sendo a terapêutica tópica geralmente suficiente para o seu controlo. Contudo, uma minoria apresenta doença grave e rapidamente progressiva que obriga à instituição de terapêuticas mais agressivas<sup>1</sup>.

Em casos de psoríase cutânea moderada a grave, refractária à terapêutica tópica e sem comprometimento articular, a fototerapia surge como tratamento de eleição, em detrimento dos tratamentos sistémicos, a não ser que existam contra-indicações ao seu uso<sup>2</sup>.

O recurso aos tratamentos sistémicos é limitado pelo risco de toxicidade, pela baixa aceitação e ausência de estudos que validem e orientem a utilização da maioria destes fármacos em crianças. Nesta faixa etária estas terapêuticas devem ser sempre usadas com cautela, encontrando-se reservadas para as formas mais graves da doença, refractários à terapêutica tópica e/ou fototerapia ou em que se verifique comprometimento articular. Actualmente os tratamentos sistémicos convencionais mais frequentemente utilizados são o metotrexato, a ciclosporina e a acitretina, mas nenhum deles se encontra aprovado para tratamento da psoríase nesta faixa etária<sup>3</sup>. O etanercept, um agente biológico introduzido muito mais recentemente no mercado que os tratamentos sistémicos convencionais, reuniu estudos que permitiram a sua aprovação pela FDA (*Food and Drug Association*) e pela EMEA (*European Medicines Agency*) com esta indicação<sup>4</sup>. Desta forma, a introdução recente dos biológicos veio mudar drasticamente o tratamento da psoríase moderada a grave não só em adultos mas também em crianças. No entanto, e devido aos efeitos secundários, raros são os casos em que estes fármacos são usados, sendo ainda considerados como terapêutica de 3ª linha<sup>5</sup>.

A escolha da terapêutica é determinada não só pela gravidade da doença, mas também pela morfologia, distribuição, persistência dos sintomas, resposta a terapêuticas prévias e a presença de co-morbilidades, como a artropatia psoriática. Considerações de ordem prática, tais como facilidade de uso, a opinião do doente e cuidadores, a acessibilidade, a relação risco / benefício, o custo e o impacto da doença no núcleo familiar devem ser tidas em conta nas decisões do tratamento<sup>1,6</sup>.

É ainda fundamental salientar que os tratamentos tópicos e sistémicos são parte de um tratamento global combinado que deverá incluir também a educação específica para a doença e o apoio psicológico de forma a permitir ao doente lidar adequadamente com uma condição que provavelmente o acompanhará ao longo da vida.

Finalmente importa reconhecer o conceito de um esquema terapêutico rotativo/sequencial e em associação que permita a redução da dose de cada fármaco utilizado, bem como a duração da sua administração, de forma a atingir o controlo da doença com a máxima eficácia e a toxicidade mínima<sup>3</sup>.

**Indicações para tratamento sistémico:** em crianças tal como em adultos, um quadro de psoríase é considerado moderado a grave quando o PASI é  $\geq 10$  ou o BSA é  $\geq 10$  ou o DLQI é  $\geq 10$ . Esta "regra dos 10" permite a identificação dos quadros clínicos que têm indicação para a instituição de terapêutica sistémica. O envolvimento articular em qualquer idade (quer seja monoarticular, poliarticular ou na forma de entesite) é sempre considerado um forte indicador de gravidade que requer terapêutica sistémica específica (metotrexato ou biológico)<sup>7</sup>.

## FOTOTERAPIA

A grande maioria dos doentes com psoríase refere melhoria significativa com a exposição solar. Assim, a fototerapia surge como terapêutica de segunda linha de elevada eficácia e segurança na população pediátrica, uma população em que as terapêuticas sistémicas devem ser evitadas pelos seus potenciais efeitos adversos<sup>2</sup>.

O mecanismo de acção não se encontra completamente esclarecido, no entanto, são, hoje em dia, amplamente reconhecidas as propriedades imunossupressoras da luz ultravioleta, devido à sua acção directa sobre as células de Langerhans e indirecta sobre várias citoquinas e moléculas de adesão, inibição da hiperproliferação epidérmica e da angiogénese, bem como redução selectiva dos linfócitos T nas lesões de psoríase por apoptose<sup>8</sup>.

As principais indicações são psoríase em gotas, palmoplantar e em placas moderada a grave refractárias à terapêutica tópica ou sempre a elevada percentagem de superfície corporal afectada contra-indique a aplicação de tópicos por risco de elevada absorção sistémica. No entanto, a seu uso em idade pediátrica implica, pelas razões óbvias, o entendimento e colaboração por parte da criança. Esta modalidade terapêutica encontra-se contra-indicada em doentes com lúpus eritematoso e xeroderma pigmentoso e deve ser desaconselhada em doentes com fototipos baixos, história de psoríase que agrava com a exposição solar, história de melanoma e tratamento com radiação ionizante<sup>2,3</sup>.

São conhecidas 3 modalidades fototerapêuticas: UVB de banda larga (280-320nm), UVB de banda estreita (311-313nm) e UVA (320-400nm) à qual é habitualmente associado psoraleno (PUVA)<sup>8</sup>.

O UVB de banda larga representa a radiação biologicamente mais activa dentro do espectro da radiação solar, sendo a mais eficaz no tratamento da psoríase em gotas. No entanto, a psoríase em placas em crianças caracteriza-se por lesões menos infiltradas que necessitam de doses de radiação UVB de banda larga mais altas e tratamento mais prolongado. Assim, nesta forma de doença, o efeito antipsoriático é superior quando utilizada a radiação UVB de banda estreita, permitindo menor tempo de exposição e menor risco de efeitos secundários<sup>9,10</sup>. Tal como a maioria dos restantes tratamentos a sua combinação com outras terapêuticas, tanto tópicos (corticosteróides, coaltar, antralina, análogos da vitamina D) como sistémicas (acitretina) permite melhores resultados com maior perfil de segurança<sup>8</sup>.

Os efeitos secundários a curto prazo mais comuns são habitualmente ligeiros e transitórios e incluem xerose, prurido, eritema, queimadura e reactivação de vírus herpes. Os potenciais efeitos adversos a longo prazo mais temidos são a carcinogénese cutânea e o fotoenvelhecimento prematuro. Desta forma, a monitorização desta terapêutica deve incluir o exame físico regular de todo o tegumento<sup>11</sup>.

A fotoquimioterapia designada por PUVA caracteriza-se pela interacção entre a radiação UVA e a administração sistémica ou tópica de psoraleno (um fotossensibilizante celular). O PUVA sistémico é desaconselhado pela maioria dos autores em crianças com idade inferior a 12 anos devido à elevada toxicidade associada à ingestão de psoraleno (intolerância gástrica, cefaleias, hepatotoxicidade, toxicidade ocular, fotossensibilidade generalizada que obriga a fotoprotecção nas 24h seguintes, risco aumentado de queimadura e de cancro cutâneo)<sup>2,8</sup>.

Dadas as desvantagens associadas ao uso de psoralenos tanto em crianças quanto em adultos e, pelo contrário, devido à eficácia e elevado perfil de segurança da radiação UVB de banda estreita esta é actualmente a modalidade fototerapêutica considerada como primeira linha nesta faixa etária<sup>8,11</sup>.

## TRATAMENTO SISTÉMICO

### 1. Acitretina

A acitretina é um retinóide de segunda geração aprovado pela FDA no tratamento de distúrbios da queratinização e da psoríase moderada a grave em adultos. Apesar do seu mecanismo de acção não se encontrar completamente esclarecido na psoríase, sabe-se que se liga a receptores nucleares alterando a expressão de uma variedade de genes o que lhe confere propriedades

imunomoduladoras e anti-inflamatórias, reduzindo a hiperplasia epidérmica e estimulando a diferenciação dos queratinócitos. Por não ter cariz imunossupressor, não existem limitações formais à duração do tratamento, nem restrições à vacinação durante a sua administração<sup>12</sup>.

Embora a acitretina não esteja aprovada em idade pediátrica, é frequentemente utilizada nesta faixa etária para o tratamento da psoríase pustulosa generalizada, eritrodérmica e psoríase em placas grave. Segundo vários estudos clínicos, é menos eficaz que a maioria dos outros tratamentos sistémicos quando utilizada em monoterapia, no entanto, a combinação com tratamentos tópicos ou com UVB de banda estreita mostrou-se bastante eficaz com um bom perfil de segurança<sup>1,3</sup>.

O tratamento deve ser iniciado e mantido com doses iguais ou inferiores a 0.5-1mg/kg/dia de forma a limitar a toxicidade a curto e longo prazo. Os efeitos adversos mais comuns incluem alterações mucocutâneas (xerose, queilite, fragilidade cutânea, epistaxis), alopecia, cefaleias, alterações das enzimas hepáticas e do perfil lipídico. Estes efeitos são habitualmente ligeiros e transitórios, não obrigando à suspensão do fármaco. As complicações mais temidas são a teratogenicidade e os efeitos sobre o potencial de crescimento. O uso de acitretina em mulheres em idade fértil deve ser evitado sempre que possível e a gravidez deve ser desaconselhada nos 2 anos que se seguem à interrupção do tratamento devido ao potencial para esterificação irreversível em etretinato associado à ingestão de bebidas alcoólicas<sup>12,13</sup>. Com a administração prolongada de doses elevadas de retinóides sistémicos, raramente, têm sido identificadas alterações ósseas, nomeadamente, encerramento prematuro das epífises, ossificação dos ligamentos interósseos e dos tendões das extremidades, hiperostose esquelética idiopática difusa e diminuição da densidade óssea. Contudo, estas alterações não parecem estar associadas à utilização de doses baixas de acitretina. Ainda assim a monitorização desta terapêutica deve ser apertada e deve incluir hemograma completo, função renal, hepática, perfil lipídico e teste de gravidez se indicado (Quadro I). Quando se prevê um tratamento prolongado com acitretina, o que raramente acontece em crianças com psoríase, deverá ser realizada avaliação radiológica dos ossos longos e da coluna antes de iniciar a terapêutica e depois anualmente, devendo o tratamento ser suspenso se existirem alterações radiológicas suspeitas<sup>3,12,15</sup>.

### 2. Metotrexato

O metotrexato é um antagonista do ácido fólico que inibe reversivelmente a dihidrofolato-redutase, enzima essencial para a síntese das purinas e pirimidinas,

# Artigo Original

**Quadro I**

<b>MONITORIZAÇÃO LABORATORIAL DO TRATAMENTO SISTÊMICO CONVENCIONAL</b>			
<b>Fármacos</b>	<b>Antes de Iniciar Tratamento</b>	<b>Seguimento</b>	<b>Outros</b>
<b>Acitretina</b>	Hemograma completo Glicemia F. Hepática Perfil lipídico F. Renal Teste de gravidez Rx dos osso longos e coluna*	Hemograma completo F. Hepática Perfil lipídico (quinzenal nas primeiras 6 semanas e depois a cada 6 a 12 semanas)	Rx dos ossos longos e coluna anual, enquanto durar o tratamento* Contraceção eficaz em doentes do sexo feminino durante e até 2 anos após suspensão do tratamento
<b>Metotrexato</b>	Hemograma completo F. Hepática Perfil Lipídico F. Renal Sedimento urinário Serologias para Hepatites A, B, C Teste de gravidez	Hemograma completo (semanal nas primeiras 2 semanas, quinzenal no mês seguinte e depois mensal) F. Hepática e perfil lipídico (mensal)	Biópsia hepática não recomendada a não ser que existam alterações da função Contraceção eficaz durante o tratamento Vacinas vivas ou atenuadas desaconselhadas Atenção às interações medicamentosas (AINÉ e trimetropim + sulfametoxazol)
<b>Ciclosporina</b>	Hemograma completo F. Hepática Perfil lipídico F. Renal Ionograma completo Sedimento urinário Tensão arterial Teste de gravidez	Tensão arterial (diariamente durante as primeiras 2 semanas, depois semanalmente) F. Hepática, F. Renal, Ionograma completo, Sedimento urinário (quinzenal nos primeiros 3 meses, depois mensalmente)	Vacinas vivas ou atenuadas desaconselhadas Em casos excepcionais pode ser usado na gravidez

\*ainda controverso

impedindo assim a síntese de DNA, a sua reparação, bem como a replicação dos linfócitos<sup>12,16</sup>.

É um fármaco usado desde há mais de 50 anos no tratamento da psoríase severa em adultos, sendo o mais frequentemente prescrito em todo o mundo para o tratamento desta condição. A sua utilização em crianças está aprovada no tratamento da artrite idiopática juvenil e algumas neoplasias. No entanto, tem sido utilizado *off-label* no tratamento de muitas outras condições reumatológicas e dermatológicas<sup>3,15</sup>. Devido à escassez de estudos clínicos que comprovem a sua eficácia e segurança no tratamento da psoríase em idade pediátrica, a sua utilização é reservada para casos graves, recalcitrantes, extensos, com envolvimento articular, formas eritrodérmicas ou pustulosas generalizadas que não tenham respondido de forma satisfatória à terapêutica tópica ou fototerapia. Nestes casos o metotrexato é utilizado na fase aguda ou nas recorrências graves, sendo recomendada a transição para esquemas terapêuticos convencionais de manutenção (tópicos e/ou fototerapia), logo que haja controlo da doença<sup>17,18</sup>. A dose semanal recomendada é de 0.2 a 0.7mg/kg em toma única independentemente da idade. Idealmente, nos casos não emergentes, deve ser realizado um teste com uma dose de 1.25 a 5mg seguido de uma avaliação laboratorial uma semana após, a fim de monitorizar o risco de toxicidade. Se não existirem alterações laboratoriais, o fármaco pode ser aumentado

progressivamente (1.25 a 5mg/semana) até ser obtido efeito terapêutico. Seguidamente recomenda-se a sua redução gradual para uma dose mínima de manutenção eficaz de forma a minimizar o risco de efeitos secundários<sup>3,18</sup>.

Os efeitos adversos do metotrexato em crianças têm sido reportados principalmente na literatura reumatológica, em que frequentemente as doses do fármaco são mais elevadas que as usadas nas condições dermatológicas. Os efeitos secundários mais comuns incluem alterações da função hepática, intolerância gástrica e estomatite, sendo todos eles reversíveis com a interrupção do tratamento. Efeitos adversos mais severos mas felizmente mais raros incluem hepatotoxicidade, mielossupressão, pneumonite intersticial, fotossensibilidade, linfomas, teratogenicidade e indução de aborto (em grávidas)<sup>12,17</sup>.

Os efeitos colaterais do metotrexato são habitualmente menos frequentes e menos graves em crianças do que em adultos, devido principalmente à ausência de co-morbilidades (obesidade, diabetes, alcoolismo) e de fármacos concomitantes. No entanto, a vigilância clínica e laboratorial, incluindo hemograma completo, funções hepática e renal e teste de gravidez (quando aplicável) é obrigatória independentemente da idade (Quadro I). É ainda importante salientar o facto de não existirem *guidelines* específicas que orientem a monitorização da toxicidade do metotrexato em idade pediátrica, nomea-

damente a hepatotoxicidade. Assim, e de acordo com a literatura reumatológica, a monitorização deve ser apenas laboratorial, estando contra-indicada a biópsia hepática, a não ser que a avaliação clínica ou laboratorial revelem alterações suspeitas<sup>12,18</sup>.

A administração concomitante de ácido fólico aumenta a tolerância ao metotrexato e reduz o risco de pancitopenia, anemia macrocítica, e alteração das enzimas hepáticas, sem reduzir a sua eficácia. Apesar disto, a sua utilização não exclui a necessidade de vigilância clínica e laboratorial apertada (Quadro I)<sup>3,12</sup>.

A lista de fármacos com interações farmacológicas com o metotrexato é extensa, no entanto, salientam-se os anti-inflamatórios não esteróides e o trimetoprim+sulfametoxazol que adquirem particular importância devido ao seu uso relativamente frequente nesta faixa etária<sup>12,18</sup>.

Devido ao efeito imunossupressor do metotrexato, a administração de vacinas de vírus vivos ou atenuados deve ser evitada<sup>15,18</sup>.

### 3. Ciclosporina

A ciclosporina é um fármaco imunossupressor não citotóxico que inibe a proliferação dos linfócitos T uma vez que suprime a produção de interleucina-2 e interferão- $\gamma$ <sup>12,19</sup>.

Apesar deste fármaco se mostrar eficaz em várias condições dermatológicas e não dermatológicas, a sua utilização está aprovada apenas no tratamento da psoríase moderada a grave em adultos imunocompetentes e na prevenção e tratamento da rejeição de transplante a partir dos 6 meses de idade<sup>3,20</sup>.

Tal como para os restantes tratamentos sistémicos a ausência de estudos em idade pediátrica limita a sua utilização aos casos graves, como as formas eritrodérmica e pustulosa generalizada ou para casos rapidamente progressivos, sem resposta aos tratamentos convencionais. Salienta-se, tal como em adultos, a ausência de eficácia na psoríase artropática<sup>17,18</sup>.

Em doentes cuidadosamente seleccionados e monitorizados, a ciclosporina pode resultar numa melhoria clínica relativamente rápida (2 a 4 semanas), podendo ser combinada com outras terapêuticas tópicas de forma a aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade. A combinação com outras terapêuticas sistémicas (metotrexato e acitretina) raramente é utilizada nesta faixa etária devido ao elevado risco de toxicidade. A dose diária máxima recomendada é 5mg/kg na Europa (4mg/kg nos EUA). Um a três meses após uma melhoria clínica sustentada deve iniciar-se a redução gradual da dose e a duração total da terapêutica não deve exceder 1 a 2 anos. O agravamento durante a diminuição da dose ou após a suspensão do fármaco é relativamente frequente. Assim, é fundamental

a instituição de terapêutica rotativa/sequencial (por exemplo associação e alternância com tópicos e/ou acitretina) que permita a redução da dose de todos os fármacos utilizados, bem como a duração da sua administração, de forma a atingir o controlo da doença com a máxima eficácia e a toxicidade mínima<sup>1,3,17</sup>.

Os efeitos adversos mais frequentes são idênticos aos reportados em adultos e incluem intolerância gastrointestinal, hipertricose, hipertensão arterial e nefrotoxicidade. Outros efeitos colaterais menos frequentes são artralgias, mialgias, cefaleias, tremores, parestesias e hiperplasia gengival. Estes estão directamente relacionados com a dose administrada, sendo reversíveis com a interrupção da terapêutica. Assim, a monitorização clínica e laboratorial é fundamental devendo incluir a avaliação cutânea e da tensão arterial, da função hepática, hematológica, renal e ionograma (Quadro I)<sup>12,17,18</sup>. Na população de doentes transplantados medicados com ciclosporina foi constatado um aumento do risco de neoplasias como cancro cutâneo e doenças linfoproliferativas. Esta é sem dúvida uma preocupação a ter em conta, em particular em idade pediátrica, no entanto, este risco é considerado mínimo quando a dose diária é igual ou inferior a 5mg/kg e não há uso de outros imunossupressores. A fototerapia adjuvante encontra-se desaconselhada devido ao risco aumentado de neoplasia cutânea<sup>3,18,21</sup>.

Tal como com o metotrexato, devido ao seu efeito imunossupressor, a imunização com vírus vivos ou atenuados deve ser evitada durante o período de tratamento e entre 3 a 12 meses após a sua interrupção, dependendo da dose administrada<sup>15,18</sup>.

### 4. Biológicos

O tratamento da psoríase mudou drasticamente na última década com a aprovação pela FDA e EMEA de vários agentes biológicos, nomeadamente, etanercept, infliximab, adalimumab, alefacept e ustekinumab. Todos estes fármacos são actualmente considerados eficazes no tratamento de múltiplas patologias, entre as quais a psoríase moderada a grave do adulto, com baixo risco de toxicidade a curto e médio prazo. Contudo, os efeitos secundários a longo prazo ainda não são claramente reconhecidos<sup>5</sup>.

Em crianças, o número de estudos que avaliam a eficácia e segurança destes fármacos na psoríase é ainda limitado e a experiência nesta faixa etária resulta principalmente da sua utilização em patologias como a artrite idiopática juvenil e a doença de Crohn<sup>17,22,23</sup>.

Os efeitos secundários mais temidos destes fármacos são as infecções, as neoplasias (sobretudo do foro hematológico), a insuficiência cardíaca congestiva e as doenças neurológicas. No entanto, os efeitos adversos mais frequentes nesta, como nas restantes faixas etárias,

## Artigo Original

são as reacções alérgicas (reacções no local da injeção/perfusionais) e o desenvolvimento de anticorpos (principalmente com o infliximab)<sup>24,25</sup>.

Actualmente, apenas os anti-TNF (etanercept, infliximab e adalimumab) têm estudos publicados na literatura internacional no que respeita à sua utilização em idade pediátrica e por isso apenas estes serão seguidamente abordados.

### 4.1. Etanercept

O etanercept é uma proteína de fusão do receptor p75 Fc factor de necrose tumoral (TNF) humano, produzida por biotecnologia de DNA recombinante. Pensa-se que a sua eficácia no tratamento da psoríase se deve à inibição competitiva da ligação do TNF- $\alpha$  ao seu receptor da superfície celular, prevenindo as respostas celulares induzidas por este, e ao seu efeito modulador em respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação (citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão e proteases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF- $\alpha$ <sup>5,24,18</sup>.

Este fármaco encontra-se aprovado em idade pediátrica para o tratamento de artrite idiopática juvenil a partir dos dois anos de idade e na psoríase em placas grave, recalcitrante em crianças com idade superior a 8 anos<sup>7,24</sup>. O estudo publicado em 2008 por Paller *et al.* que levou à sua aprovação incluiu crianças dos 4 aos 17 anos com psoríase em placas moderada a grave às quais o fármaco foi administrado de forma subcutânea, na dose de 0.8mg/kg/semana em toma única ou repartida em 2 tomas (até a um máximo de 50mg/semana). Às 12 semanas 57% dos doentes que receberam etanercept atingiram o PASI 75, comparados com os 11% do braço placebo<sup>25</sup>.

### 4.2. Infliximab

O infliximab é um anticorpo monoclonal IgG1 homem-murino quimérico produzido por biotecnologia de DNA recombinante que se liga com elevada afinidade tanto à forma solúvel como à forma transmembranar do TNF- $\alpha$ , neutralizando a sua actividade biológica tornando-o biologicamente inactivo<sup>5,24,26</sup>.

A sua utilização em idade pediátrica encontra-se aprovada exclusivamente na doença de Crohn activa, grave, a partir dos 6 anos de idade. No entanto, a experiência existente no tratamento da psoríase em adultos associada a escassos relatos da sua utilização em idade pediátrica apontam para a sua eficácia e segurança nesta faixa etária, sendo actualmente o agente usado em alternativa quando não há resposta ao tratamento com etanercept<sup>27-29</sup>.

A sua administração é por via endovenosa em perfusão e nos raros casos de psoríase reportados nesta faixa etária a dose e esquema terapêutico frequentemente utili-

zados assemelham-se aos utilizados na doença de Crohn – 0.5mg/kg às 0, 2 e 6 semanas (esquema de indução) seguido de 0.5mg/kg a cada 8 semanas (esquema de manutenção)<sup>27,28,30</sup>.

### 4.3. Adalimumab

O adalimumab é um anticorpo monoclonal humano recombinante que se liga especificamente ao TNF- $\alpha$  tornando-o biologicamente inactivo ao bloquear a sua interacção com os receptores TNF p55 e p75 da superfície celular. O adalimumab modula também as respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF- $\alpha$ , incluindo as alterações dos níveis das moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária<sup>5,24</sup>.

A sua utilização em idade pediátrica encontra-se aprovada exclusivamente nas formas mais graves de artrite idiopática juvenil, a partir dos 4 anos de idade<sup>30</sup>. Existem relatos na literatura mundial acerca da sua utilização *off-label* na doença de Crohn mas não na psoríase. A sua administração faz-se por via subcutânea, na dose de 20mg se peso inferior a 30kg e 40mg se superior a 30kg, em toma única em semanas alternadas<sup>31</sup>.

## CONCLUSÃO

O tratamento da psoríase continua a ser um desafio, principalmente nesta faixa etária, pela inexistência de *guidelines* que orientem a utilização da maioria dos fármacos, nomeadamente no que respeita a qual o mais indicado, quais as doses e periodicidade de monitorização laboratorial. A maioria dos clínicos que lidam com estas crianças baseia as suas opções terapêuticas nas *guidelines* existentes para adultos, em relatos esporádicos e na própria experiência.

Apenas 3 fármacos se encontram aprovados pela FDA e EMEA no tratamento desta condição nesta faixa etária. São eles os corticosteróides, os análogos da vitamina D e o etanercept. Assim, salienta-se a extrema importância da realização de estudos controlados, randomizados, prospectivos que permitam uma decisão terapêutica mais assertiva.

## BIBLIOGRAFIA

1. Trueb RM: Therapies for childhood psoriasis. *Curr Probl Dermatol* 38: 137-59 (2009).
2. Pugashetti R, Koo J: Phototherapy in pediatric patients: choosing the appropriate treatment option. *Semin Cutan Med Surg* 29(2): 115-20 (2010).
3. Cordero KM: Systemic and light therapies for the management of childhood psoriasis: part II. *Skin*

- Therapy Lett 13(3): 1-3 (2008).
4. Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, Pariser D, Langley RG, et al.: Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 63(5): 762-8 (2010).
  5. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, et al.: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 58(5): 826-50 (2008).
  6. Silverberg NB: Pediatric psoriasis: an update. *Ther Clin Risk Manag* 5: 849-56 (2009).
  7. Stähle M, Atakan N, Boehncke WH, Chimenti S, Daudén E, et al.: Juvenile psoriasis and its clinical management: a European expert group consensus. *J Dtsch Dermatol Ges* 8(10): 812-8 (2010).
  8. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, et al.: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 62(1): 114-35 (2010).
  9. Zamberk P, Velázquez D, Campos M, Hernanz JM, Lázaro P: Paediatric psoriasis-narrowband UVB treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24(4): 415-9 (2010).
  10. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D: Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol* 31(2): 196-9 (2006).
  11. Ersoy-Evans S, Altaykan A, Sahin S, Kölemen F: Phototherapy in childhood. *Pediatr Dermatol* 25(6): 599-605 (2008).
  12. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, et al.: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 61(3): 451-85 (2009).
  13. Lee CS, Li K: A review of acitretin for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 8(6): 769-79 (2009).
  14. Warren RB, Griffiths CE: Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol* 26(5): 438-47 (2008).
  15. Romiti R, Maragno L, Arnone M, Takahashi MD: Psoriasis in childhood and adolescence. *An Bras Dermatol* 84(1): 9-20 (2009).
  16. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M: Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 60(5): 824-37 (2009).
  17. Dadlani C, Orlow SJ: Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: review of the dermatologic and rheumatologic literature. *J Am Acad Dermatol* 52(2): 316-40 (2005).
  18. Wright NA, Piggott CD, Eichenfield LF: The role of biologics and other systemic agents in the treatment of pediatric psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 29(1): 20-7 (2010).
  19. Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB, National Psoriasis Foundation: Cyclosporine and psoriasis, 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 62(5): 838-53 (2010).
  20. Dogra S, Kaur I: Childhood psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 76(4): 357-65 (2010).
  21. Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Sousa-Basto A: Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20(6): 651-6 (2006).
  22. de Jager ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM: Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 62(6): 1013-30 (2010).
  23. Pootrakul L, Kalb RE: The management of psoriasis in children and adolescents. *G Ital Dermatol Venereol* 145(2): 259-68 (2010).
  24. Marji JS, Marcus R, Moennich J, Mackay-Wiggan J: Use of biologic agents in pediatric psoriasis. *J Drugs Dermatol* 9(8): 975-86 (2010).
  25. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, et al.: Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 17; 358(3): 241-51 (2008).
  26. Sukhatme SV, Gottlieb AB: Pediatric psoriasis: updates in biologic therapies. *Dermatol Ther* 22(1): 34-9 (2009).
  27. Menter MA, Cush JM: Successful treatment of pediatric psoriasis with infliximab. *Pediatr Dermatol* 21(1): 87-8 (2004).
  28. Farnsworth NN, George SJ, Hsu S: Successful use of infliximab following a failed course of etanercept in a pediatric patient. *Dermatol Online J* 11(3): 11 (2005).
  29. Bousvaros A: Use of immunomodulators and biologic therapies in children with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 6(4): 659-66 (2010).
  30. Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, Chiarelli F: Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur J Pediatr* 170: 157-67 (2011).
  31. Taddio A, Marchetti F: Adalimumab in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 359(23): 2495-6 (2008).
  32. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, Goli SR, Mamula P, et al.: Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 104(12): 3042-9 (2009).