

---

# **PSORÍASE EM PLACA MODERADA A GRAVE**

## *TRATAMENTO NA GESTANTE E LACTANTE*

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA**

**ARNONE M, CARVALHO AVE, TAKAHASHI MDF, BUZZINI RF, BERNARDO WM.**

**ELABORAÇÃO: 25 DE SETEMBRO DE 2018.**

*\* ESTA DIRETRIZ SUBSTITUI A VERSÃO ANTERIOR DESENVOLVIDA EM 05 DE MAIO DE 2016.*

---

**A PSORÍASE É UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA CRÔNICA COMPLEXA E MULTIFATORIAL, MAIS FREQUENTE NA FAIXA ETÁRIA ADULTA , SENDO A NECESSIDADE DE INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS NAS MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É FORNECER RECOMENDAÇÕES QUANTO AO TRATAMENTO DA PSORÍASE EM PLACA, MODERADA A GRAVE EM MULHERES GESTANTES OU LACTANTES. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM RESTRIÇÃO DE PERÍODO DE 2013 A 2018, UTILIZANDO OS DESCRITORES DE ACORDO COM O PICO, ONDE O P CORRESPONDE A MULHERES GESTANTES OU LACTANTES COM PSORÍASE EM PLACA MODERADA A GRAVE, I DE INTERVENÇÃO CORTICOSTEROIDES TÓPICOS, CICLOSPORINA, TRACOLIMUS, INIBIDOR DA CALCINEURINA, CALCIPOTRIOL, ANÁLOGO DE VITAMINA D, TAZAROTENO, SALICILATOS TÓPICOS, COALTAR, ANTRALINA, CALCIPOTRIENO, ALCATRÃO, INFILIXIMABE, ADALIMUMABE, GOLIMUMABE, ENTARNECEPTE, CICLOSPORINA, AZATIOPRINA , USTEQUINUMABE, ANTI-TNF-A, TOFACITINIBE, CERTOLIZUMABE PEGOL, METOTREXATE, METOTREXATO, ACITRETINA, NBUVB, BBUVB, FOTOTERAPIA, PSORALENO FOTOQUIMIOTERAPIA E O DE DESFECHO EFICÁCIA E SEGURANÇA. FOI FEITA BUSCA NA BASE DADOS MEDLINE-PUBMED, RECUPERANDO 324 ESTUDOS, SENDO SELECIONADOS 45 PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.**

---

## INTRODUÇÃO

---

A Psoríase é uma doença inflamatória crônica complexa e multifatorial, mais frequente na faixa etária adulta, sendo comum a necessidade de intervenções terapêuticas nas mulheres em idade reprodutiva. O manejo da psoríase durante a gestação requer grandes desafios, pesando os riscos e benefícios para a mãe e o feto.<sup>1</sup>

O curso da psoríase pode flutuar durante a gravidez, à medida que os níveis hormonais se alteram. Em um estudo prospectivo de pacientes grávidas com psoríase, verificou-se que 55% dos pacientes relataram melhora durante a gravidez, 21% não relataram nenhuma alteração e 23% relataram piora da doença. No entanto, no pós-parto, apenas 9% dos pacientes relataram melhora, 26% não relataram nenhuma alteração e 65% relataram piora da psoríase. Altos níveis de estrogênio se correlacionaram com melhora na psoríase, enquanto os níveis de progesterona não se correlacionaram com a mudança psoriática.<sup>2</sup>

Essas doenças têm sido associadas ao nascimento prematuro e baixo peso ao nascer. Em gestações que resultam em baixo peso ao nascer ou prematuridade, foram encontradas no sangue do cordão umbilical citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-6, proteína C-reativa (PCR) e fator de necrose tumoral (TNF-alfa).<sup>3</sup>

---

## RESULTADOS

---

### NA GESTANTE

O uso de agentes tópicos para a psoríase durante a gravidez ainda é controverso, embora o tratamento tópico seja recomendado para a psoríase em pacientes grávidas.<sup>4(D)</sup>

Os corticosteroides tópicos de baixa a moderada potência devem representar o passo seguinte ao uso de hidratantes e emolientes, seguidos pelos corticosteroides tópicos de alta potência, somente se necessário, no segundo e terceiro trimestres. A segurança dos glicocorticoides tópicos varia com a força do agente e o veículo específico empregado. Evidência atual sugere que os corticosteroides tópicos leve /moderados são preferidos na gravidez. Os riscos dos esteroides tópicos de alta potência aplicados em grandes áreas da superfície corporal se aproximam daqueles observados com esteroides sistêmicos devido ao aumento do potencial de absorção sistêmica.<sup>4(D)</sup>

O efeito dos corticosteroides sobre o feto depende da passagem transplacentária, que é influenciada pela atividade da 11 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase (11 $\beta$ -HSDH), expressa em grandes quantidades na placenta e responsável pela inativação do cortisol. Propionato de fluticasona e budesonida não são metabolizado por 11 $\beta$ -HSDH e, portanto, seria esperado que atingisse o feto em altas concentrações.<sup>4(D)</sup>

Em um estudo também foi observado que o uso de corticosteroides tópicos de baixa e média potência não apresentaram aumento significativo do risco de restrição do crescimento fetal, já os de alta e muito alta potência apresentaram aumento do risco (RR 2.08; 95% CI 1.40–3.10; P <0.001, NNH= 168). Não houve associação entre exposição materna aos corticoides tópicos de todas as potências e aumento do risco de óbito fetal, parto prematuro ou malformações fetais.<sup>5</sup>(B)

Restrição de crescimento fetal tem sido relatada com o uso de corticosteroides tópicos potentes durante o terceiro trimestre, particularmente quando se usa >300 g.<sup>6</sup>(D) Estudo recomenda que corticosteroides potentes e muito potentes sejam usados como tratamento de segunda linha por períodos muito curtos e com monitoramento obstétrico apropriado e que os corticosteroides lipofílicos devem produzir menos efeitos sobre o feto por causarem efeitos adversos com menos frequência e ter uma aplicação diária. Além disso, as mulheres grávidas deveriam ser aconselhadas a não aplicar grandes quantidades em áreas extensas ou fissuras para evitar a absorção excessiva.<sup>4</sup>(D)<sup>5</sup>(B)

