
PSORÍASE EM PLACA MODERADA A GRAVE

TRATAMENTO TÓPICO

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

ARNONE M, AVE CARVALHO, TAKAHASHI MDF, BAER R, BERNARDO WM.

27 DE JUNHO DE 2017.

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

A PSORÍASE É UMA DOENÇA DE PELE QUE ESTÁ PRESENTE NA POPULAÇÃO BRASILEIRA GERANDO IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É DISSEMINAR AS PRINCIPAIS RECOMENDAÇÕES QUANTO AO TRATAMENTO TÓPICO DA PSORÍASE EM PLACA, MODERADA A GRAVE, SUA EFICÁCIA E SEGURANÇA. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COMO PICO, ONDE O P CORRESPONDE A PACIENTES COM PSORÍASE EM PLACA MODERADA A GRAVE, I À INTERVENÇÃO TRATAMENTO TÓPICO E O AO DESFECHO EFICÁCIA E SEGURANÇA. A PARTIR DE 6 PERGUNTAS ESTRUTURADAS FORAM IDENTIFICADOS OS DESCRITORES QUE CONSTITUÍRAM A BASE DA BUSCA DA EVIDÊNCIA NA BASE DE DADOS MEDLINE-PUBMED, RESULTADO EM 29 ESTUDOS, PARA RESPONDER ÀS DÚVIDAS CLÍNICAS. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença de pele que está presente em aproximadamente 2 a 3% da população americana. No Brasil, em estudo realizado em 2017 a prevalência global encontrada foi de 1,33%, apresentando variações regionais, sendo maiores as taxas de prevalência nas regiões sul e sudeste e menores nas regiões norte e nordeste. A importância de seu estudo é o impacto na qualidade de vida, além das dificuldades sociais e psicológicas dos pacientes portadores desta doença¹. Afeta homens e mulheres igualmente, tendo os primeiros sinais e sintomas entre 15 e 30 anos de idade, e pode ocorrer em qualquer região do corpo².

RESULTADOS

1. QUAL A EFICÁCIA E QUAL O RISCO DOS CORTICOSTEROIDES TÓPICOS NO TRATAMENTO DA PSORÍASE?

Em estudo duplo-cego randomizado 27 pacientes com psoríase em placas mais de 18 anos de idade, com psoríase em placa bilateralmente distribuída, de tamanhos equivalentes, de 5 a 100 cm², sem tratamentos tópicos ou exposição regular ao sol nas últimas 4 semanas, autores randomizaram as lesões psoriásicas bilaterais de forma cegada para receber aplicação 2 vezes ao dia de propionato de clobetasol spray 0,05% ou placebo por 4 semanas, tendo como controle um grupo placebo. As lesões foram avaliadas por escala de 9 pontos (0 a 1 sem lesões, 2 a 3 leve, 4 a 5 moderada, 6 a 7 grave e 8 muito grave), além da análise de descamação, espessura da placa e eritema. Houve melhora das lesões de psoríase após 4 semanas (NNT=2), com resposta significativa para o grupo da intervenção já na primeira semana de tratamento ($p < 0,001$), tanto pela na avaliação pela escala de 9 pontos quanto pela análise da descamação, espessura da placa e eritema. Apenas um evento adverso local foi considerado importante, queimação leve no local da lesão com o uso do propionato de clobetasol spray. Nenhum evento adverso grave foi relatado¹(A).

Pacientes com psoríase em placas, com no mínimo 2% de área de superfície corpórea comprometida ($BSA \geq 2$) foram randomizados(1:1) para receber propionato de clobetasol spray ou veículo spray, duas vezes ao dia, por 4 semanas, em todas as placas ativas de psoríase. A descamação, eritema, espessura da placa, prurido e gravidade das lesões foram avaliadas por escala de 5 pontos (0 clareamento total, 1 clareamento quase total, 2 leve, 3 moderada, 4 grave e 5 muito grave), ao longo das 4 semanas de tratamento e por 4 semanas de seguimento após o término do tratamento²(A).

Na segunda semana de tratamento, 55% dos pacientes já apresentavam clareamento total ou quase total das lesões com o uso do clobetasol spray (NNT=2) ($p < 0,01$). Na quarta semana esse percentual aumentou para 78% (NNT=2), com clareamento total ou quase total das lesões, além da redução significativa nos parâmetros de espessura da placa, eritema, descamação e prurido (todos com $p < 0,001$). A queimação associada à aplicação tópica foi o único efeito adverso referido, em 23% dos pacientes do grupo da intervenção e em 22% no grupo da comparação³(A).

Foram avaliados 222 pacientes com psoríase em placas, com lesões de no mínimo 3 a 4 cm de diâmetro, não localizadas em couro cabeludo, face, mãos e pés, com pelo menos 10% da superfície de área corpórea comprometida ($BSA \geq 10$). Os pacientes foram randomizados na razão de 3:1:3 para receber propionato de clobetasol loção (94 pacientes), seu veículo (33 pacientes) ou propionato de clobetasol creme (95 pacientes), duas vezes ao dia por 4 semanas. Avaliou-se eritema, espessura da placa, descamação, prurido e gravidade global com escala de 0 a 4 pontos (0 sem lesões e 4 grave), sendo considerado sucesso do tratamento de 0 a 1 e falência 2, 3 e 4. A porcentagem do BSA também foi estimada na avaliação. A análise dos dados perdidos foi realizada por intenção de tratamento, com imputação dos dados pela última observação realizada. O grupo que fez uso do propionato de clobetasol loção apresentou melhora significativa ($p < 0,001$) em comparação ao grupo que fez uso do veículo, mas com taxas de resposta semelhantes (sem diferença estatisticamente significativa) quando comparado com propionato de clobetasol creme. Houve redução das lesões em 55% dos pacientes em uso de propionato de clobetasol em ambos os grupos de tratamento ativo (NNT=2). O BSA teve redução de mais de 94% na quarta semana ($p < 0,001$) (NNT=1) em ambos os grupos de tratamento ativo e permaneceu inalterado no grupo que fez uso de veículo. Houve descrição de telangiectasias em 3 pacientes de cada grupo de tratamento com droga ativa, leve a moderada, e 4 pacientes com atrofia de pele leve a moderada no grupo que usou clobetasol creme⁴(A).

Pacientes ($n=279$) com psoríase em placas leve a moderada, exceto lesões em couro cabeludo, maiores de 2cm^2 em tronco ou extremidades (sem lesões em mãos ou pés), com índice de 2 a 3 para os parâmetros eritema, descamação e espessura da placa (avaliados pelo sPGA), além do envolvimento de menos de 20% da área corpórea ($BSA < 20$) foram avaliados ao longo de 4 semanas⁵(A).

Os pacientes foram randomizados para o tratamento, 139 com propionato de clobetasol espuma 0,05% e 140 com placebo espuma, administrados duas vezes ao dia, por 2 semanas. Ao término do tratamento 47% dos pacientes atingiram escore sPGA 0 ou 1 ($p < 0,0001$, NNT=3). Resultados similares foram obtidos pelo escore de avaliação estática global do paciente que levaram em consideração os parâmetros de eritema, descamação e espessura na lesão alvo e o prurido. Na avaliação da quarta semana, 36% dos pacientes atingiram escore sPGA 0 a 1 ($p < 0,0001$, NNT=3). O efeito adverso mais comum foi a queimação no local da aplicação (5% dos pacientes do grupo da intervenção e 7% do grupo da comparação) ⁵(A).

Estudo avaliou oitenta e um pacientes com psoríase em placas, com gravidade mínima de 1 para o eritema, descamação e espessura da placa (escala de 0 a 4), localizadas em uma ou mais das regiões anatômicas – tronco, membros superiores ou membros inferiores, cotovelos/joelhos, palmas/plantas, e comprometimento de área corpórea inferior a 20% (BSA < 20) foram randomizados para o tratamento com propionato de clobetasol espuma 0,05% ou placebo, na razão de 3:1, em 2 aplicações ao dia, por 2 semanas. Foram avaliados segurança e eficácia do propionato de clobetasol espuma com a avaliação global do pesquisador e do paciente em 2 semanas (término do tratamento) e em 4 semanas (seguimento), e gravidade do eritema, descamação e espessura da placa. Depois de 2 semanas de tratamento, houve melhora com espuma de propionato de clobetasol, com melhora na avaliação global do investigador e dos pacientes em 22% (NNT= 5) (27% - 5%). A melhora com espuma de clobetasol ainda estava presente na 4ª semana de acompanhamento, com redução nas avaliações globais em 21% ($p < 0,005$, NNT= 5) ⁶(A).

Quanto ao prurido, houve melhora, após as 2 semanas de tratamento, em 30% ($p < 0,002$, $NNT = 4$). Os efeitos adversos foram geralmente limitados, com reações leves a moderadas de reação no local da aplicação, infecção, dor de cabeça, pele seca. Nenhum indivíduo parou o tratamento devido os eventos adversos, presentes em 44% dos pacientes no grupo da intervenção e em 50% no grupo da comparação⁶(A).

Pacientes com psoríase em placas leve a moderada foram avaliados em estudo duplo-cego e randomizado para uso de espuma de valerato de betametasona (BMV) de um lado do corpo e placebo do outro lado, duas vezes ao dia, por 12 semanas. Foi feita a avaliação da eficácia e segurança de BMV 0,12% por 12 semanas. No final do período de tratamento, 70% dos pacientes que fizeram uso da droga em estudo apresentam 50% ou mais de melhora contra 24% no grupo placebo houve melhora de 26% das lesões para o grupo da intervenção ($NNT = 4$)(50% - 24%). Os efeitos adversos foram limitados, sendo o ardor e o prurido os mais frequentes⁷(A).

Pacientes com psoríase em couro cabeludo, moderada a grave (definido como grave o envolvimento de mais de 10% do couro cabeludo e um escore de no mínimo 2 (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave, 4 muito grave)) para cada um dos sinais da psoríase (eritema, descamação e espessura da placa), foram randomizados de forma cegada para o uso de espuma de propionato de clobetasol 0,05%, ou seu placebo, para solução de propionato de clobetasol, ou seu placebo, na razão 2:1:2:1, duas vezes ao dia, por 14 dias consecutivos, associado ao uso do shampoo para pele sensível. Foi avaliada ao longo dos 28 dias a eficácia e segurança de espuma e da solução do propionato de clobetasol pela escala de 7 pontos (clareamento total das lesões, clareamento quase total das lesões, melhora acentuada, melhora moderada, melhora leve, sem mudanças, piora). Na avaliação global do investigador para lesões completamente claras ou quase claras, houve redução de 64% ($p < 0,0001$, $NNT = 2$) para o uso do propionato de clobetasol espuma e redução de 57% ($p < 0,0001$, $NNT = 2$) para o uso do propionato de clobetasol solução em comparação com seus veículos correspondentes. Na avaliação global do paciente para clareamento total das lesões ou clareamento quase total das lesões, houve redução de 60% ($p < 0,0001$, $NNT = 2$) para o uso do propionato de clobetasol espuma e redução de 51% ($p < 0,0001$, $NNT = 2$) para o uso do propionato de clobetasol solução em comparação com seus veículos correspondentes. A porcentagem dos pacientes que reportaram eventos adversos não foi significativamente diferente entre os grupos de comparação⁸(A).

Realizaram-se dois ensaios clínicos randomizados e duplo cegos em pacientes portadores de psoríase em placas. O estudo 1 envolveu 181 pacientes e o estudo 2 envolveu 207 pacientes, A intervenção foi feita com propionato de fluticasona pomada 0,005%, aplicada 2 vezes ao dia, em todas as lesões. Caso houvesse o clareamento da lesão antes do término de 4 semanas o paciente poderia interromper o tratamento naquela área. Avaliou-se a segurança e eficácia do uso do propionato de fluticasona pomada 0,005% por 4 semanas. Ao término do tratamento, pela avaliação geral do médico (PGA) houve melhora significativamente maior no grupo da intervenção ($p < 0,0001$) nos dois estudos, havendo no estudo 1 29,4% (NNT=4) dos pacientes obtendo PGA de 0 ou 1; e no estudo 2, 36% (NNT= 3) dos pacientes obtendo PGA de 0 ou 1; quanto ao clareamento das lesões a redução foi de 10% no estudo 1 (NNT=10) e de 3% no estudo 2 (NNT=34) para lesões claras na intervenção em comparação com o uso do placebo. Quanto aos sinais e sintomas todos os quesitos avaliados - eritema, descamação, elevação da placa e prurido - apresentaram redução significativa com taxa 0 a 1 (ausente ou leve) nos 2 estudos: estudo 1, redução do eritema 28% (NNT=4), da descamação de 27% (NNT=4), da elevação da placa de 34% (NNT=3) e do prurido de 13% (NNT=8); no estudo 2, redução do eritema 39% (NNT=3), da descamação de 25% (NNT=4), da elevação da placa de 33% (NNT=3) e do prurido de 10% (NNT=10). Os eventos adversos presentes foram leves a moderado, sendo o mais comum a queimação e prurido no local da aplicação que ocorreu em 6% dos pacientes, tanto no grupo da intervenção como no grupo da comparação, nos dois estudos⁹(A).

Estudo avaliou 157 pacientes com lesões de psoríase estáveis foram randomizados em três diferentes grupos de comparação: dipropionato de betametasona pomada, 0,05%, uma vez ao dia, seu veículo em pomada, e diacetato de diflorasona pomada, 0,05%, aplicado uma vez ao dia¹⁰(A).

A fim de avaliar sinais e sintomas (eritema, descamação, elevação da placa e prurido) da psoríase avaliados em escala de 0 a 4, sendo 0 a ausência de sintomas e 4 representado sinais e sintomas graves por 3 semanas, o grupo que fez uso de betametasona apresentou a mais rápida melhora, já na primeira semana de tratamento, com diferença significativa em relação ao grupo que administrou diflorasone ou ao grupo controle ($p=0,01$). Esta superioridade manteve-se na segunda e terceira semana. Houve diferença significativa na melhora dos sinais e sintomas avaliados no grupo da betametasona em relação ao placebo. Os efeitos adversos foram mínimos. Sete pacientes relataram queimação, prurido ou ardor na pele, sendo quadro destes tratados com o uso do placebo, um com diflorasone e dois com betametasona¹⁰(A).

RECOMENDAÇÕES:

O uso dos corticoides tópicos propionato de clobetasol, valerato de betametasona e propionato de fluticasona, na psoríase em placa, mostram-se significativamente efetivos na melhora dos sinais e sintomas de eritema, descamação, elevação da placa e prurido, além da melhora significativa na avaliação do médico ou do paciente quanto ao clareamento das lesões. Os efeitos adversos mais frequentes foram a queimação e ardência no local da aplicação, tanto com o uso da droga ativa quanto do placebo, sem diferença significativa entre os grupos de comparação.

2. QUAL A EFICÁCIA E QUAL O RISCO DOS DERIVADOS DO ALCATRÃO (COALTAR E LIQUOR CARBONIS DETERGENS - LCD) NO TRATAMENTO DA PSORÍASE?

Pacientes com psoríase em placa, sendo 21 homens e 6 mulheres, com idade média de 45,2 anos de idade (18 a 75 anos), com lesões bilaterais, clinicamente iguais, sem tratamentos tóxico ou sistêmico, ou fototerapia nos últimos 10 dias antes do início do estudo foram randomizados, de forma cegada, para ditranol pomada 2%, por um minuto, uma vez ao dia, nas lesões da metade do corpo do paciente, por 8 semanas. A fototerapia com UVB foi iniciada em todos os pacientes no início do estudo. Foi feita a avaliação da eficácia do ditranol pomada 2% pelas variáveis prurido, eritema, descamação, infiltração e resultado global, em escala de 0 a 3, sendo 0 nada e 3 lesões graves. O grau de clareamento foi avaliado separadamente pelo médico e pelo paciente em escala de 0 a 4, sendo 0 clareamento total, 1 melhora considerável, 2 alguma melhora, 3 sem alterações e 4 com piora. O clareamento foi definido na ausência de eritema, infiltração e descamação. Houve diferença significativa na melhora das lesões de hemicorpo em uso do ditranol para os sinais e sintomas eritema, descamação, infiltração de forma significativa após 8 semanas, exceto para o prurido, sendo a diferença global de todos as variáveis analisadas de $1,48 \pm 0,13$ nas lesões onde usou-se a droga ativa e de $1,93 \pm 0,12$ para as lesões em que se fez o uso do placebo ($p=0,004$). O efeito adverso relatado durante o estudo foi a irritação da pele no local da aplicação¹¹(A).

RECOMENDAÇÕES:

Dos derivados do alcatrão, apenas o ditranol (associado à fototerapia) mostra-se significativamente efetivo na melhora do eritema, descamação e espessura das placas de psoríase, não sendo efetivo na melhora do prurido. O efeito adverso observado com uso do ditranol foi irritação da pele local. Não existem evidências que permitam recomendar o Coaltar e o Liquor Carbonis Detergens no tratamento da Psoríase em Placa.

3. QUAL A EFICÁCIA E QUAL O RISCO DO USO TÓPICO DOS INIBIDORES DA CALCINEURINA NO TRATAMENTO DA PSORÍASE?

Pacientes com psoríase, com distribuição simétrica, com idade média de 43,6 anos de idade (18 a 70 anos), com igual número de homens e mulheres (n=30), com no mínimo 10% da área de superfície corporal comprometida foram randomizados para o uso de ácido salicílico gel a 6% associado ao uso do tacrolimus pomada 0,1% de um dos lados do corpo, duas vezes ao dia, comparados com ácido salicílico gel a 6% associado a placebo no outro lado do corpo. Não deviam ter realizado nenhum outro tratamento tópico nas 2 últimas semanas antes do início do tratamento e nenhum tratamento sistêmico nas últimas 4 semanas. Foi feita a avaliação da alteração da gravidade de doença em escala de 9 pontos, com análise do eritema, espessura e dimensões das placas por escala de 4 pontos (0 a 3, com zero indicando ausência de sintomas). O tratamento foi bem tolerado com melhora significativa das lesões na avaliação das semanas 1, 2 e 8 ($p < 0,05$) para o prurido, eritema e descamação. No entanto, sem diferença significativa quando à espessura da placa ($p = 0,07$) na semana 8. Quanto ao índice de avaliação global, em escala de 0 a 5, sendo 0 a ausência de doença e 5 a de maior gravidade, também houve melhora estatisticamente significativa para todas as variáveis analisadas ao fim de 8 semanas, exceto para o eritema ($p = 0,06$)^{12,13}(A).

Pacientes com psoríase em placa foram randomizados de forma cegada para o uso de calcipotriol pomada, 0,005% duas vezes ao dia (23 pacientes), ou tacrolimus pomada 0,3%, uma vez ao dia (24 pacientes), ou para um terceiro grupo de controle com placebo (23 pacientes). Ao avaliar a eficácia do tratamento avaliado pelo PASI após 6 semanas de seguimento, não houve redução significativa do PASI quanto ao uso do tacrolimus tópico em relação ao placebo ($p = 0,77$)¹⁴(A).

RECOMENDAÇÕES:

Quanto ao uso tópico dos inibidores da calcineurina, o tacrolimus não apresenta melhora significativa na redução do PASI. No entanto, na avaliação de 8 semanas após início do uso, mostra-se eficaz na melhora do prurido, eritema e descamação das placas psoriáticas. Quando usado o índice de avaliação global de 0 a 5 pontos, o eritema não apresenta melhora significativa com o uso do tacrolimus. Não há avaliação da resposta após 8 semanas de seguimento.

4. QUAL A EFICÁCIA E QUAL O RISCO DOS ANÁLOGOS DA VITAMINA D NO TRATAMENTO DA PSORÍASE?

Estudo realizado em um único centro, cegado, randomizado, que recrutou 24 pacientes maiores de 18 anos, com psoríase em placas estáveis, localizadas em braços, pernas e tronco. Excluíram os pacientes diagnosticados com psoríase gotada, eritrodérmica, esfoliativa ou pustulosa, pacientes gestantes, pacientes que realizaram algum tratamento tópico para psoríase nas últimas 2 a 4 semanas, ou UVB há 2 semanas ou PUVA há 4 semanas, ou tratamento sistêmico há 12 semanas do início do estudo. Os pacientes foram randomizados para seis grupos de comparação de tratamento tópico: calcipotriol pomada (50µg/g), calcipotriol creme (50µg/g), pomada de calcipotriol (50µg/g) + dipropionato de betametasona (0,5mg/g), gel de calcipotriol (50µg/g) + dipropionato de betametasona (0,5mg/g), pomada de calcipotriol (25µg/g) + hidrocortisona (10mg/g) e placebo. Todos os pacientes receberam a aplicação de um dos produtos 6 dias da semana, uma vez ao dia, por um período de 21 dias. Após avaliação da melhora clínica em relação ao eritema, descamação e infiltração por escore de 4 pontos (0-3), verificou-se que o uso do calcipotriol pomada em relação ao grupo controle apresentou melhora significativa das lesões ($p < 0,001$)¹⁵(A).

No entanto, o calcipotriol creme não mostrou diferença significativa em relação ao placebo ($p = 0,12$) no final de 3 semanas. O efeito adverso mais frequente foi o prurido no local da aplicação, sendo três casos com o uso do placebo, dois após a aplicação do calcipotriol creme e um após a aplicação do calcipotriol pomada¹⁵(A).

Realizaram-se 2 ensaios clínicos concomitantes em pacientes maiores de 12 anos de idade, com psoríase em placas, com comprometimento de 2 a 20% da área de superfície corporal (BSA), em tronco ou extremidades, sendo recrutados 343 pacientes para o primeiro estudo e 330 pacientes para o segundo estudo. No primeiro estudo randomizou-se 227 pacientes para o uso do calcipotriol 0,005% e 116 para o grupo controle, no segundo estudo randomizou-se 220 pacientes para o calcipotriol e 110 para o controle. O calcipotriol foi usado duas vezes ao dia por 8 semanas em todos os pacientes. Com a intenção de avaliar a eficácia e segurança do uso do calcipotriol 0,005% espuma pela avaliação global segundo o investigador (PGA), considerando sucesso de tratamento para os índices de 0 a 1 (clareamento total ou quase total), e pelas variáveis eritema, descamação e espessura da placa, foi realizada análise por intenção de tratamento (ITT) e os dados

faltantes foram imputados pela última observação realizada (Lost Observation Carried Forward -LOCF). Houve melhora das lesões segundo PGA em 7% para o grupo da intervenção no estudo 1 ($p=0,058$, NNT=15) e de 11% ($p=0,016$, NNT=9) no estudo 2. Quando usado LOCF a diferença entre os grupos de comparação no estudo 1 foi de 8% ($p=0,034$, NNT=13) e no estudo 2 de 12% ($p=0,010$, NNT=9). Os efeitos adversos foram relatados em 1 a 2 % dos indivíduos de cada grupo dos dois estudos. No estudo 1, 5 pacientes descontinuaram o seguimento devido efeitos adversos e no estudo 2, 8 pacientes, sendo os motivos relatados 12 casos de reações no local da aplicação (irritação, eritema ou prurido) e um caso de estenose intestinal¹⁶(A).

Pacientes portadores de psoríase crônica em placa, com comprometimento de 2 a 10% da área de superfície corporal, sem tratamento tópico nas últimas 2 semanas ou tratamento sistêmico ou terapia com radiação ultravioleta nas últimas 4 semanas antes do início do estudo foram avaliados, sendo grupo intervenção com becocalcidiol 75 µg/g, uma vez ao dia (64 pacientes) ou duas vezes ao dia (61 pacientes), por 8 semanas e comparação com placebo (60 pacientes)¹⁷(A).

Feita a avaliação da eficácia do becocalcidiol pomada pelos índices PGA (avaliação estática global, realizada pelo médico, quanto a gravidade geral das lesões), PSS (gravidade dos sintomas da psoríase), eventos adversos e exames laboratoriais, por intenção de tratamento, a alta dose do becocalcidiol foi estatisticamente superior ao placebo pela avaliação do PGA para lesões claras ou quase claras em 19% ($p=0,002$, IC95% 6,7 a 32,2, NNT=6) após 8 semanas, já o uso da baixa dose, apesar da diferença de 4%, não mostrou diferença estatística ($p=0,078$). Quanto ao índice PSS a alta dose do becocalcidiol não apresentou melhora estatisticamente significativa ($p=0,052$, IC95% -16,2 a 0,1). Em todos os grupos o tratamento foi bem tolerado, com relato de evento adverso em 37% dos pacientes, sendo que 5 pacientes descontinuaram o seguimento devido queimação no local da aplicação, elevação das enzimas hepáticas, dermatite atópica, dermatite de contato com prurido e piora da psoríase¹⁷(A).

Realizaram-se dois ensaios clínicos concomitantes com pacientes acima de 12 anos de idade, com psoríase em placas, com comprometimento da superfície corpórea pelo BSA de no máximo 35%. Grupo intervenção recebeu calcitriol pomada 3µ/g, duas vezes ao dia e a comparação foi feita com placebo. A avaliação feita da eficácia do calcitriol através do índice de gravidade global (GSS) e pelo escore clínico dermatológica (DSS) para eritema, elevação da placa, descamação. Segurança

avaliada pelos efeitos adversos, mostrou que o uso do calcipotriol apresentou taxas de sucesso nos 2 estudos de forma significativamente superior desde a 2ª semana de tratamento até o término do seguimento. A diferença no GSS foi de 11,9% para estudo 1 ($p=0,05$, NNT=9) e de 21% ($p<0,01$, NNT=5) para o estudo 2. Quanto ao DSS também houve melhora significativa das lesões ($p<0,001$) nos dois estudos. Os eventos adversos relatados nos dois estudos foram leves, e incluíram desconforto, prurido ou eritema¹⁸(A).

Pacientes com idade média de 46 anos (19 a 76 anos), com psoríase em placas ou eritrodérmica, com lesões bilateralmente distribuídas, com comprometimento de no mínimo 10% da superfície corpórea, foram divididos em 2 grupos, intervenção: calcitriol 15 µg/g uma vez ao dia, aplicado nas lesões de um dos lados do corpo e comparação: placebo aplicada no lado contralateral¹⁹(A).

A avaliação da eficácia do calcitriol avaliado pelo índice de PASI, do escore de gravidade global e da escala de melhora global mostrou que houve uma diferença significativa de resposta de 81% em benefício ao tratamento tópico com calcitriol após 2 meses de seguimento (NNT=2). Melhoras excelente ou moderada foram observadas em 44,1% e 35,7% dos pacientes, respectivamente, após $2-4 \pm 1$ meses com a terapêutica tópica, 16,7% apresentaram discreta melhora e apenas 3,5% não apresentaram nenhuma melhora. Já no grupo controle, nenhum paciente apresentou melhora moderada a excelente, 83,3% não apresentaram mudanças nas lesões e 1,2% apresentaram piora¹⁹(A).

Incluindo 277 pacientes, com idade média de 47,8 anos de idade (19 a 83 anos), com psoríase em placas, com comprometimento de 5% a 20% da área de superfície corporal, recrutados de 10 diferentes centros dos Estados Unidos, este estudo avaliou a eficácia e segurança dos análogos da vitamina D₃, calcipotriol, através das características clínicas de elevação da placa, eritema, descamação e avaliação global de pelo médico.. Os 139 pacientes fizeram uso de calcipotriol pomada 0,005%, duas vezes ao dia, em todas as placas, exceto as localizadas em face e couro cabeludo foram comparados com placebo (138 pacientes), sendo que aqueles tratados com calcipotriol apresentaram melhora significativa ($p=0,043$) já na primeira semana de tratamento quanto à melhora da elevação da placa, do eritema e da descamação. Esta melhora manteve-se na avaliação após 8 semanas, com diferença de 51% de pacientes com lesões com mais de 75% de benefício para o grupo da intervenção (NNT=2). Na avaliação global pelo médico também houve diferença estatisticamente significativa entre os

tratamentos, a favor do calcipotriol, desde a primeira semana ($p < 0,001$), mantendo-se após a 8ª semana de tratamento. Dos pacientes avaliados, 139 apresentaram efeitos adversos, mas apenas em 49 pacientes relacionados com o tratamento (28 pacientes do grupo da intervenção e 21 do grupo da comparação)²⁰(A).

Os principais efeitos adversos relacionados ao calcipotriol foram rash, eritema, prurido ou queimação; e os principais efeitos relacionados ao placebo foram a persistência ou exacerbação da psoríase, rash e prurido. Todos os efeitos foram considerados leves²⁰(A).

Autores avaliaram 32 pacientes, com idade de 16 a 77 anos (média de 42,4 anos), com psoríase em placas, bilateralmente distribuídas e simétricas, a eficácia e segurança do calcitriol pomada, pela análise global de gravidade das lesões de pele, em escala de 5 pontos e análise das características clínicas das lesões. Nas primeiras duas semanas do estudo, todas as lesões foram tratadas com placebo. Após esse período, 32 pacientes foram randomizados para em um dos lados do corpo aplicarem calcitriol pomada 15µg/g, duas vezes ao dia, por 6 semanas; e no outro hemitórax, placebo. Houve uma diferença maior no desaparecimento das lesões em 34% para o lado do corpo que fez uso do calcitriol (NNT=3). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto a piora das lesões. Quanto à melhora global houve diferença significativa entre os tratamentos dos dois lados do corpo desde a primeira semana ($p = 0,0004$), com manutenção desta diferença após a sexta semana ($p = 0,002$), com maior benefício para o uso do calcitriol. O evento adverso mais comum foi a irritabilidade no local da aplicação nos dois grupos de comparação²¹(A).

Ao longo de 4 semanas, 66 pacientes foram avaliados, sendo maiores de 18 anos de idade (média de 43 anos), com psoríase em placas, com lesões bilateral e simetricamente distribuídas em braços, pernas e/ou tronco, com estabilidade da extensão e da gravidade nas duas primeiras semanas do estudo quando o paciente fez uso apenas de emoliente.. Após duas semanas sem tratamento os pacientes foram randomizados para o uso de calcipotriol pomada 50µg/mg, duas vezes ao dia, por 4 semanas, em um dos lados do corpo. Feita a avaliação da eficácia e segurança do uso do calcipotriol pomada na psoríase vulgar através do PASI e da análise global pelo paciente e pelo investigador, houve diferença estatisticamente significativa para o grupo em uso do calcipotriol quanto ao PASI, tanto na avaliação de 2 semanas (19,8%, $p < 0,001$, NNT=5) como de 4 semanas (23,2%, $p < 0,001$, NNT=5)²²(A).

Também houve melhora significativa na avaliação dos critérios clínicos eritema, infiltração e descamação das lesões ($P < 0,001$) tanto na segunda como na quarta semana. Um total de 22 pacientes apresentaram um total de 24 eventos adversos, sendo a irritação na lesão ou perilesional o mais comum²²(A).

Dez pacientes, com no mínimo 18 anos de idade, com psoríase crônica, em placa, simetricamente distribuídas, estáveis quanto à extensão e gravidade, nas últimas duas semanas, foram incluídos no estudo. Os pacientes não estavam em uso de tratamento sistêmico, intralesional ou radiação ultravioleta nos últimos 2 meses ou tratamento tópico, exceto emolientes, nas duas últimas semanas antes do início do estudo. A intervenção foi feita com uso de calcipotriol pomada, 50µg/mg, duas vezes ao dia, a fim de avaliar a eficácia do calcipotriol em psoríase analisados pela superfície corporal comprometida e pelas características clínicas de eritema, espessura da placa e descamação. Houve melhora significativa para o uso do calcipotriol quanto aos índices de eritema, espessura da placa e descamação, tanto na quarta ($p < 0,05$) como na oitava semana ($p < 0,01$). Na avaliação global do investigador todos os pacientes apresentaram melhora moderada (56%), acentuada (22%) ou clareamento (22%) ($p < 0,004$)²³(A).

RECOMENDAÇÕES:

O uso dos análogos da Vitamina D, calcipotriol pomada 50 µg/g, calcipotriol 0,005% espuma e calcitriol 6 µg/g, no tratamento tópico da psoríase em placa mostrou-se ser eficaz no período de 4 a 16 semanas, tanto para análise das características clínicas de eritema, descamação e espessura da placa, como na avaliação global pelo investigador ou pelo paciente. Essa classe de medicação mostrou ser segura, visto que a maioria dos efeitos adversos são leves e relacionados às reações no local de aplicação como eritema, prurido e queimação

5. QUAL A VANTAGEM DO USO DA COMBINAÇÃO BETAMETASONA + CALCIPOTRIOL E A VANTAGEM EM RELAÇÃO AOS CORTICOSTEROIDES TÓPICOS PARA TRATAMENTO DE PSORÍASE?

Em 18 pacientes maiores de 18 anos de idade, com psoríase em placas, localizadas em tronco e/ou extremidades, sem tratamento tópico há mais de duas semanas e sem tratamento sistêmico nos últimos dois meses foi feito estudo com intervenção e comparação. Randomizou-se os pacientes para o tratamento com calcipotriol 50µg/g associado a betametasona 0,5mg/g, ou apenas calcipotriol 50µg/g, ou apenas betametasona 0,5mg/g. Avaliou-se a eficácia e segurança da droga combinada em relação à monoterapia com betametasona 0,5 mg/g e à monoterapia com calcipotriol 50µg/g através escore SUM que analisa o eritema, a induração e a descamação da lesão. Houve diferença estatisticamente significativa nas três variáveis analisadas na quarta e na sexta semana ($p < 0,001$) com benefício ao uso da droga combinada. A porcentagem média de redução na quarta semana foi de 61% para o uso da droga combinada, 32% para o calcipotriol isolado e de 41% para a betametasona isolada; na sexta semana esta redução foi de 58%, 45% e 56% respectivamente²⁴(A).

Estudo incluiu pacientes maiores de 18 anos de idade com diagnóstico de psoríase em placas, passíveis de tratamento tópico, envolvendo braços, tronco e pernas, com comprometimento de pelo menos 10% de extensão em uma ou mais regiões do corpo. Os 304 pacientes em uso da combinação de calcipotriol 50µg/g associado ao dipropionato de betametasona 0,5mg/g, aplicados 2 vezes ao dia em lesões psoriáticas foram comparados com 313 pacientes em uso de betametasona isolada 0,5mg/g, 2 vezes ao dia a fim de avaliar a eficácia da combinação de calcipotriol 50µg/g associado ao dipropionato de betametasona 0,5mg/g em relação à betametasona isolada através do PASI²⁵(A).

A diferença da mudança do PASI entre a combinação das drogas e betametasona isolada foi de 10,3% (IC95% 5,8% a 14,7%, $p < 0,001$, NNT=10). A diferença da redução média da espessura das lesões ao final do tratamento foi de 11,9% em benefício da combinação de drogas (IC95% 6,9 a 16,8, $p < 0,001$, NNT=9). Os efeitos adversos foram relatados em 29,6% dos pacientes em uso da combinação e em 28,8% dos pacientes em uso da betametasona isolada, significativamente maior para a combinação ($p = 0,012$ OR:0,65 IC95% 0,47 a 0,91)²⁵(A).

Autores selecionaram maiores de 18 anos de idade com diagnóstico de psoríase em placas, visando avaliar a eficácia do uso da combinação de calcipotriol e betametasona nos pacientes com psoríase em placas através do PASI. Em um dos grupos, 372 pacientes fizeram uso de calcipotriol 50µg/g associado a dipropionato de betametasona 0,5mg/g, e foram comparados com 365 pacientes que fizeram uso de dipropionato de betametasona 0,5mg/g. A diferença média do PASI foi de -13,1 para o grupo da intervenção (IC95% -16,9 a -9,3, p<0,001). Esta diferença foi estatisticamente significativa desde a primeira semana de tratamento, com diferença de -7,7 (IC95% -10,8 a -4,5, p<0,001). A porcentagem média de redução da espessura da lesão ao término do tratamento foi de 17,8% (IC95% 13 a 22,5, p<0,001 NNT=6). Relataram eventos adversos 26,8% dos pacientes que fizeram uso da droga combinada e 32,1% dos que fizeram uso da betametasona isolada²⁶(A).

Um estudo foi desenhado para avaliar a eficácia do uso da combinação de calcipotriol e betametasona nos pacientes com psoríase vulgar através do PASI. Incluindo pacientes maiores de 18 anos de idade com diagnóstico de psoríase em placas, com comprometimento de mais de 10% da superfície corporal (braços, tronco e pernas) e excluindo formas instáveis de psoríase²⁷(A).

A intervenção foi feita em 490 pacientes com o uso de calcipotriol 50µg/g associado a dipropionato de betametasona 0,5mg/g e a comparação com 476 pacientes que fizeram uso de dipropionato de betametasona 0,5mg/g. A diferença média do PASI foi de -14,2 para o grupo da intervenção (IC95% -17,6 a -10,8, p<0,001). A redução do número de pacientes classificados como tendo controle da doença pela avaliação do investigador ao final do tratamento foi de 19,3% (OR:2,57 IC95% 1,93 a 3,43, p<0,001 NNT=5) para o grupo da intervenção. A redução do número de pacientes classificados como tendo controle da doença pela avaliação do paciente foi de 19,2% (OR:2,45 IC95% 1,85 a 3,24, p<0,001 NNT=3) para o grupo da intervenção. Esta diferença foi estatisticamente significativa desde a primeira semana de tratamento, com diferença de -5,9 (IC95% -8,4 a -3,5, p<0,001). A porcentagem média de redução da espessura da lesão ao término do tratamento foi de 17,8%. Relataram eventos adversos 24,3% dos pacientes que fizeram uso da droga combinada e 24,7% dos que fizeram uso da betametasona isolada²⁷(A).

Quarenta pacientes com psoríase em placas, estável, foram randomizados em 4 diferentes grupos, (1) 9 pacientes com o uso de calcipotriol 50µg/g uma vez ao dia, (2) 9 pacientes com o uso do calcipotriol 50µg/g 2 vezes ao dia, (3) 9 pacientes com

o uso do calcipotriol 50µg/g associado a 17-butilato de clobetasona 0,5mg/g, e (4) 11 pacientes com o uso do calcipotriol associado a 17-valerato de betametasona 1mg/g. Avaliou-se a eficácia das medicações como monoterapia ou associada aos corticoides quanto a proliferação celular, diferenciação epidérmica e inflamação cutânea. Todos os quatro regimes de tratamento apresentaram redução estatisticamente significativa do PASI, mas sem diferença entre eles. As porcentagens foram grupo (1) 50%, grupo (2) 64%, grupo (3) 58% e grupo (4) 55%. Quanto a proliferação celular, diferenciação epidérmica e inflamação cutânea, o tratamento isolado com calcipotriol uma vez ao dia não mostrou diferença estatisticamente significativa em nenhuma das características avaliadas; para o uso de calcipotriol duas vezes ao dia e para o uso de calcipotriol associado à betametasona houve diferença apenas para a inflamação cutânea; e para o uso do calcipotriol associado à clobetasona houve diferença estatisticamente significativa as três características avaliadas²⁷(A).

Em outro estudo, dezoito pacientes maiores de 18 anos de idade, com psoríase em placa localizadas em tronco e/ou extremidades, foram avaliados quanto à eficácia e segurança da droga combinada em relação à monoterapia, através do escore SUM que analisa o eritema, a espessura e a descamação da lesão. Randomizou-se os pacientes para o tratamento com calcipotriol 50µg/g associado a betametasona 0,5mg/g, ou apenas calcipotriol 50µg/g, ou apenas betametasona 0,5mg/g. Houve diferença estatisticamente significativa nas três variáveis analisadas na quarta e na sexta semana ($p < 0,001$) com benefício ao uso da droga combinada. A porcentagem média de redução na quarta semana foi de 61% para o uso da droga combinada, 32% para o calcipotriol isolado e de 41% para a betametasona isolada; na sexta semana esta redução foi de 58%, 45% e 56% respectivamente²⁴(A).

RECOMENDAÇÕES:

O uso do calcipotriol associado à betametasona tópico apresenta melhora estatisticamente significativa em relação ao uso do corticoide tópico isolado, nas lesões de psoríase em placa durante o período de 4 a 8 semanas de avaliação, quanto a avaliação feita pelo escore PASI.

6. QUAL A VANTAGEM DO USO DA COMBINAÇÃO BETAMETASONA + CALCIPOTRIOL E A VANTAGEM EM RELAÇÃO AO CALCIPOTRIOL ISOLADO PARA TRATAMENTO DE PSORÍASE?

Os pacientes (n=24) diagnosticados com psoríase vulgar, estável, localizada em braços, pernas ou tronco, foram randomizados para cinco diferentes tratamentos tópicos, calcipotriol pomada 50µg/g, calcipotriol creme 50µg/g, calcipotriol 50µg/g associado a dipropionato de betametasona 0,5mg/g pomada, a mesma associação em gel, e calcipotriol 25µg/g associado a hidrocortisona 10mg/g. Todos receberam um dos tratamentos tópicos 6 dias da semana, por 21 dias. A avaliação da eficácia e tolerabilidade de cinco diferentes tratamentos para psoríase vulgar, analisados pela melhora clínica do eritema, descamação e infiltração. Houve diferença estatisticamente significativa entre o uso do calcipotriol associado à betametasona em relação ao uso isolado do calcipotriol quanto a avaliação clínica, considerando o eritema, descamação e espessura das lesões psoriáticas. Durante o período do estudo 12 eventos adversos foram relatados em 9 pacientes, sendo o prurido o mais frequente¹⁵(A).

Com tempo de seguimento de 6 semanas, autores avaliaram a eficácia e segurança da droga combinada em relação à monoterapia, através escore SUM que analisa o eritema, a espessura e a descamação da lesão. Dezoito pacientes maiores de 18 anos de idade, com psoríase em placa localizadas em tronco e/ou extremidades, sem tratamento tópico há mais de duas semanas e sem tratamento sistêmico nos últimos dois meses, foram randomizados para o tratamento com calcipotriol 50µg/g associado a betametasona 0,5mg/g, ou apenas calcipotriol 50µg/g, ou apenas betametasona 0,5mg/g. Houve diferença estatisticamente significativa nas três variáveis analisadas na quarta e na sexta semana (p<0,001) com benefício ao uso da droga combinada. A porcentagem média de redução na quarta semana foi de 61% para o uso da droga combinada, 32% para o calcipotriol isolado e de 41% para a betametasona isolada; na sexta semana esta redução foi de 58%, 45% e 56% respectivamente²⁴(A).

A fim de avaliar a eficácia, velocidade de resposta, efeitos adversos dos pacientes portadores de psoríase tratados com calcipotriol associado a betametasona, 150 pacientes com psoríase em placa leve a moderada foram recrutados. Assim, 75 pacientes para o uso de calcipotriol 50µg/g associado com betametasona 0,5mg/g, por 4 semanas, uma vez ao dia, seguido

de manutenção com calcipotriol creme, duas vezes ao dia, foram comparados com 75 pacientes para o uso do calcipotriol 50µg/g creme, aplicado duas vezes ao dia, por 12 semanas. O grupo da intervenção, que recebeu droga combinada uma vez ao dia, demonstrou maior resposta clínica quando comparado ao uso do calcipotriol isolado, aplicado duas vezes ao dia ($p < 0,001$). A redução da média do PASI foi de 6,99 para o grupo da intervenção e de 5,04 para o grupo da comparação. Os tratamentos foram bem tolerados e houve descrição de evento adverso em sete pacientes do grupo que fez uso da droga combinada e de 8 pacientes com a monoterapia. Os eventos mais comuns foram eritema, queimação e exacerbação da psoríase²⁸(A).

Pacientes com psoríase em placas, sem tratamento tópico, com comprometimento de pelo menos 10% da superfície corporal (braços, tronco e pernas), foram divididos entre: intervenção: grupo 1 - 322 pacientes para o uso do calcipotriol associado a betametasona, uma vez ao dia por 8 semanas, seguido de calcipotriol, uma vez ao dia por 4 semanas; grupo 2 – 323 pacientes para o uso do calcipotriol associado a betametasona, uma vez ao dia por 4 semanas, seguido de calcipotriol isolado, uma vez ao dia durante a semana e droga combinada aos finais de semana, por 8 semanas e comparação: grupo 3 – 327 pacientes para o uso do calcipotriol 50µg/g isolado, duas vezes ao dia por 12 semanas. Feita a avaliação da eficácia e segurança de diferentes regimes de tratamento combinado em comparação com a monoterapia, avaliados pela redução do PASI, autores verificaram redução porcentagem média do PASI após 8 semanas de tratamento foi de 73,3% no grupo 1, 68,2% no grupo 2 e de 64,1% no grupo 3. A diferença estimada entre o grupo 1 e o grupo 3 foi de -9,2%, o que representa que o grupo 1 foi estatisticamente superior ao grupo 3 (IC97,5% -13,7 a -4,7, $p < 0,001$, NNT=11)²⁹(A).

Os efeitos adversos foram relatados em 43,5% dos pacientes do grupo 1, 45,7% do grupo 2 e 53,2% do grupo 3, sendo os principais eventos o prurido e o irritação no local da lesão²⁹(A).

Pesquisadores avaliaram 304 pacientes em uso da combinação de calcipotriol 50µg/g associado ao dipropionato de betametasona 0,5mg/g, aplicados 2 vezes ao dia em lesões psoriásicas. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos de idade com diagnóstico de psoríase em placas passíveis de tratamento tópico, envolvendo braços, tronco e pernas, com comprometimento de pelo menos 10% de extensão em uma ou mais regiões do corpo.. Comparados com 308 pacientes em uso de calcipotriol isolado, 2 vezes ao dia, foi identificada diferença da mudança do PASI entre a combinação das drogas e

calcipotriol isolado foi de 24,4% (IC95% 20% a 28,9%, $p < 0,001$, NNT=4). A diferença da redução média da espessura das lesões ao final do tratamento foi de 25,2% em benefício da combinação de drogas (IC95% 20,1 a 30,1, $p < 0,001$, NNT=4). Os efeitos adversos foram relatados em 29,6% dos pacientes em uso da combinação e em 38,3% dos pacientes em uso do calcipotriol isolado, significativamente maior para o calcipotriol isolado ($p = 0,023$ OR:0,68 IC95% 0,48 a 0,95) ²⁵(A).

A fim de avaliar a eficácia do uso da combinação de calcipotriol e betametasona nos pacientes com psoríase vulgar através do PASI, este estudo selecionou 372 pacientes com diagnóstico de psoríase em placas para receberem calcipotriol 50µg/g associado a dipropionato de betametasona 0,5mg/g; outro grupo comparação foi composto por 369 pacientes para o uso de calcipotriol 50µg/g isolado²⁶(A).

A diferença média do PASI foi de -19 para o grupo da intervenção (IC95% -22,8 a -15,2, $p < 0,001$). Esta diferença foi estatisticamente significativa desde a primeira semana de tratamento, com diferença de -16,3 (IC95% -19,4 a -13,2, $p < 0,001$). A porcentagem média de redução da espessura da lesão ao término do tratamento foi de 16,3% (IC95% 11,5 a 21, $p < 0,001$ NNT=7). Relataram eventos adversos 26,8% dos pacientes que fizeram uso da droga combinada e 35,5% dos que fizeram uso do calcipotriol isolado²⁶(A).

Pacientes maiores de 18 anos de idade com diagnóstico de psoríase em placas, com comprometimento de mais de 10% da superfície corporal (braços, tronco e pernas) foram agrupados: 490 pacientes para o uso de calcipotriol 50µg/g associado a dipropionato de betametasona 0,5mg/g e 480 pacientes para o uso de calcipotriol 50µg/g. . O desfecho avaliado foi a eficácia do uso da combinação de calcipotriol e betametasona nos pacientes com psoríase vulgar através do PASI, em relação ao uso do calcipotriol isolado, sendo a diferença média do PASI foi de -25,3 para o grupo da intervenção (IC95% -28,7 a -21,9, $p < 0,001$). A redução do número de pacientes classificados como tendo controle da doença pela avaliação do investigador ao final do tratamento foi de 34% (OR:5,98 IC95% 4,38 a 8,17, $p < 0,001$ NNT=3) para o grupo da intervenção. A redução do número de pacientes classificados como tendo controle da doença pela avaliação do paciente foi de 35,9% (OR:5,52 IC95% 4,11 a 7,42, $p < 0,001$ NNT=3) para o grupo da intervenção. Esta diferença foi estatisticamente significativa desde a primeira semana de tratamento, com diferença de -15,6 (IC95% -18,1 a -13,2, $p < 0,001$). A porcentagem média de

redução da espessura da lesão ao término do tratamento foi de 17,8%. Relataram eventos adversos 24,3% dos pacientes que fizeram uso da droga combinada e 33,1% dos que fizeram uso da betametasona isolada²⁶(A).

Com um total de 828 pacientes (18 a 86 anos de idade) com psoríase em placas, com comprometimento de pelo menos 10% de uma ou mais regiões corporais (braços, pernas e tronco), foi feita randomização sendo intervenção: grupo A - 152 pacientes para o uso de calcipotriol 50µg/g associado a dipropionato de betametasona 0,5mg/g, uma vez ao dia; grupo B - 237 pacientes para o uso de calcipotriol 50µg/g associado a dipropionato de betametasona 0,5mg/g, duas vezes ao dia; grupo C- 231 pacientes para o uso de calcipotriol 50µg/g isolado, duas vezes ao dia e comparação: grupo D- 208 pacientes para o uso de placebo, duas vezes ao dia. Ao avaliar a eficácia e segurança dos diferentes tratamentos, foi demonstrado redução estatisticamente significativa entre a porcentagem média do PASI dos tratamentos do grupo A (droga combinada uma vez ao dia) e do grupo B (droga combinada duas vezes ao dia) com o placebo ($p < 0,001$) e do grupo A com o grupo C (calcipotriol isolado), com diferença média de -9,8 (IC95% -15,2 a -4,3, $p < 0,001$). Não houve diferença entre os tratamentos combinados uma ou duas vezes ao dia. Todos os eventos adversos relatados foram de natureza lesional ou perilesional, sendo o mais comum o prurido³⁰(A).

RECOMENDAÇÕES:

O uso do calcipotriol associado à betametasona tópico apresenta melhora estatisticamente significativa em relação ao uso do calcipotriol tópico isolado, nas lesões de psoríase em placa durante o período de 2 a 8 semanas de avaliação, quanto a avaliação realizada pelo escore PASI.

REFERENCIAS

1. Beutner K, Chakrabarty A, Lemke S, Yu K. An intra-individual randomized safety and efficacy comparison of clobetasol propionate 0.05% spray and its vehicle in the treatment of plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2006 Apr;5(4):357-60. PubMed PMID: 16673804.
2. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *Int J Dermatol*. 2017 Aug;56(8):e167-e168. doi: 10.1111/ijd.13604. Epub 2017 Mar 27.
3. Jarratt MT, Clark SD, Savin RC, Swinyer LJ, Safley CF, Brodell RT, Yu K. Evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate spray in the treatment of plaque-type psoriasis. *Cutis*. 2006 Nov;78(5):348-54. PubMed PMID: 17186795.
4. Decroix J, Pres H, Tsankov N, Poncet M, Arsonnaud S. Clobetasol propionate lotion in the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis. *Cutis*. 2004 Sep;74(3):201-6. PubMed PMID: 15499763.
5. Gottlieb AB, Ford RO, Spellman MC. The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. *J Cutan Med Surg*. 2003 May-Jun;7(3):185-92. PubMed PMID: 12704534.
6. Lebwohl M, Sherer D, Washenik K, Krueger GG, Menter A, Koo J, Feldman SR. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of nonscalp psoriasis. *Int J Dermatol*. 2002 May;41(5):269-74. PubMed PMID: 12100701.
7. Stein LF, Sherr A, Solodkina G, Gottlieb AB, Chaudhari U. Betamethasone valerate foam for treatment of nonscalp psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2001 Jul-Aug;5(4):303-7. Epub 2001 Jul 18. PubMed PMID: 11907840.
8. Franz TJ, Parsell DA, Myers JA, Hannigan JF. Clobetasol propionate foam 0.05%: a novel vehicle with enhanced delivery. *Int J Dermatol*. 2000 Jul;39(7):535-8. PubMed PMID: 10940121.
9. Olsen EA. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the treatment of psoriasis. *Cutis*. 1996 Feb;57(2 Suppl):57-61. PubMed PMID: 8646872.
10. Lane AT, Wachs GN, Weston WL. Once-daily treatment of psoriasis with topical glucocorticosteroid ointments. *J Am Acad Dermatol*. 1983 Apr;8(4):523-5. PubMed PMID: 6853785.
11. Jekler J, Swanbeck G. One-minute dithranol therapy in psoriasis: a placebo-controlled paired comparative study. *Acta Derm Venereol*. 1992 Nov;72(6):449-50. PubMed PMID: 1362841.

12. Carroll CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol*. 2005 Jan;141(1):43-6. PubMed PMID: 15655140.
13. Carroll CL, Feldman SR, Camacho FT, Balkrishnan R. Better medication adherence results in greater improvement in severity of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004 Oct;151(4):895-7. PubMed PMID: 15491434.
14. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, Dubertret L, Bos JD. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol*. 1998 Sep;134(9):1101-2. Erratum in: *Arch Dermatol* 1998 Nov;134(11):1386. PubMed PMID: 9762021.
15. Queille-Roussel C, Hoffmann V, Ganslandt C, Hansen KK. Comparison of the antipsoriatic effect and tolerability of calcipotriol-containing products in the treatment of psoriasis vulgaris using a modified psoriasis plaque test. *Clin Drug Investig*. 2012 Sep 1;32(9):613-9. PubMed PMID: 22845045.
16. Feldman SR, Matheson R, Bruce S, Grande K, Markowitz O, Kempers S, et al. Efficacy and safety of calcipotriene 0.005% foam for the treatment of plaque-type psoriasis: results of two multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, phase III clinical trials. *Am J Clin Dermatol*. 2012 Aug 1;13(4):261-71. Erratum in: *Am J Clin Dermatol*. 2012 Dec 1;13(6):422. PubMed PMID: 22587791.
17. Helfrich YR, Kang S, Hamilton TA, Voorhees JJ. Topical becocalcidiol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicentre study. *Br J Dermatol*. 2007 Aug;157(2):369-74. Epub 2007 Jun 26. PubMed PMID: 17596167.
18. Leibold M, Menter A, Weiss J, Clark SD, Flores J, Powers J, et al. Calcitriol 3 microg/g ointment in the management of mild to moderate plaque type psoriasis: results from 2 placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol*. 2007 Apr;6(4):428-35. PubMed PMID: 17668541.
19. Pérez A, Chen TC, Turner A, Raab R, Bhawan J, Poche P, Holick MF. Efficacy and safety of topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin d3) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1996 Feb;134(2):238-46. PubMed PMID: 8746336.
20. Highton A, Quell J. Calcipotriene ointment 0.005% for psoriasis: a safety and efficacy study. Calcipotriene Study Group. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Jan;32(1):67-72. PubMed PMID: 7822519.
21. Langner A, Verjans H, Stapór V, Mol M, Fraczykowska M. Topical calcitriol in the treatment of chronic plaque psoriasis: a double-blind study. *Br J Dermatol*. 1993 May;128(5):566-71. PubMed PMID: 8504051.
22. Dubertret L, Wallach D, Souteyrand P, Perussel M, Kalis B, Meynadier J, Chevrant-Breton J, Beylot C, Bazex JA, Jurgensen HJ. Efficacy and safety of calcipotriol (MC 903) ointment in psoriasis vulgaris. A randomized, double-blind, right/left comparative, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Dec;27(6 Pt 1):983-8. PubMed PMID: 1479106.
23. Kragballe K. Treatment of psoriasis by the topical application of the novel cholecalciferol analogue calcipotriol (MC 903). *Arch Dermatol*. 1989 Dec;125(12):1647-52. PubMed PMID: 2531570.

24. van der Velden HM, Pasch MC, van Erp PE, van Lingen RG, Otero ME, de Boer-van Huizen RT, van de Kerkhof PC. Treatment of plaque psoriasis with the two-compound product calcipotriol/betamethasone dipropionate versus both monotherapies: an immunohistochemical study. *J Dermatolog Treat.* 2010 Jan;21(1):13-22. PubMed PMID: 20055694.
25. Papp KA, Guenther L, Boyden B, Larsen FG, Harvima RJ, Guilhou JJ, et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jan;48(1):48-54. PubMed PMID: 12522370.
26. Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, Ortonne JP, Mrowietz U, Gulliver W, et al. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(2):131-5. PubMed PMID: 12125943.
27. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J, et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2002;205(4):389-93. PubMed PMID: 12444337.
28. Saraceno R, Andreassi L, Ayala F, Bongiorno MR, Giannetti A, Lisi P, Martini P, Peris K, Peserico A, Chimenti S. Efficacy, safety and quality of life of calcipotriol/betamethasone dipropionate (Dovobet) versus calcipotriol (Daivonex) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, multicentre, clinical trial. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(6):361-5. PubMed PMID: 17934937.
29. Kragballe K, Noerrelund KL, Lui H, Ortonne JP, Wozel G, Uurasmaa T, Fleming C, Estebaranz JL, Hanssen LI, Persson LM. Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2004 Jun;150(6):1167-73. PubMed PMID: 15214905.
30. Guenther L, Van de Kerkhof PC, Snellman E, Kragballe K, Chu AC, Tegner E, Garcia-Diez A, Springborg J. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2002
31. 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.
32. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4
33. 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. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
34. 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.

ANEXO I

1. Pergunta estruturada

P – Pacientes adultos com artrite inflamatória ou osteoartrite de joelho
I – Única infiltração com acetato de metilprednisolona
C - Triancinolona acetonida ou triancinolona hexacetonida
O – Dor, função e eventos adversos

2. Duvidas clínicas

- 2.1. Qual a eficácia e qual o risco dos corticosteroides tópicos no tratamento da psoríase?
- 2.2. Qual a eficácia e qual o risco dos derivados do alcatrão (Coaltar e LCD) no tratamento da psoríase?
- 2.3. Qual a eficácia e qual o risco do uso dos inibidores de calcineurina tópicos no tratamento da psoríase?
- 2.4. Qual a eficácia e qual o risco dos análogos da vitamina D no tratamento da psoríase?
- 2.5. Qual a vantagem do uso da combinação betametasona + calcipotriol e a vantagem em relação aos corticosteroides tópicos para tratamento de psoríase?
- 2.6. Qual a vantagem do uso da combinação betametasona + calcipotriol e a vantagem em relação ao calcipotriol isolado para tratamento de psoríase?

3. Estratégia de Busca de Evidência

Todas as buscas realizadas através do PubMed-Medline, cada “#” representa a busca de uma dúvida clínica, na mesma sequência da apresentada no item 2.0:

- 3.1. #1:** Psoriasis AND (administration, topical OR administration, cutaneous OR dermal administration) AND (steroids OR Clobetasol OR Clofenazon OR Clobetasol Propionate OR Clobetasol 17-Propionate OR Clobetasol 17 Propionate OR Clobex OR Cormax OR OLUX OR Dermovate OR Embeline OR Embeline E OR Temovate OR Diflucortolone valerate OR Temetex OR Nerisone OR Claral OR Nerisona OR halcinonide OR Alcinonide OR SQ 18,566 OR Halciderm OR Halog OR Halcimat OR Dermalog OR Pregnanes OR Pregnenediones OR Deoxydexamethasone OR Desoxymethasone OR 17 Desoxymethasone OR Topicort OR Stiedex OR A 41304 OR Ibaril OR Topisolon OR Flubason OR Topicorte OR Desoxi OR Dexamethasone OR Pregnadienediols OR Steroids, Fluorinated OR betamethasone dipropionate OR Valerate, Betamethasone OR Betamethasone 17-Valerate OR Flubenisolonvalerate OR Betnovate OR hydrocortisone butyrate OR desonide OR Prednacinolone OR Tridésonit OR Locapred OR Locatop OR Tridesilon OR Desone OR Desowen OR Desocort OR Mometasone furoate OR fluticasone propionate OR methylprednisolone aceponate OR clobetasone butyrate OR Eumovate OR Trimovate OR Emovate OR hydrocortisone acetate OR cortisol 21-acetate OR Colifoam OR Cortifoam OR dexamethasone OR halobetasol) AND random* = **329 artigos**
- 3.2. #2:** Psoriasis AND (coal tar OR Tars OR tar OR Estar OR Clinitar OR LCD OR polycyclic hydrocarbons, aromatic OR anthralin OR liquor carbonis detergens OR dithranol) AND random* = **135 artigos**
- 3.3. #3:** Psoriasis AND (calcineurin OR tacrolimus OR pimecrolimus) AND random* = **46 artigos**
- 3.4. #4:** Psoriasis AND (vitamin D OR vitamin-D analogue OR calcipotriol OR calcipotriene OR MC 903 OR Sorilux OR Dovonex OR Daivonex OR Psorcutan OR calcitriol OR 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 OR Bocatriol OR Calcijex OR Decostriol OR MC1288 OR Osteotriol OR Renatriol OR Rocaltrol OR Silkis OR Sitriol OR Soltriol OR Tirocal OR 20-epi-1 alpha,25-dihydroxycholecalciferol OR 1,25(OH)2-20epi-D3 OR 1,25-dihydroxy-20-epi-Vitamin D3 OR 1 alpha, 25-dihydroxy-20-epi-Vitamin D3 OR Dihydroxycholecalciferols) AND random* = **211 artigos**

3.5. #5: Psoriasis AND (Clobetasol OR Clofenazon OR Clobetasol Propionate OR Clobetasol 17-Propionate OR Clobetasol 17 Propionate OR Clobex OR Cormax OR OLUX OR Dermovate OR Embeline OR Embeline E OR Temovate OR Diflucortolone valerate OR Temetex OR Nerisone OR Claral OR Nerisona OR halcinonide OR Alcinonide OR SQ 18,566 OR Halciderm OR Halog OR Halcimat OR Dermalog OR Pregnanes OR Pregnediones OR Deoxydexamethasone OR Desoxymethasone OR 17 Desoxymethasone OR Topicort OR Stiedex OR A 41304 OR Ibaril OR Topisolon OR Flubason OR Topicorte OR Desoxi OR Dexamethasone OR Pregnadienediols OR Steroids, Fluorinated OR betamethasone dipropionate OR Valerate, Betamethasone OR Betamethasone 17-Valerate OR Flubenisolonvalerate OR Betnovate OR hydrocortisone butyrate OR desonide OR Prednacinolone OR Tridésónit OR Locapred OR Locatop OR Tridesilon OR Desone OR Desowen OR Desocort OR Mometasone furoate OR fluticasone propionate OR methylprednisolone aceponate OR clobetasone butyrate OR Eumovate OR Trimovate OR Emovate OR hydrocortisone acetate OR cortisol 21-acetate OR Colifoam OR Cortifoam OR dexamethasone) AND (betamethasone dipropionate, calcipotriol drug combination OR (betamethasone AND calcipotriol) OR Dovobet OR Taclonex OR Daivobet) AND random* = **83 artigos**

3.6. #6: Psoriasis AND (vitamin d OR vitamin-d analogue OR calcipotriol OR calcipotriene OR MC 903 OR sorilux OR dovonex OR daivonex OR psorcutan OR calcitriol OR 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin d3 OR boca triol OR calcijex OR decastro OR MC1288 OR osteo triol OR renatron OR rocaltrol OR sil'kis OR vitriol OR soltriole OR tirocal OR 20-epi-1alpha, 25-dihydroxycholecalciferol OR 1,25 (OH) 2-20epi-D3 OR 1,25-dihydroxy-20-epi-Vitamin D3 OR 1 alpha, 25-dihydroxy-20-epi-vitamin d3 OR dihydroxycholecalciferols) AND (betamethasone dipropionate, calcipotriol drug combination OR (betamethasone AND calcipotriol) OR Dovobet OR Taclonex OR Daivobet) AND random* = **81 artigos**

4. Critérios de exclusão dos trabalhos selecionados

Cada dúvida clínica passou por processo de exclusão de acordo com o descrito a seguir:

- 4.1. #1: estudos não randomizados, de força de evidência fraca (69); estudos não relacionados ao PICO (203); estudos que compararam diferentes corticoides tópicos, sem a avaliação em relação ao placebo (23); estudos que compararam o mesmo corticoide administrados por veículos diferentes, sem a comparação com o placebo (12); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (13).
- 4.2. #2: estudos não randomizados, de força de evidência fraca (7); estudos não relacionados ao PICO (65); estudos que compararam diferentes dosagens ou veículos dos derivados do alcatrão sem a comparação com o placebo (12); estudos que compararam derivados do alcatrão com outras formas de tratamento (42); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (8).
- 4.3. #3: estudos não randomizados, de força de evidência fraca (15); estudos não relacionados ao PICO (26); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (2).
- 4.4. #4: estudos não randomizados, de força de evidência fraca (22); estudos não relacionados ao PICO (171); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (3), ausência de texto completo (2), uso de análogo de vitamina D não disponível no Brasil (4).
- 4.5. #5: estudos não randomizados, de força de evidência fraca (10); estudos não relacionados ao PICO (65); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (1), ausência de texto completo (2).
- 4.6. #6: estudos não randomizados, de força de evidência fraca (14); estudos não relacionados ao PICO (57); artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol (1), ausência de texto completo (1).

Idioma

Artigos em outras línguas que não português, inglês ou espanhol.

Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

5. Avaliação crítica e força da evidência

A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (escores) discriminatórios: JADAD³¹ e GRADE³² para Ensaios Clínicos Randomizados e New Castle Ottawa scale³³ 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 Oxford³⁴, incluindo a evidência disponível de maior força.

6. Recomendação

Será elaborada considerando a evidência descrita e terá a sua força estimada (Oxford³⁴/GRADE³²) 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.

7. Conflito de interesse

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

8. 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.



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES