



INFORMATIVO DO CRIM

CENTRO REGIONAL DE INFORMAÇÃO DE MEDICAMENTOS
INICIATIVA DO CRF-RJ E FACULDADE DE FARMÁCIA DA UFRJ

"Trabalhando pela construção de uma política de uso racional dos medicamentos."

Ano VII - Número 3 – Dezembro de 2005

EDITORIAL

Na edição anterior, falamos sobre a Psoríase, enfatizando seus diferentes tipos, severidades e o tratamento com medicamentos por via tópica.

Nesta edição, continuamos a falar sobre Psoríase, nos detendo agora nos tratamentos com fototerapia e medicamentos por via oral.

A fototerapia é freqüentemente associada aos outros tratamentos, não sendo utilizada isoladamente. Os medicamentos por via oral são utilizados nos casos de psoríase moderada e severa.

Nos colocamos à disposição para esclarecimentos sobre os tópicos aqui abordados, bem como a respeito de qualquer outra dúvida sobre medicamentos.

CRIM

COORDENADORA:

Profa. Márcia Maria Barros dos Passos

SUB-COORDENADOR:

Prof. Luiz Fernando Secioso Chiavegatto.

COLABORADORES:

Profa. Rita de Cássia A. Barros

Dra. Náira Villas Boas V. de Oliveira

Editores e Redatores:

Carla Edialla Figueiredo Zaire

Isabel Galdino da Silva

ENDEREÇOS:

<http://www.farmacia.ufrj.br/extensao/crim.htm>

e-mail: crim@pharma.ufrj.br

Telefone: (21) 2562-6619

FAX: (21) 2260-7381

UFRJ - Ilha do Fundão - Edifício do CCS, Bloco L - Farmácia Universitária

Tratamento da Psoríase Fototerapia

1) Luz Ultravioleta A associada ao metoxalen (8 metoxipsoraleno) – PUVA

■ Mecanismo de Ação

O metoxalen, extraído das sementes de *Amni majus*, pertence à família dos psoralenos ou furocumarinas. Sua ingestão provoca um marcado aumento na reatividade da pele diante da radiação ultravioleta A (UVA), ou seja, age como fotossensibilizador, pois se concentra no melanócito fazendo com que este após estimulado pela luz produza mais melanina. Após a aplicação tópica ou a ingestão, a exposição à luz natural ou artificial pode provocar dano celular.

■ Efeitos Adversos

Mais freqüente: náusea. A ingestão de 1500 mg de gengibre 20 minutos antes do metoxalen ou a ingestão das cápsulas com alimento, podem prevenir as náuseas. Reações ocasionais: tontura, cefaléia, depressão mental, irritabilidade, dificuldade em dormir.

Em pacientes tratados com metoxalen sistêmico ou tópico, há um aumento do risco de carcinoma de células escamosas.

■ Contra-indicações

Risco na gravidez (FDA): Categoria C

É contra-indicado em pacientes com alergia aos psoralenos. Não deve ser usado concomitantemente com nenhum fármaco ou produto fotossensibilizante, nem em enfermidades associada com hipersensibilidade solar tais como porfiria. Outras contra-indicações incluem afacia (ausência do cristalino), câncer de pele ou história de câncer de pele. Deve ser empregado com precaução em indivíduos com insuficiência hepática.

Os pacientes tratados devem estar sob a supervisão de um especialista no uso de psoralênicos e luz ultravioleta de alta intensidade.

Os pacientes com psoríase eritrodérmica prévia requerem um cuidado especial porque o eritema pode mascarar um possível tratamento devido ao eritema fototóxico.

A tolerância aos efeitos ocorre quando a pigmentação precede ao eritema por um longo período de tempo; a hiperpigmentação reduz subseqüentemente a falta de resposta ao tratamento na psoríase pode ser causada por uma reação fototóxica generalizada; isto pode ser confirmado pela suspensão temporária por 2 semanas, com subseqüente melhora da condição.

O uso de derivados psoralênicos para bronzear a pele sob a luz solar, resulta em graves reações, incluindo dermatites agudas generalizadas.

Suspender o uso temporariamente em casos de queimaduras ou bolhas.

Reduzir as doses ou suspender a administração em casos de comprometimento hepático.

Instruir o paciente a não ingerir alimentos que contenham furocumarinas (limão, figo, salsa, mostarda, cenoura, aipo).

A aplicação tópica causa respostas sensibilizantes mais intensas e menos previstas do que a administração oral.

A dose ou a exposição à luz ultravioleta, na aplicação tópica pode iniciar-se após algumas semanas, mas a repigmentação significativa só ocorre após 6 a 9 meses.

O risco-benefício deve ser avaliado em situações clínicas como: albinismo, hidroa (erupção bolhosa), leucoderma de origem infecciosa, lupo eritematoso agudo, erupções polimórficas brandas, porfiria, xeroderma pigmentosa, afacia (ausência do cristalino), doenças cardiovasculares intensas, catarata, câncer de pele ou história progressa, alergia/sensibilidade à luz solar, gravidez, doenças gastrintestinais, comprometimento da função hepática, infecções crônicas.

Monitorar os testes de anticorpos antinucleares, hemograma, função hepática, função renal, melanoma e outros tipos de câncer de pele, exames oftalmológicos.

■ Uso e Doses

O tratamento deve ser limitado em 14 dias quando usado para aumentar a tolerância da pele à luz solar, uma vez que este tempo é adequado para a formação de pigmento.

Uso oral, de 2 a 4 horas antes de se expor à radiação UVA, usar de 2 a 3 vezes por semana, na dose usual de 10-20 mg por dia.

2) Luz Ultravioleta B

Sessões semanais são indicadas principalmente em pacientes que não toleram o psoraleno. As bandas curtas de UVB são benéficas, pois induzem a apoptose das células inflamatórias.

Figura 1: Pistola de raios ultravioleta B



Tratamento Sistêmico

1) Acitretina

■ Mecanismo de Ação

É um derivado aromático sintético do ácido retinóico capaz de reverter as alterações hiperqueratósicas e metaplásicas da pele, apresentando um efeito inibidor da psoríase e disfunções da queratinização epitelial. A acitretina é o principal metabólito do etretinato.

■ Efeitos Adversos

A maior parte dos efeitos adversos são dose dependentes. A margem terapêutica é muito estreita, logo a maioria dos pacientes experimentam alguns efeitos secundários durante o período inicial do tratamento. A maioria das vezes são reversíveis quando se reduz a dose ou se interrompe o tratamento.

Reações freqüentes: secura e rachadura dos lábios, boca e mucosa nasal e conjuntival. Descamação e afinamento da pele, eritema (especialmente no rosto), esfoliação plantar e palmar, fragilidade epidérmica, conjuntivite leve ou moderada.

Fragilidade do cabelo e alopecia nas 4-8 semanas do início do tratamento, desaparece aos 6 meses de término do tratamento.

Reação ocasionais: náuseas, sonolência, cefaléia, mialgia, artralgia, aumento dos níveis séricos de triglicérides, especialmente quando existem fatores predisponentes.

Em tratamento prolongado pode ocorrer hiperostose e calcificações extraesqueléticas.

■ Contra-indicações

Contra-indicada em pacientes com insuficiência hepática, renal, coronariana, em tratamento com tetraciclina.

A acitretina é teratogênica e possui risco na gravidez (FDA): Categoria X, logo o uso desse medicamento é contra-indicado em qualquer momento da gravidez.

O risco teratogênico em grávidas é muito elevado devido ao tempo de permanência nos tecidos humanos.

A acitretina é contra-indicada em crianças.

Para evitar possíveis riscos em recém-nascidos, se recomenda suspender a lactância materna ou evitar a administração do medicamento (preferível).

Estudos efetuados em idosos tem demonstrado diferença no volume de distribuição e no clearance renal em relação a pacientes mais jovens, não obstante, em princípio não se requer ajustes posológicos.

É recomendado que as pacientes em idade fértil adotem medidas anticoncepcionais eficazes durante todo o tratamento e durante 3 anos depois dos mesmos.

■ Uso e Doses

Administrar junto da refeição principal, 25-50mg de acitretina uma vez ao dia.

2) Ciclosporina

■ Mecanismo de Ação

É um polipeptídeo cíclico, composto por onze aminoácidos, extraído de algumas espécies de fungos, usado clinicamente como imunossupressor.

O mecanismo exato ainda é desconhecido, mas sabe-se que a ciclosporina altera a resposta imune primária, suprimindo a proliferação dos linfócitos T-helper, ativação e liberação de linfocinas.

■ Efeitos Adversos

O uso crônico pode causar vasoconstrição sistêmica ocasionando hipertensão. Pode ocorrer aparecimento de hiperplasia gengival leve reversível. Em raros casos pode aparecer cegueira cortical reversível. Efeitos neurológicos como tremores podem aparecer, e mais raramente ataques, coma e alucinações. Hiperestesia nas mãos e sensação de queimação nos pés podem ocorrer. Ciclosporina aumenta o risco de hipertensão intracraniana benigna.

■ Contra-indicações

Monitoramento da função renal e hepática, pressão arterial, eletrólitos no sangue (principalmente potássio e magnésio) e concentração de lipídios séricos é aconselhável. A dosagem frequentemente deve ser ajustada para pacientes com problemas renais e outros fatores que afetem as concentrações séricas de ciclosporina. Cuidados são necessários para pacientes com hiperuricemia ou quando se usa formulações intravenosas em pacientes que já tenham recebido formulações parenterais formuladas com óleo de castor polietoxilado ou com histórico de reações alérgicas. É contra-indicado seu uso em pacientes que tenham níveis aumentados de creatinina, hipertensão não controlada, doenças contagiosas não controladas ou malignas. Pacientes não devem receber concomitantemente irradiação ultravioleta e devem ainda tomar cuidado quanto à exposição solar. As formulações disponíveis no mercado possuem biodisponibilidades diferentes, portanto os pacientes não devem mudar de fabricante sem monitoramento apropriado. Contraceptivo intra-uterino deve ser utilizado com cuidado durante tratamento com imunossupressores, já que aumenta o risco de infecções. Imunossupressores podem reduzir a resposta a vacinas, portanto o uso de estas deve ser cuidadoso, pois existe o risco de infecção generalizada.

■ Uso e Doses

Em adultos com psoríase: Dividido em duas doses orais diárias 2,5mg/kg/dia; após quatro semanas a dose deve ser aumentada em 0,5mg/kg/dia até o máximo de 4mg/kg/dia. Doses pediátricas seguras e efetivas para menores de 18 anos ainda não foram definidas.

3) Micofenolato mofetil

■ Mecanismo de Ação

O micofenolato é o éster 2-morfoetilo derivado do ácido micofenólico (MPA). No organismo ocorre sua conversão em MPA, o qual restringe a proliferação dos linfócitos T e B, diminuindo a produção de células T citotóxicas ao inibir a inosina monofosfato desidrogenase. Esta enzima é essencial na síntese das purinas através da "via de novo", indispensável para a proliferação dos linfócitos T e B, de modo que o fármaco possui ação bastante seletiva sobre essas células.

■ Efeitos Adversos

O micofenolato mofetil é associado com distúrbios gastrointestinais, particularmente diarreia e vômitos, podendo ocorrer hemorragias e perfurações. Pode ser desenvolvido leucopenia e há relatos de reações de hipersensibilidade. Assim como para outros imunossupressores, há um aumento no risco de infecções. Outros efeitos adversos incluem astenia, febre, dores, dor de cabeça, anemia, trombocitopenia,

necrose renal tubular, hematúria, hipertensão, hiperglicemia, distúrbios de eletrólitos e lipídios sanguíneos, edemas periféricos, dispnéia, tosse, acne, vertigem, insônia e tremores. Pancreatite tem sido relatada raramente.

■ Contra-indicações

Deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência renal severa ou desordens ativas do trato gastrointestinal, assim como dispositivos intra-uterinos durante tratamento imunossupressor devido ao aumento de risco de infecções. O uso concomitante de vacinas vivas atenuadas deve ser evitado pelo mesmo motivo. Como o micofenolato é teratogênico em animais, o uso por mulheres grávidas deve ser evitado, a não ser que os benefícios superem o risco potencial para o feto.

■ Uso e Doses

O micofenolato mofetil tem sido usado com sucesso em alguns casos de psoríase refratária a terapias convencionais. A aplicação tópica está sendo investigada. A maioria dos pacientes responde a doses em torno de 2 g/dia. Pode ser administrado com ciclosporina e não deve ser usado em pacientes com infecções severas ou doenças malignas não tratadas.

4) Metotrexato

■ Mecanismo de ação

O metotrexato é um fármaco antagonista do ácido fólico e atua sobre a hiperproliferação celular. Inibe de maneira competitiva a atividade da enzima diidrofolato-redutase, sendo considerado um quimioterápico específico da fase de síntese do ciclo celular. Sua ação é mais marcante sobre populações celulares em fase de crescimento exponencial, o que explica efeito seletivo sobre células tumorais e ação sobre tecidos em proliferação. Foi originalmente utilizado no tratamento da psoríase devido ao seu efeito nos ceratinócitos em rápida divisão. A eficácia do metotrexato na psoríase deve-se também a suas propriedades imunomoduladoras, freando a produção de interleucina-1 e diminuindo a densidade de células de Langherans na epiderme, há indícios também de sua atuação sobre as células apresentadoras de antígenos.

■ Efeitos adversos

As principais reações adversas relatadas nas dosagens utilizadas no tratamento da psoríase são leucopenia, trombocitopenia e anemia megaloblástica, cefaléia, mal-estar geral, vertigens, dificuldades de concentração, distúrbios digestivos (anorexia, gosto metálico, náuseas, vômitos, diarreia e ulcera gástrica), ulcerações na mucosa oral ou estomatite, alopecia, fotossensibilidade, urticária, eritema acral, candidíase, foliculite, febre e depressão. Toxicidade cutânea com necrose epidérmica de placas de psoríase é outro efeito colateral que tem sido descrito em poucos casos, geralmente em pacientes idosos.

■ Contra-indicações

É contra-indicado na gravidez, no aleitamento, em pacientes soropositivos para HIV, imunodeficientes clínicos ou biológicos, na doença infecciosa em atividade, na insuficiência renal, em hepatite ativa ou recente, na cirrose, no consumo de bebidas acima de 100g de álcool por dia, na úlcera gastroduodenal ativa, na hemoglobina abaixo de 10g/dL, na leucopenia abaixo de 3000/mm³ ou em níveis de plaquetas abaixo de 100000/mm³.

■ Usos e doses

É indicado no tratamento da psoríase eritrodérmica, artrite psoriática moderada a severa, psoríase aguda generalizada, quando mais de 20% de superfície corpórea total está acometida, psoríase pustular localizada, psoríase afetando certas áreas do corpo e as funções normais estão prejudicadas como nas mãos e a falta de resposta à fototerapia,

PUVA(Psoraleno mais UVA) ou retinóides. A dose oral média semanal varia de 7,5 a 30mg e a maioria dos autores recomenda que se inicie com posologia baixa, de cinco a 7,5mg/semana, levando-se em consideração o peso e a idade do paciente como forma de prevenir a mielotoxicidade; repetido o hemograma e não havendo alterações, ajusta-se a dose em 15 a 30mg. Uma vez obtido o resultado terapêutico desejado a diminuição da dose deverá ser lenta em reduções mensais entre 2,5 e 5mg, objetivando manutenção com a menor dose eficaz possível.

5) Hidroxiuréia

■ Mecanismo de ação

É um anti-metabólico que tem sido usado para o tratamento de psoríase há três décadas. O mecanismo preciso da hidroxiuréia ainda não é muito bem entendido, mas acredita-se que atue inibindo a síntese de DNA sem interferência na síntese ácidos ribonucléicos ou de proteínas.

■ Efeitos adversos

Cerca de 50% dos pacientes que obtêm melhora acentuada desenvolvem toxicidade na medula óssea com leucopenia ou trombocitopenia. A anemia megaloblástica também é comum, mas raramente requer tratamento. Reações cutâneas afetam a maioria dos pacientes e as úlceras nos membros inferiores são as mais problemáticas.

■ Contra-indicações

É contra-indicado na existência de supressão da medula óssea, com taxas menores que 2 500 mm³ de leucócitos, 100 000 mm³ de plaquetas e em anemia severa.

■ Usos e doses

É ocasionalmente usado por pacientes que não respondem ou que são intolerantes ao metotrexato. Estudos demonstraram que a hidroxiuréia é inferior ao metotrexato e que o tempo para que haja resposta pode ser prolongado. Uma resposta terapêutica máxima ocorre em 4 a 8 semanas, mas uma recaída subsequente pode ser desenvolvida em menos de 4 semanas. Em geral, a posologia utilizada é 500 mg três vezes ao dia durante 1 mês, seguida por dose de manutenção de 500 mg duas vezes ao dia.

6) 6-tioguanina

■ Mecanismo de ação

É um análogo da base purínica guanina, cujo mecanismo de ação é a sua incorporação nas moléculas de DNA e RNA das células da medula óssea, interferindo subsequente na biossíntese de ácidos nucléicos.

■ Efeitos adversos

Podem ocorrer supressão da medula óssea, distúrbios gastrintestinais, incluindo náuseas e diarreia, sendo comum a elevação dos marcadores de função hepática.

■ Contra-indicações

É contra-indicado em pacientes cuja doença foi demonstrada antes da resistência a tioguanina.

■ Usos e doses

No tratamento de psoríase refratária é utilizada uma dose inicial de 80 a 100mg duas vezes por semana. A dose é então aumentada de mais 20mg a cada 2 a 4 semanas até a observação de uma resposta aceitável. A dose de manutenção varia de 120 a 160 mg três vezes por semana. Já no tratamento na psoríase em placa, a dose inicial é de 40mg por dia. A dosagem é aumentada de 20mg por dia a cada duas semanas até uma resposta satisfatória ou até a dose-limite de toxicidade. A dosagem mais comum é 80mg/dia com uma dosagem máxima de 160mg/dia.

7) Azatioprina

■ Mecanismo de ação

Atua como um antimetabólito, pois é um análogo das purinas naturais. Depois de sua conversão intracelular aos nucleotídeos ativos, exibe uma variedade de ações incluindo a interferência com a síntese de ácidos nucleicos. Estas ações são específicas para células na fase S.

■ Efeitos adversos

Há relatos de ocorrência de supressão da medula óssea em doses eficazes em muitos pacientes.

■ Contra-indicações

É contra-indicados pacientes com histórico de hipersensibilidade, pacientes grávidas e pacientes que utilizaram agentes alquilantes tais como ciclofosfamida, clorambucil e melfalan (risco de neoplasmas).

■ Usos e doses

Azatioprina pode ser útil em casos severos ou progressivos de artrite por psoríase, quando não é controlado por terapia física ou por AINES. A dose inicial é 1mg/Kg como dose simples ou duas vezes ao dia.

8) Sulfassalazina

■ Mecanismo de ação

Possui ação anti-inflamatória local (cólon), com inibição de síntese de prostaglandinas. Essa sulfazina consiste em sulfapiridina ligada a 5-aminossalicilato. O complexo sofre clivagem bacteriana no cólon. A sulfazina liberada é absorvida sistemicamente, sendo eventualmente excretada na urina. O salicilato permanece na luz intestinal, sendo excretado nas fezes.

■ Efeitos adversos

Risco na gravidez (FDA): Categoria B

Efeitos hematológicos baixos: leucopenia (3,7%), neutropenia (2%), macrocitose (9%), agranulocitose (1%) e anemia macrocítica (<1%). Pode provocar deficiência de ácido fólico. Efeitos comuns (<4%) são dor de cabeça, leve perda de audição, neuropatia periférica, insônia, depressão, convulsão. Efeitos gastrointestinais (33%): anorexia, náusea, vômito, desconforto gástrico e abdominal, gosto desagradável, flatulência e queimação. Também podem ocorrer: pancreatite, diarreia com ou sem sangue, estomatite e enterocolite neutropênica.

A ingestão crônica induz infertilidade masculina (86%) e oligospermia (72%). Causa descoloração da urina.

Hepatotoxicidade pode ser causada por uma reação de hipersensibilidade ao metabólito da sulfapiridina, já tendo sido reportado em pacientes adultos e pediátricos. Aparecimento de granulomas no fígado podem ocorrer, desaparecendo com a descontinuação do tratamento. Há relatos de aparecimento de pneumonia.

Reações alérgicas como urticária, prurido, rash cutâneo e febre podem ocorrer (57%).

■ Contra-indicações

Hipersensibilidade a sulfassalazina, seus metabólitos, sulfonamidas ou salicilatos; pacientes com obstrução intestinal ou urinária; porfiria. Atenção aos pacientes que fazem uso de digoxina.

Precauções: pacientes com problemas hepáticos e renais, discrasias sanguíneas, deficiência da glicose 6 fosfatase desidrogenase, asma e alergias severas, pacientes desidratados (alto risco de formação de pedras), pacientes com artrite reumatóide e fenótipos de acetiladores lentos.

■ Usos e doses

Dose usual: 500mg-2000mg/dia, recomenda-se o aumento na ingestão de líquidos durante o tratamento.

Dose máxima: 4g/dia, aumentando o risco de ocasionar efeitos adversos.

9) Tacrolimus

■ Mecanismo de ação

É um antibiótico macrolídeo produzido pelo fungo da soja *Streptomyces tsukubaensis*. Atua suprimindo a resposta imune humoral e celular, ainda com mecanismo exato desconhecido, parece inibir a ativação dos linfócitos T, se ligando a proteína intracelular FKBP-12.

■ Efeitos adversos

Risco na gravidez (FDA): Categoria C

Efeitos hematológicos foram observados em pacientes transplantados recebendo tacrolimus.

Efeito adverso comum é a hipertensão moderada, aparecendo 47-50% dos pacientes em tratamento. Hipertrofia do miocárdio reversível pode ocorrer em função do aumento concêntrico da parede posterior ventricular esquerda, que retorna ao tamanho normal somente com a redução da dose ou término do tratamento.

Outros efeitos comuns são: dor de cabeça (37-64%), tremores (48-56%), insônia (32-64%), parestesia (17-40%) e tontura (19%), os tremores e dor de cabeça são dose dependentes. Outros efeitos como agitação, ansiedade, confusão mental, depressão, alucinações, neuropatia, psicose também foram reportados (3-15%).

Ocorre hiperglicemia numa proporção significativa (22%), enquanto em pacientes transplantados (47%). Podem ocorrer efeitos metabólicos como hipercalcemia (13-45%), hipocalcemia (13-29%), hipofosfatemia (49%) e hipomagnesemia (16-48%), hiperuricemia (3%), em casos raros hirsutismo.

Efeitos gastrointestinais incluem: náusea (32-46%), vômito (14-29%), anorexia (7-34%), constipação (23-35%) e diarreia (37-72%). Infecções do trato-urinário ocorreram (16-34%) e oligúria (18-19%). Nefrotoxicidade (36-40%) e em transplantados (52%). Testes para função anormal do fígado (6-36%). Aparecimento de tosse (18%), dispnéia (5-29%), efusão pleural (30-36%) e atelectase (5-28%). Problemas dermatológicos: coceira (15-36%), rash cutâneo (10-24%) e alopecia (3%). Artralgia (25%), mialgia, miastenia e osteoporose (3%). Outros efeitos: dores (24-63%), febre (19-48%), astenia (11-52%), dor nas costas (17-30%), edema periférico (12-36%) e reação de fotossensibilidade (3%). Reações de hipersensibilidade foram relatadas no uso intravenoso (contém derivados do óleo de castor).

■ Contra-indicações

Hipersensibilidade aos derivados do óleo de castor (uso intravenoso). Cuidados: no caso de aparecimento de hipertensão, o uso de antihipertensivo (bloqueadores de canais de cálcio) é recomendado, porém o uso de diuréticos poupadores de potássio podem induzir a hipercalcemia. Cuidados com os pacientes com insuficiência renal e hepática e com diabetes mellitus. Aumenta o risco de infecções e possibilidade de linfoma.

■ Usos e doses

Uso oral: cápsulas, devem ser tomadas com ou sem a comida, sempre da mesma forma, porém a administração com a comida diminui a absorção.

Dose inicial: 0,05mg/Kg/dia, que pode ser aumentada para 0,15mg/Kg/dia baseado na resposta ao tratamento. Dose de transplantados e com insuficiência hepática precisam de doses diferenciadas.

Referências

- MICROMEDEX, Vol. 124, versão eletrônica;
- International Journal of Pharmaceutical Compounding, Edição Brasileira, Vol.7, Nº1, Jan/Fev-2005, págs.: 6-29.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. *Farmacologia* (5a.edição/2004). Rio de Janeiro: Editora Elsevier.
- <http://www.dermatologia.net/>