Durante a gravidez, o corpo sofre várias adaptações fisiológicas e alterações clinicamente significativas, dentre elas algumas que podem afetar a absorção, distribuição e depuração da ciclosporina. O esvaziamento gástrico e a motilidade do intestino delgado são reduzidos durante a gravidez, o que pode resultar em um maior tempo de absorção e um menor nível sérico de pico de ciclosporina. Além disso, náuseas e vômitos são uma preocupação para a dosagem da ciclosporina, assim sendo é fundamental que os níveis de medicamentos imunossupressores sejam monitorados com mais frequência e que ajustes na dose possam ser necessários.<sup>7</sup>(B)

Em diversos estudos foram encontrados níveis elevados de ciclosporina na placenta e/ou sangue do cordão umbilical, sendo que a concentração mais alta da droga foi encontrada no rim materno e o feto continha menos de 0,15% da ciclosporina administrada. No geral, o sangue fetal foi responsável por 6% da concentração materna da ciclosporina, e a droga não foi detectável no cérebro materno ou fetal.<sup>7</sup>(B)

A ciclosporina é classificada pela FDA como categoria de risco de gravidez "C", isto é, embora o risco para o feto não tenha sido excluído, os benefícios do uso podem exceder os riscos. Uma meta-análise em 15 estudos incluindo 410 pacientes transplantados com controles para determinar se a exposição à ciclosporina durante a gravidez está associada a um risco aumentado de malformações congênitas, parto prematuro ou baixa taxa de natalidade. Os resultados sugerem que o uso de ciclosporina durante a gravidez não é teratogênico, mas pode estar associado a parto prematuro e baixo peso ao nascer em crianças (2.500 g).<sup>8</sup>(B)<sup>3</sup>(D)

Vários estudos indicam que um ciclo curto de ciclosporina (3-4 meses) com uma dose baixa (menos de 5 mg/kg/dia) resulta numa melhoria de 80–90% doença psoriásica; demonstrando a eficácia do uso da ciclosporina durante a gravidez para controlar a psoríase grave. Nenhuma incidência de complicações maternas foi relatada, embora prematuridade e/ou baixo peso ao nascer sejam comuns.<sup>7</sup>(B)

Na **tabela 01** esta descrito o tratamento da psoríase com base nas categorias de gravidez da FDA dos EUA.<sup>9</sup>(D)

**Tabela 01:** Categoria de gravidez de acordo com tratamento para psoríase segundo FDA, citado em Hoffman, 2015. <sup>9(D)</sup>

<b>B</b>	<b>C</b>	<b>X</b>	<b>SEM CATEGORIA</b>
<b>Adalimumabe</b>	Corticosteroides tópicos	Metotrexate	Acido Salicílico
<b>Etanercepte</b>	Tacrolimus tópico e Pimecrolimus	Acitretina	Alcatrão
<b>Infliximabe</b>	Calcipotrieno	Tazaroteno Tópico	UVB
<b>Ustequinumabe</b>	Ciclosporina	-	-
<b>Secuquinumabe</b>	PUVA	-	-
-	Corticosteroides	-	-
-	Apremilaste	-	-

Esta tabela organiza o tratamento da psoríase com base nas categorias de gravidez da FDA dos EUA, que é organizada com base nos riscos em comparação com os benefícios do tratamento.

PUV: psoraleno e ultravioleta A; UVB: Ultravioleta B

O uso de tacrolimus, um inibidor da calcineurina, é permitido em pequenas áreas, quando não há outra alternativa, devido à falta de estudos sobre segurança em gestantes.<sup>1</sup>(B) Autores encontraram associação com prematuridade e baixo peso ao nascer e apresenta um perfil de segurança semelhante ao da ciclosporina. Quando usados topicamente, os inibidores de calcineurina são fracamente absorvidos sistemicamente.<sup>10</sup>(D)

O calcipotriol, análogo de vitamina D, quando aplicado em pequenas áreas em doses < 10,000 UI/dia tem pequeno risco de absorção sistêmica.<sup>11</sup>(D) Não há estudos conduzidos em gestantes.<sup>12</sup>(B)

Alguns retinoides tópicos, como adapaleno e tretinoína, são categorizados como categoria de gravidez C. O tazaroteno, por outro lado, é atualmente rotulado como categoria de gravidez X, ou seja, implica que anormalidades fetais. Uma das razões para a classificação do tazaroteno na gravidez é que o tazaroteno, quando usado no tratamento da psoríase, é geralmente usado em uma área de superfície corporal maior. Embora os riscos possam ser pequenos, dada a disponibilidade de tratamentos alternativos, o uso de tazaroteno tópico deve ser evitado em mulheres grávidas.<sup>9</sup>(D)

Existem várias preocupações em relação ao uso de salicilatos tópicos durante a gravidez. Quando combinado com outras drogas, particularmente corticosteróides tópicos, o ácido salicílico aumenta a absorção percutânea dos outros agentes. Existe também a preocupação com a absorção sistêmica da aplicação tópica do próprio ácido salicílico, com concentrações que variaram entre 9 e 25%. Alguns casos de intoxicação sistêmica aguda por salicilato após o uso tópico foram relatados, sendo, geralmente, com o uso prolongado em áreas extensas da superfície do corpo e/ou uso de curativos oclusivos.<sup>9</sup>(D)

Uma mistura complexa de componentes orgânicos, conhecido como Coaltar, ainda não tem seu mecanismo de ação bem compreendido, podendo causar uma inibição da síntese de DNA com subsequente inibição da proliferação dos queratinócitos. Vinte e três gestantes avaliadas retrospectivamente fizeram uso do dessa substância durante a gestação, quando comparadas ao grupo que não recebeu a droga não houve aumento do risco de malformações congênitas.<sup>13</sup>(B) Apesar de existirem estudos em animais demonstrando que a exposição materna a altas doses resultou em mortalidade perinatal e aumento do risco de fissuras palatinas e alterações pulmonares na prole, a literatura sobre exposição humana não revelou nenhum efeito.<sup>6</sup>(D)

O uso de antralina, calcipotrieno, alcatrão (Coaltar) e ácido salicílico tópico não é recomendado durante a gravidez. Quando não existem alternativas, o uso tópico de calcipotrieno em pequenas superfícies é permissível e os limites práticos de uso de curativos oclusivos podem ajudar evitar a absorção sistêmica e diminuir o risco de toxicidade (**tabela 02**).<sup>4</sup>(D)

Em estudos com animais, o calcipotrieno resultou em uma incidência aumentada de anormalidades esqueléticas, incluindo ossificação incompleta dos ossos púbicos e falanges anteriores.<sup>3,6</sup>(D)

**Tabela 02:** Dados relevantes sobre a segurança na gravidez de agentes tópicos não corticosteróides para a psoríase.<sup>4(D)</sup>

Agentes tópicos	Resumo dos dados
<b>Antralina</b>	Nenhum estudo de reprodução realizado em animais ou em seres humanos.
<b>Calcipotrieno</b>	Não há estudos realizados sobre gravidez em mulheres. Em estudos com animais, aumento da incidência de anomalias esqueléticas, ossificação incompleta dos ossos pélvicos e falanges dos membros superiores dos fetos.
<b>Alcatrão</b>	Possível risco de aborto espontâneo e malformações congênitas (número limitado de casos). Em estudos em animais, associação de exposição materna a produtos de alta dosagem de alcatrão com mortalidade perinatal, aumento do risco de fissura palatina e pequenos pulmões na prole. Demonstração da absorção percutânea de agentes mutagênicos com níveis mensuráveis na urina a partir de alcatrão de carvão bruto aplicado topicamente.
<b>Ácido salicílico</b>	Não há estudos publicados sobre o uso em mulheres grávidas. Ausência de estudos epidemiológicos específicos que examinam os efeitos teratogênicos. Em um relato de caso, síndrome agnatia-otocefalia ligada ao salicilato tópico a 1%. Absorção tópica descrita como substancial e variável, dependendo da duração do contato e do veículo utilizado. Associação entre o uso materno de salicilatos orais, particularmente a aspirina, durante o primeiro trimestre da gravidez e o aumento do risco de gastrosquise em bebês humanos.
<b>Tazaroteno</b>	Em estudos com animais, aumento da taxa de malformações e morte fetal em ratos e coelhos tratados com tazaroteno oral. Em resultados não publicados de ensaios clínicos, cita-se o nascimento de oito crianças saudáveis em seis mulheres tratadas com tazaroteno tópico (sem detalhes sobre doses ou duração do tratamento).

Há relatos de que o uso do infliximabe, um inibidor do fator de necrose tumoral (biológicos), durante todo período gestacional não causou alterações no desenvolvimento fetal.<sup>14</sup>(C)

O adalimumabe, infliximabe e o golimumabe são anticorpos IgG1 completos, assim, o transporte transplacentário é esperado. Um estudo de coorte prospectivo multicêntrico internacional de 80 mulheres grávidas com doença inflamatória intestinal (DII) que receberam adalimumabe ou infliximabe, encontrou uma correlação inversa entre o tempo da última exposição ao medicamento durante a gravidez e a concentração no sangue do cordão.<sup>15</sup>(B)

O entanercepte (ETN) também mostrou ser seguro ao feto quando administrado durante a gestação.<sup>16</sup>(C)

O etanercepte é um análogo do receptor do TNF-alfa, que consiste em dois receptores solúveis de TNF –alfa combinados à porção Fc da IgG humana, de modo que ao se ligar ao TNF impede sua interação com as células. Um relato de caso encontrou uma relação de concentração de etanercepte entre sangue materno e sangue do cordão umbilical de 14: 1 no parto, em uma mulher com espondilite anquilosante que recebeu 25 mg por via subcutânea uma vez por semana durante o segundo e o terceiro trimestre; demonstrando o transporte transplacentário baixo.<sup>15</sup>(B)

A prevalência de prematuridade e baixo peso ao nascer (BPN) foram maiores entre os bebês de mães com artrite inflamatória crônica, expostos ou não a ETN, do que na coorte controle. Esse achado é similar aos resultados observados em outros estudos. As baixa contagens de células impedem fazer comparações significativas para bebês de mães com psoríase.<sup>17</sup>(B)

Mecanismos ligando TNF-alfa ao BPN, prematuridade ou a malformações congênitas não foram bem descritos. O transporte transplacentário do anti-TNF-alfa não parece ocorrer até o segundo trimestre, e, embora aumente ao longo do terceiro trimestre, a ETN mostra consideravelmente menos transporte do que outros anti-TNF's. A descontinuação do ETN pode levar a surtos de inflamação e comprometer o crescimento fetal ou a duração da gestação. Foi hipotetizado que as exacerbações poderiam levar a disfunção endotelial, alterações nas citocinas ou nos níveis de cortisol, o que poderia levar ao parto prematuro ou BPN. Portanto, é possível que pacientes que interrompam o uso de ETN no final da gravidez comecem a utilizar outros tratamentos, como a prednisona, que também está associada ao BPN e à prematuridade.<sup>17</sup>(B)

O agente imunossupressor seletivo, ciclosporina, que atenua a resposta das células T ativadas por impedir a formação de Interleucina 2, não apresentou aumento do risco de malformações fetais, parto pré-termo, baixo peso ao nascer em um grupo de gestantes transplantadas.<sup>8,18</sup>(B) Outro estudo feito em 41 pacientes com transplante renal tratados com ciclosporina demonstrou maior incidência de retardo de crescimento intrauterino quando comparados com corticoesteróides e azatioprina. Houve uma incidência significativamente maior de retardo de crescimento fetal apenas no grupo tratado com a ciclosporina; a diferença não foi estatisticamente significativa nas outras complicações.<sup>19</sup>(B)

Dois estudos sobre o desenvolvimento fetal do ustequinumabe realizados em macacos não revelaram qualquer evidência de toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade. Existem dados muito limitados sobre a segurança do tratamento, sendo que a literatura só contém relatos de casos, todos resultando em bebês saudáveis. Um relatório agrupou dados de 4 anos de ensaios clínicos com 31 grávidas, sem incidência de malformações fetais ou morte. A FDA atribuiu a gravidez de ustequinumabe categoria B, similar ao anti-TNF-alfa; no entanto, devido à falta de evidências, seu uso não é recomendado.<sup>3</sup>(D)

O tofacitinibe é um inibidor oral da Janus quinase (JAK) para o tratamento da artrite reumatoide (AR), que também está sendo investigado para o tratamento da psoríase. Dezesesseis portadoras de psoríase foram envolvidas no estudo recebendo tofacitinibe, como monoterapia, no primeiro trimestre da gestação. Foi notificado 01 aborto espontâneo (6,3%) (tofacitinibe 10 mg 2 vezes ao dia) e 04 intercorrências médicas (25,0%) (tofacitinibe 5 mg 2x/dia, n = 1; tofacitinibe 10 mg 2 vezes ao dia, n = 2; terapia cega, n = 1 ). Nove mulheres (56,3%) deram à luz recém-nascidos saudáveis (5 mg duas vezes por dia, n = 1; 10mg duas vezes por dia, n = 8). Não foram identificados óbitos fetais ou malformações congênitas. Dois resultados (12,5%) dos pacientes que receberam 10 mg de tofacitinibe foram perdidos no seguimento.<sup>20</sup>(B)

O certolizumabe pegol difere estruturalmente dos anticorpos anti-TNF IgG1 completos pois é um fragmento de anticorpo humanizado PEG (polietilenoglicol)-ilado sem a porção Fc de IgG1, o que indica que não deveria ser transportado ativamente através da placenta pelo receptor Fc neonatal, deixando a difusão passiva como a única opção explicativa para quaisquer concentrações detectáveis em neonatos expostos. Uma recente série de casos de mulheres com doenças inflamatórias crônicas tratadas com certolizumabe pegol durante a gravidez mostrou que os níveis nos 14 lactentes variaram de indetectável a um lactente com níveis mínimos de certolizumabe pegol de 0,042 µg/mL comparados com níveis plasmáticos médios de 24,4µg/mL, mostrando uma razão de plasma bebê/mãe de 0,0009.<sup>15</sup>(B)

O secuquinumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que seletivamente ataca o IL-17A, e mostra eficácia no tratamento da psoríase moderada a grave. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal, incluindo o sistema imunológico<sup>21</sup>(B).

Utilizando um dados de segurança global, foram analisados os resultados de gestações em que houve exposição materna ou paterna ao secuquinumabe, sendo que as taxas de abortos espontâneos em geral (30/292, 10,3%) estavam de acordo com

as taxas observadas para a população em geral, com a idade materna média de 30,67 (15-20%). As taxas de aborto espontâneo para pacientes com desfechos conhecidos foram de 30/153, 19,6%, novamente de acordo com as taxas estabelecidas. A maioria dos abortos espontâneos ocorreu dentro de 10 semanas de gestação e não houve natimortos (> 20 semanas de gestação). Dos 38 casos de exposição em pacientes com APs, abortos espontâneos ocorreram em 7,9% e em 6,7% de 15 pacientes com EA. A maioria dos pacientes interrompeu o tratamento no primeiro trimestre, enquanto o secuquinumabe deveria ser transferido através da placenta no terceiro trimestre. Não existem dados humanos sobre os efeitos do secuquinumabe no sistema imunitário de recém-nascidos nascidos após a exposição no útero (warren) <sup>21</sup>(B). Em estudos de toxicidade de desenvolvimento conduzidos com macacos, não houve dano aos fetos de mães grávidas que receberam secuquinumabe semanalmente durante o período de organogênese, em humanos a abordagem de precaução seria o evitar durante a gravidez<sup>22</sup>(D).

O ixequizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG4) que se liga à IL-17A. O intervalo  $t_{1/2}$  é de 13 dias, portanto, a eliminação do ixequizumabe seria de 65 dias (9 semanas) antes da concepção, existem dados limitados sobre o uso de em mulheres grávidas, sendo que em estudos de toxicidade do desenvolvimento, o ixequizumabe atravessou a placenta e estava presente no sangue até os 6 meses de idade, mas estudos em animais ainda não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à gravidez, embriões ou desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal<sup>22</sup>(D).

O metotrexate é um agente imunossupressor inibidor da tetraidrofolato desidrogenase que previne a formação do tetraidrofolato essencial para síntese do DNA. Esta droga apresenta relatos de aborto espontâneo após seu uso no primeiro trimestre de gestação.<sup>23</sup>(B) Múltiplas malformações (craniofacial, esquelética cardiopulmonar e gastrointestinal) foram detectadas na 18<sup>a</sup> semana de gestação de paciente que recebeu a droga na primeira semana de gestação.<sup>24,25</sup>(C)

O metotrexato demonstra ser teratogênico e abortivo na gravidez. Há evidências de que o metotrexato é encontrado no fígado até quatro meses após a exposição e uma revisão prospectiva de nove casos de exposição ao metotrexato antes da gravidez mostrou que em quatro casos, onde a exposição prévia ocorreu dentro de seis meses de gestação, ocorreram abortos espontâneos.<sup>3,6,26</sup>(**D**)

A acitretina, derivado sintético da vitamina A, mostrou-se teratogênico em estudos com animais (assim como os outros derivados). Por este fato tem contraindicação absoluta em gestantes.<sup>27</sup>(**D**) Os efeitos teratogênicos associados aos retinóides e à hipervitaminose A incluem dismorfias craniofaciais, malformações do quadril, meningomielocele, meningoencefalocelo, sinostose múltipla e anormalidades nos membros. Há seis casos conhecidos de desfecho fatal após exposição à acitretina, incluindo dois com malformações consistentes com os efeitos teratogênicos<sup>26</sup>(**D**),<sup>28</sup>(**B**). A acitretina tem sido associada a vários relatos de casos de embriopatia por ácido retinóico quando tomada por mulheres durante a gravidez e também após o término da terapia<sup>28</sup>(**B**).

Devido ao fato de que a acitretina pode ser re-esterificada em etretinato, que tem uma meia-vida de eliminação mais longa de um máximo de 150 semanas, a contracepção por no mínimo dois anos após a cessação da acitretina ainda deve ser indicada<sup>26</sup>(**D**),<sup>28</sup>(**B**). Os ensaios de concentração plasmática de acitretina correlacionam-se negativamente com a sua concentração na gordura subcutânea, sendo esta última muito mais elevada, pelo que os níveis séricos não são úteis para monitorizar a eliminação<sup>28</sup>(**B**).

Tanto a fototerapia com luz ultravioleta B de banda estreita (NBUVB) como a de banda larga (BBUVB) são consideradas opções seguras durante a gravidez<sup>29</sup>(**D**).

O procedimento de Fototerapia Radiação Ultravioleta (UVB), tem efeito antiproliferativo e imunossupressor através da inibição da síntese de DNA, formação de dímeros de pirimidina e liberação de prostaglandinas e citocinas. O uso de UVB de banda estreita parece diminuir os níveis séricos de folato podendo aumentar o risco de defeitos na formação do tubo neural do feto, por isso é recomendado o uso de Ácido fólico 5mg/dia<sup>30</sup>(**B**). Seu uso tem se mostrado seguro em gestantes que não apresentam melhora da doença após tratamento tópico, e seria uma alternativa nestes casos<sup>31</sup>(**C**).

Psoraleno + UVA (PUVA), em um estudo prospectivo que seguiu 159 gestantes, não mostrou aumento da incidência de malformações fetais ou óbitos fetais<sup>32,33</sup>(**B**). Como o psoraleno é um mutagênico e um teratígeno conhecido, recomenda-se evitar o tratamento com fototerapia com psoraleno mais luz ultravioleta A durante a gravidez<sup>29</sup>(**D**).

## **RECOMENDAÇÕES:**

**Há evidências de que o uso de corticoides tópicos de baixa e média potência são seguros para o tratamento da gestante com Psoríase.**

**Parece haver uma associação de corticosteróides tópicos muito potentes com baixo peso ao nascer.**

**O tazaroteno recebe a Classificação X – FDA, sendo contraindicado seu uso na gestação.**

**O uso de tracolimus é indicado em pequenas áreas quando não há outra alternativa.**

**Não há estudos conduzidos em gestantes com o calcipotriol, devendo ser evitado na paciente gestante.**

**O uso de salicilatos tópicos deve ser evitado em mulheres grávidas, pelo risco de absorção sistêmica do salicilato e consequente risco fetal.**

**A fototerapia com Ultravioleta B é a terapia sistêmica com melhor evidência de segurança durante a gestação. A Fototerapia PUVA, deve ser evitada na gestação pelo potencial teratogênico do Psoraleno.**

**A Ciclosporina, apesar de receber a classificação C – FDA, tem boas evidências de segurança para seu uso na gestação.**

**A acitretina tem contra indicação absoluta em gestantes por seu potencial teratogênico,, devendo ser garantida a contracepção de maneira efetiva durante seu uso e por pelo menos dois anos a suspensão da droga.**

**O Metotrexato é contraindicado na gravidez por ser teratogênico e abortivo.**

**Há relatos de que o uso de Infliximabe, Entarnecepte e Adalimumabe não causaram alterações no desenvolvimento fetal, sendo seguros ao feto quando administrado durante a gestação. No entanto não existem ainda dados suficientes para recomendação dessas medicações no tratamento da psoríase em mulher gestante, sendo recomendada a contracepção efetiva durante seu uso em mulheres em idade fértil**

**Existem dados muito limitados sobre a segurança do tratamento com ustequinumabe durante a gestação, não existindo ainda dados suficientes para recomendação do seu uso em mulher gestante, sendo recomendada a contracepção efetiva durante seu uso em mulheres em idade fértil.**

**O certolizumabe pegol parece ser seguro durante a gravidez, pelo menor potencial de ultrapassar a barreira placentária, no entanto não existem ainda dados suficientes para recomendação de seu uso em mulher gestante, sendo recomendada a contracepção efetiva durante seu uso em mulheres em idade fértil.**

**O tofacitinibe durante a gravidez de 5mg ou 10mg 2 vezes ao dia não parece estar associado a um risco aumentado para o feto ou gestante, no entanto ainda não existem dados suficientes para recomendação de seu uso na gestação, devendo ser recomendada a contracepção efetiva durante seu uso em mulheres em idade fértil**

**O efeito do secuquinumabe e ixequizumabe nos resultados da gravidez não foi estudado em ensaios clínicos, como medida de precaução, é preferível evitar o uso durante a gravidez.**

## NA LACTANTE

Em relação às mulheres lactantes, faltam informações sobre segurança de medicamentos durante o período de amamentação.

A primeira linha de tratamento para as mães que amamentam é limitada a emolientes e corticosteróides tópicos de baixa a média potência<sup>34</sup>(**D**).

Os corticoesteróides tópicos mostraram ser seguros durante a lactação<sup>35</sup>(**C**). Há um relato de crise hipertensiva no lactente, após uso materno de corticoide tópico de alta potência<sup>36</sup>(**C**).

Corticosteroides sistêmicos podem ser usados se necessário, uma vez que concentrações mínimas são detectadas no leite materno. Como a meia-vida do cortisol varia entre 2,5 e 3,5 horas, os autores recomendam um intervalo de 4 horas entre a ingestão de corticosteróides sistêmicos e a amamentação<sup>12</sup>(**B**).

Quanto ao Calcipotriol, análogo de vitamina D, quando aplicado em pequenas áreas em doses < 10,000 UI/dia apresentou pequeno risco de absorção sistêmica, porém não há relatos de seu uso durante a lactação<sup>11</sup>(**D**).

A substância Coaltar pode ser transferida durante a lactação através de contato da pele com pele ou pele com a boca do lactente<sup>37</sup>(**C**). Os níveis de medicação sistêmica podem ser medidos no leite materno<sup>34</sup>(**D**).

A Fototerapia Radiação Ultravioleta B (UVB), é compatível com a lactação e a PUVA, apresenta pouca absorção sistêmica porém não se sabe se há absorção no leite materno. O aleitamento deve ser evitado no mínimo 24h da aplicação para que até 95% seja eliminado pela urina. Seu uso está contra indicado durante a lactação<sup>38</sup>(**D**).

A acitretina, deve ser evitada durante a lactação devido seu efeito tóxico cumulativo. Os lactentes são incapazes de excretar a droga por via renal ou hepática devido a imaturidade destes órgãos, isso aumentaria os níveis séricos da droga em níveis tóxicos. Uma mulher que havia sido tratada com acitretina por oito meses após o parto tinha uma quantidade de acitretina no leite materno de 1,5% da dose materna, correspondendo a vestígios entre 30 e 40 ng /ml, com uma proporção sérica no leite de 0,18<sup>39</sup>(C). Mais recentemente foi descrito que a acitretina é excretada em quantidades vestigiais (30-40ng / ml) no leite materno; isto corresponde a uma relação de concentração leite/soro de 0,18. A dose estimada para o lactente é de 1,5% da dose materna. A acitretina é quase exclusivamente encontrada no componente gorduroso do leite materno, assim, não há relatos de toxicidade neonatal após a exposição à acitretina no leite materno; no entanto, é contraindicado em mães que estão amamentando. Não há recomendação sobre o período de tempo após a cessação do tratamento em que a amamentação é contraindicada<sup>28</sup>(B).

O metotrexate apresentou relato de transferência ao leite materno em pequenas concentrações, podendo permanecer depositado nos tecidos da criança por vários meses. Devido ao número limitado de estudos em mulheres durante a amamentação e análise de seus efeitos nos lactentes a longo prazo, seu uso não está recomendado<sup>40</sup>(C).

Amostras de soro e leite materno, em intervalos de duas horas, de um paciente tratado com uma primeira dose de 22,5mg de metotrexato para o coriocarcinoma pós-parto mostraram que ele foi excretado em baixas concentrações no leite materno. O nível máximo de metotrexato medido no leite materno foi de cerca de 3% do nível sérico materno máximo, com uma maior relação leite-soro de 0,08 as 10 h<sup>26</sup>(D). O significado dessas dosagens é incerto devido a relatos limitados. Assim, o metotrexato, a acitretina, a ciclosporina e o psoraleno (PUVA) são contraindicados durante a amamentação<sup>12</sup>(B)<sup>41</sup>(D).

A ciclosporina apresenta relatos de lactentes que não desenvolveram nefrotoxicidade ou outros efeitos colaterais, com níveis séricos indetectáveis de ciclosporina após a administração em mulheres que realizaram transplante renal<sup>42</sup>(**B**), ainda, outros relatos mostraram citotoxicidade e sugerem evitar a droga durante a lactação<sup>43</sup>(**C**).

Dados mostraram que o uso de inibidores da calcineurina, como a ciclosporina, durante a gravidez não aumenta o risco de defeitos congênitos em lactentes. Além disso, sabe-se que a ciclosporina é excretada no leite materno e a Associação Americana de Pediatria desaconselha a amamentação durante o uso do medicamento. Dos 15 lactentes cumulativos amamentados em diferentes relatos, apenas um teve ciclosporina detectável. A mãe interrompeu a amamentação e a criança estava saudável e desenvolvendo-se bem no último seguimento. Embora qualquer exposição imunossupressora ao bebê possa exceder o limiar de segurança, a quantidade relativamente pequena de droga transferida e a ausência de efeitos adversos relatados, juntamente com os benefícios documentados da amamentação, podem superar os riscos teóricos dessa exposição<sup>7</sup>(**B**).

Os dados sobre o uso de drogas biológicas ainda são escassos. A absorção de anticorpos maternos através do leite materno em seres humanos é limitada. Pequenas quantidades de IgG e outras imunoglobulinas maiores cruzam os ácinos mamários e, portanto, não podem ser encontradas, em quantidades significativas, no sangue de bebês. Por essa razão, espera-se que a passagem de drogas anti-TNF através do leite materno seja mínima<sup>34</sup>(**D**).

O adalimumabe, infliximabe e o golimumabe são anticorpos do tipo IgG1 completos, portanto podem ultrapassar a barreira placentária. O tempo médio de depuração do adalimumabe nos lactentes é de 4 meses , e para o Infliximabe é de 7,3 meses. Este último foi detectável até aos 12 meses de idade<sup>15</sup>(**B**).

O Etanercepte é encontrado apenas em pequenas concentrações no leite materno e é indetectável no sangue dos lactentes<sup>16,44</sup>(**C**). Em todos os relatos de casos de mães que fizeram uso do Etanercepte os lactentes atingiram todos os marcos

do desenvolvimento. Autores descreveram a concentração no leite materno de 5 ng/ml e o etanercepte não foi detectado no sangue do bebê. Acredita-se que, por ser uma proteína grande, a absorção oral do etanercepte seja mínima ou nula<sup>34</sup>(**D**).

Adalimumabe e Infliximabe tiveram resultados semelhantes ao do Etanercepte e parecem ser seguros para uso durante a lactação segundo alguns relatos<sup>14,16,43,45</sup>(**C**)

O ixequizumabe é excretado a baixos níveis no leite de macacos *cynomolgus*, mas não se sabe se é excretado no leite humano ou absorvido sistemicamente após a ingestão. É uma grande molécula de proteína (peso molecular de 146 000 kDa), portanto, a absorção é improvável após as primeiras semanas após o parto. O mesmo é descrito para o secuquinumabe (peso molecular 151 000 kDa)<sup>22</sup>(**D**).

Os dados sobre os anticorpos monoclonais anti-IL-12/23 são muito imaturos para fazer qualquer recomendação. Como o ustequinumabe tem um peso molecular de 149 000 kDa, a quantidade no leite provavelmente é muito baixa e a absorção é improvável devido à sua destruição no trato gastrointestinal da criança<sup>22</sup>(**D**).

Os efeitos do uso de ustequinumabe na lactação foram estudados em macacos *cynomolgus*, nos quais níveis baixos de ustequinumabe (1/1000 do nível encontrado no soro materno) foram encontrados no leite materno. Não há relatos de amamentação em humanos, entretanto, devido ao fato de outras imunoglobulinas e proteínas estarem presentes no colostro, sugere-se que o ustequinumabe seja excretado no leite materno<sup>28</sup>(**B**).

## RECOMENDAÇÕES:

**Os corticoesteróides tópicos mostraram ser seguros durante a lactação.**

**Não há relatos do uso calcipotriol durante a lactação.**

**A Fototerapia com Ultravioleta B é a modalidade de tratamento sistêmico mais seguro a ser indicado durante o período da lactação. A Fototerapia com PUVA deve ser evitada**

**Metotrexato, a acitretina, a ciclosporina e o psoraleno (PUVA) são contraindicados durante a amamentação.**

**Adalimumabe, infliximabe e etanercepte são seguros para uso durante a lactação.**

**Devido à falta de dados humanos, a opinião de especialistas atualmente recomenda que o ixequizumabe, ustequinumabe e o secuquinumabe não sejam usado durante a amamentação.**

---

## REFERENCIAS

---

1. Ruiz V, Manubens E, Puig L. Psoriasis in pregnancy: a review (II). *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:813-21. doi: 10.1016/j.ad.2013.06.005. PMID:24314892.
2. Abrouk M, Beroukhim K, Nakamura M, Zhu TH, Farahnik B, Singh R, Brodsky M, Lee K, Koo J, Bhutani T. Considerations on biologic agents in psoriasis with the new pregnancy lactation labeling rule. *Int J Womens Dermatol*. 2016;2:62-64. doi: 10.1016/j.ijwd.2016.02.001. PMID: 28492009.
3. Bangsgaard N, Rørbye C, Skov L. Treating Psoriasis During Pregnancy: Safety and Efficacy of Treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16:389-98. doi:10.1007/s40257-015-0137-5. PMID: 26149091.
4. Vena GA, Cassano N, Bellia G, Colombo D. Psoriasis in pregnancy: challenges and solutions. *Psoriasis (Auckl)*. 2015;5:83-95. doi: 10.2147/PTT.S82975. PMID: 29387585.
5. Chi CC, Mayon-White RT, Wojnarowska FT. Safety of topical corticosteroids in pregnancy: A population-based cohort study. *J Invest Dermatol*. 2011;131:884-91. doi: 10.1038/ijd.2010.392. PMID: 21191410
6. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:401.e1-14; quiz 415. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.010. PMID: 24528911.
7. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E, Moritz M, Keller M, Smith B, Coscia L, Armenti V. Cyclosporin use during pregnancy. *Drug Saf*. 2013 May;36:279-94. doi: 10.1007/s40264-013-0034-x. PubMed PMID: 23516008.
8. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001;71:1051-5. PMID: 11374400.
9. Hoffman MB, Farhangian M, Feldman SR. Psoriasis during pregnancy: characteristics and important management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;1:709-20. doi: 10.1586/1744666X.2015.1037742. PMID: 25873365.
10. Schaefer C, Peters PWJ, Miller RK. *Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment*. 2nd ed. Boston: Elsevier Academic Press; 2007.
11. Goldberg LD. Transmission of a vitamin-D metabolite in breast milk. *Lancet* 1972;2:1258-9. PMID:4117755
12. Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67:459-77. doi:10.1016/j.jaad.2011.07.039. PMID:22018758.
13. Franssen ME, van der Wilt GJ, de Jong PC, Bos RP, Arnold WP. A retrospective study of the teratogenicity of dermatological coal tar products. *Acta Derm Venereol*. 1999;79:390-1. PMID: 10494722.

14. Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol* 2008;14:3085-7. PMID:18494064
15. Johansen CB, Jimenez-Solem E, Haerskjold A, Sand FL, Thomsen SF. The Use and Safety of TNF Inhibitors during Pregnancy in Women with Psoriasis: A Review. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5). doi: 10.3390/ijms19051349. PMID: 29751529
16. Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology* 2010;49:2225-7. doi:10.1093/rheumatology/keq185. PMID: 20581374.
17. Carman WJ, Accortt NA, Anthony MS, Iles J, Enger C1. Pregnancy and infant outcomes including major congenital malformations among women with chronic inflammatory arthritis or psoriasis, with and without etanercept use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(9):1109-1118. doi: 10.1002/pds.4261. PMID: 28758274.
18. Lamarque V(1), Leleu MF, Monka C, Krupp P. Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with Sandimmun. *Transplant Proc.* 1997 Aug;29. PMID: 9270819
19. Ghanem ME, El-Baghdadi LA, Badawy AM, Bakr MA, Sobhe MA, Ghoneim MA. Pregnancy outcome after renal allograft transplantation: 15 years experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;121:178-81. PMID: 16009483.
20. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD et al. Pregnancy Outcomes in the Tofacitinib Safety Databases for Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *Drug Saf.* 2016;39:755-62. doi: 10.1007/s40264-016-0431-z. PMID: 27282428
21. Warren RB, Reich K, Langley RG, Strober B, Gladman D, Deodhar A, Bachhuber T, Bao W, Altemeyer E, Hussain S, Safi J Jr. Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. *Br J Dermatol.* 2018. doi: 10.1111/bjd.16901. PMID: 29927479.
22. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, Frew J, Gebauer K, Gupta M, Kennedy D, Marshman G, Sullivan J. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol.* 2018;59:86-100. doi: 10.1111/ajd.12641. PMID: 28543445.
23. Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990;88:589-92. PMID:2189302
24. Nguyen C, Duhl AJ, Escallon CS, Blakemore KJ. Multiple anomalies in a fetus exposed to low-dose methotrexate in the first trimester. *Obstet Gynecol.* 2002;99:599-602. PMID: 12039119
25. Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology.* 1993;47:533-9. PMID: 8367826.
26. Yiu ZZ, Warren RB, Mrowietz U, Griffiths CE. Safety of conventional systemic therapies for psoriasis on reproductive potential and outcomes. *J Dermatolog Treat.* 2015;26:329-34. doi: 10.3109/09546634.2014.991673. PMID: 25424052.

27. Guillonneau M, Jacqz-Aigrain E. Teratogenic effects of vitamin A and its derivatives. *Arch Pediatr.* 1997;4:867-74. PMID:9345570.
28. Brown SM, Aljefri K, Waas R, Hampton P. Systemic medications used in treatment of common dermatological conditions: safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and content in seminal fluid. *J Dermatolog Treat.* 2018;13:1-17. doi: 10.1080/09546634.2016.1202402. PMID: 28092212.
29. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:401. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.010. PMID: 24528911.
30. El-Saie LT, Rabie AR, Kamel MI, Seddeik AK, Elsaie ML. Effect of narrowband ultraviolet B phototherapy on serum folic acid levels in patients with psoriasis. *Lasers Med Sci.* 2011;26:481-5. PMID:21344249
31. Yun YY, Jones B, Al-Mudhaffer M, Egan C. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrowband UVB and topical steroids. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(2 Suppl):S28-30. PMID: 16427987.
32. Stern RS, Lange R. Outcomes of pregnancies among women and partners of men with a history of exposure to methoxsalen photochemotherapy (PUVA) for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1991;127:347-50. PMID: 1998364
33. Gunnarskog JG, Källén AJ, Lindelöf BG, Sigurgeirsson B. Psoralen photochemotherapy (PUVA) and pregnancy. *Arch Dermatol.* 1993 Mar;129(3):320-3. PMID: 7772086.
34. Kurizky PS, Ferreira Cde C, Nogueira LS, Mota LM. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis during pregnancy and breastfeeding. *An Bras Dermatol.* 2015;90:367-75. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153113. PubMed PMID: 26131868.
35. Westermann L, Hugel R, Meier M, Weichenthal M, Zillikens D, Gläser R, et al. Glucocorticosteroid-resistant pemphigoid gestationis: successful treatment with adjuvant immunoadsorption. *J Dermatol* 2012;39:168-71. PMID:22379622
36. De Stefano P, Bongo IG, Borgna-Pignatti C, Severi F. Factitious hypertension with mineralocorticoid excess in an infant. *Helv Paediatr Acta.* 1983;38:185-9. PMID: 6874387.
37. Scheepers PT, van Houtum JL, Anzion RB, Harder R, Bos RP, van der Valk PG. Uptake of pyrene in a breast-fed child of a mother treated with coal tar. *Pediatr Dermatol* 2009;26:184-7. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00880.x. PMID: 19419468.
38. National Psoriasis Foundation releases recommendations for treatment of psoriasis in pregnant and lactating women. In: Board NPFM, ed. Portland 2011.
39. Rollman O, Pihl-Lundin I. Acitretin excretion into human breast milk. *Acta Derm Venereol* 1990;70:487-90. PMID: 1981420.
40. Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, Vogel CL. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:978-80. PMID:5042796
41. Hale EK, Pomeranz MK. Dermatologic agents during pregnancy and lactation: an update and clinical review. *Int J Dermatol.* 2002;41:197-203. PMID: 12031026.

42. Nyberg G, Haljamae U, Frisenette-Fich C, Wennergren M, Kjellmer I. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation* 1998;65:253-5. PMID:9458024
43. Fritzsche J, Pilch A, Mury D, Schaefer C, Weber-Schoendorfer C. Infliximab and adalimumab use during breastfeeding. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:718-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e31825f2807. PMID: 22858514
44. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1793-4. doi: 10.1136/ard.2008.105924 PMID:19822717
45. Kane S, Ford J, Cohen R, Wagner C. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:613-6. doi:10.1097/MCG.0b013e31817f9367. PubMed PMID: 19142167.
46. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
47. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
48. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
49. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: [http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old\\_levels.htm](http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm).

---

## ANEXO I

---

### 1. Pergunta estruturada

<b>P</b> – psoríase em placa, moderada a grave
<b>I</b> – corticosteroides tópicos, ciclosporina, tacrolimus, inibidor da calcineurina, calcipotriol, análogo de vitamina D, tazaroteno, salicilatos tópicos, Coaltar, antralina, calcipotrieno, alcatrão, infliximabe, adalimumabe, golimumabe, entarcepte, ciclosporina, azatioprina, ustekinumabe, anti-TNF- $\alpha$ , tofacitinibe, certolizumabe pegol, metotrexate, metotrexato, acitretina, NBUVB, BBUVB, fototerapia, Psoraleno fotoquimioterapia
<b>C</b> -
<b>O</b> – eficácia e segurança

### 2. Duvidas clínicas

Há cuidados especiais para o tratamento de psoríase da mulher gestante e lactante?

### **3. Estratégia de Busca de Evidência**

A busca foi realizada através do PubMed-Medline:

#1 – Psoriasis

#2 – (pregnant OR pregnancy OR Breast Feeding OR Breastfeeding OR lactating woman OR lactation OR nursing)

Psoriasis AND (pregnant OR pregnancy OR Breast Feeding OR Breastfeeding OR lactating woman OR lactation OR nursing)

### **4. Critérios de elegibilidade dos trabalhos selecionados**

Os principais motivos de exclusão foram: não respondiam ao PICO e desenho de estudo.

**Idioma** – português, inglês e espanhol

Textos completos disponíveis.

### **5. Avaliação crítica e força da evidência**

A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (escores) discriminatórios: JADAD<sup>46</sup> e GRADE<sup>47</sup> para Ensaios Clínicos Randomizados e New Castle Ottawa scale<sup>48</sup> para estudos observacionais. Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, estes foram graduados pela força da evidência e grau de recomendação segundo a classificação de Oxford<sup>49</sup>, incluindo a evidência disponível de maior força.

Na ausência de estudos comparativos, excepcionalmente, foram incluídos revisões da literatura ou série de casos.

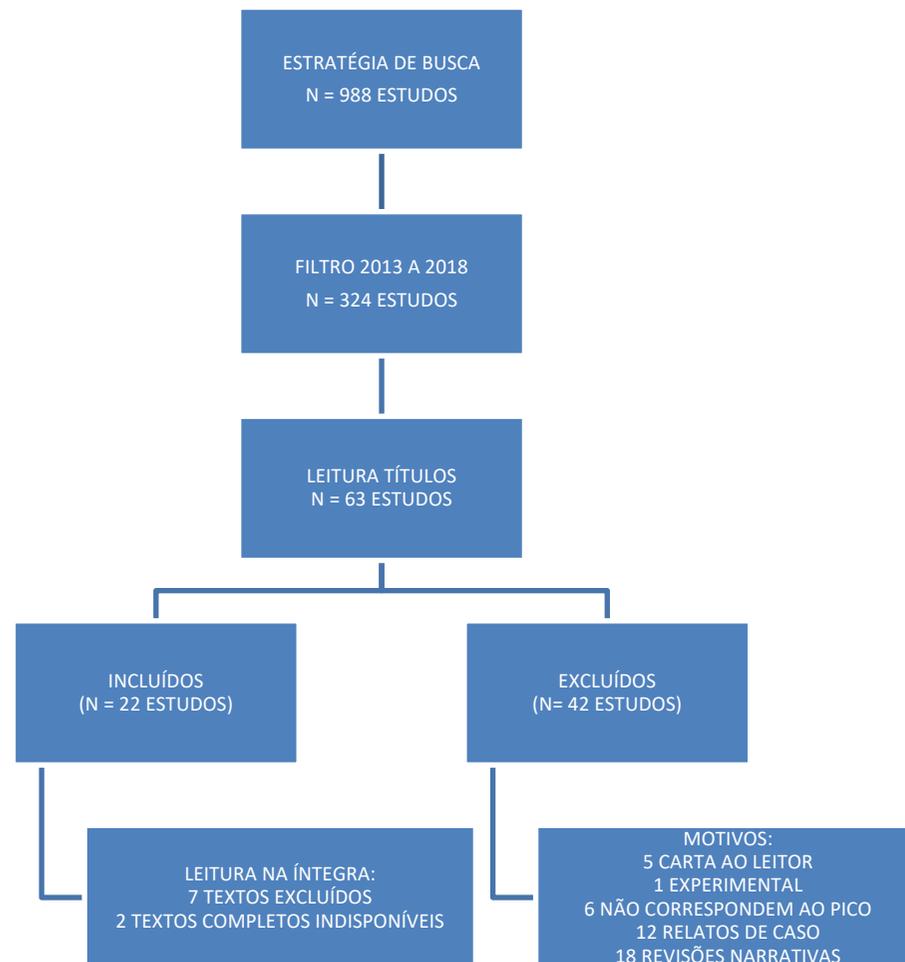
### **6. Resultado**

Busca inicial resultou em 324 estudos.

Feita leitura de títulos e resumos, foram selecionados 63 estudos.

Após acesso a textos completos e leitura na íntegra, foram selecionados 43 estudos.

No processo de atualização, foi feita restrição de período de 2013 a 2018, sendo ultima busca feita em 1/9/2018.



## **7. Recomendação**

Será elaborada considerando a evidência descrita e terá a sua força estimada (Oxford<sup>49</sup>/GRADE<sup>47</sup>) em 1b e 1c (graus A) ou forte, e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca. Será considerada a evidência de maior força.

## **8. Conflito de interesse**

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

## **9. Declaração final**

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



# AMB

Associação Médica Brasileira

## APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES