

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**GUILHERME ATHANASIO SHWETZ**

**AVALIAÇÃO DOS PACIENTES EM USO DE IMUNOBIOLOGICOS DO  
AMBULATÓRIO DE PSORÍASE DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**CURITIBA**

**2012**

**GUILHERME ATHANASIO SHWETZ**

**AVALIAÇÃO DOS PACIENTES EM USO DE IMUNOBIOLOGICOS DO  
AMBULATÓRIO DE PSORÍASE DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**Monografia apresentada como requisito  
parcial à obtenção do grau de Pós  
Graduado em Dermatologia, no curso de  
Especialização em Dermatologia, Setor de  
Ciências da Saúde, Departamento de  
Clínica Médica da Universidade Federal  
do Paraná.**

**Orientador: Prof. Dr. Jesus Rodriguez  
Santamaria**

**CURITIBA**

**2012**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao professor Dr. Jesus Rodrigues Santamaria, meu orientador, pelas sugestões, colaboração e apoio durante o trabalho.

À Dra. Maira Mitsue Mukai, co-orientadora da pesquisa, pelo auxílio e dedicação desde o início deste projeto.

Às colegas Heliane Sanae Suzuki, Themis Hepp, Mariana Hammersmidt, Vanessa Soares, Camila Novak, Mariana Zahdi e Gabriela Seidel, pela paciência e auxílio na seleção dos pacientes em uso de imunobiológicos do ambulatório de psoríase para a aplicação das avaliações do estudo.

Às funcionárias do ambulatório de Dermatologia Chris e Nidi pelo auxílio na separação dos prontuários dos pacientes do estudo.

Aos pacientes, sem os quais não seria possível a realização deste trabalho.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Psoríase, doença inflamatória crônica mediada por linfócitos T afeta predominantemente a pele e as articulações. A doença moderada a grave correspondem a cerca de 30% da população psoriásica. O tratamento desse grupo é desafiador devido aos efeitos a longo-prazo: toxicidade e inconveniência dos tratamentos convencionais. Avanços recentes no entendimento da patogênese levaram à adição dos agentes imunobiológicos ao arsenal terapêutico da psoríase. Estudos avaliando a eficácia e segurança da terapia imunobiológica por um período prolongado e na prática clínica diária são escassos. A maioria dos estudos envolve pacientes selecionados, com critérios de inclusão, exclusão e descontinuidade específicos, avaliados por um período curto (3-6 meses). **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia e segurança dos imunobiológicos para tratamento da psoríase grave e refratária na prática clínica; estudar as características demográficas, gerais e da doença dos pacientes incluídos na pesquisa; comparar as características principais dos pacientes que obtiveram uma resposta ótima com os tratamentos biológicos (PASI 75), após 24 semanas, com as dos pacientes que não alcançaram essa resposta; revisar o tempo decorrido desde a solicitação das medicações até o início do tratamento dos pacientes. **MÉTODOS:** Estudo observacional retrospectivo de 18 pacientes com psoríase grave e refratária, acompanhados no ambulatório de psoríase do serviço de dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, os quais utilizam ou já utilizaram previamente imunobiológicos por seis meses ou mais, particularmente os agentes anti-TNF. **RESULTADOS:** O tratamento imunobiológico apresentou eficácia, segurança e tolerabilidade semelhantes aos dados provenientes de ensaios clínicos e estudos abertos revisados. Uma exceção importante no que diz respeito à segurança do tratamento, o aumento na incidência de infecções na amostra estudada, particularmente de tuberculose doença e tuberculose latente, provavelmente ocorreu devido à alta frequência desta infecção em nosso meio, associado à imunização com a vacina BCG na população brasileira e à limitação do PPD como exame de rastreamento e acompanhamento. Outro resultado distinto da literatura, a maior eficácia do infliximabe no início e durante a manutenção do tratamento (nove meses de avaliação dos 20 tratamentos, realizados nos 18 pacientes), não pode ser validada para a realidade geral da terapia imunobiológica na psoríase, devido ao pequeno número da amostra e curto período de avaliação da eficácia dos tratamentos (9 meses). A comparação das características entre o grupo de pacientes que apresentou uma resposta ótima (PASI 75) com 24 semanas de tratamento e o grupo de pacientes que não atingiu essa resposta demonstrou que o PASI mais alto dos pacientes respondedores foi a única variável estatisticamente significativa para predizer uma resposta ótima com o tratamento nesse período. A avaliação da obtenção de imunobiológicos demonstrou uma maior dificuldade e tempo mais prolongado de espera para os pacientes com quadro cutâneo isolado, sem acometimento articular, denotando necessidade da intervenção dos dermatologistas e seus representantes para conscientizar os grupos responsáveis sobre o impacto da doença cutânea em vários aspectos da vida do paciente. **CONCLUSÃO:** Apesar das limitações do estudo, ele retrata de maneira realista a experiência de um serviço terciário de atenção à saúde do sul do Brasil no tratamento imunobiológico de pacientes com psoríase grave e refratária.

Palavras chave: Psoríase. Artitre psoriásica. Drogas imunobiológicas.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Psoriasis is a chronic inflammatory disease mediated by T lymphocytes that predominantly affects the skin and joints. Patients with moderate to severe disease account for about 30% of psoriasis patients. The treatment of this group is challenging due to adverse long-term toxicity and inconvenience of conventional treatments. Recent advances in understanding the pathogenesis of psoriasis have led to the addition of immunobiological agents to the therapeutic arsenal of the disease. However, studies evaluating the efficacy and safety of immunobiological therapy for psoriasis for a prolonged period and in clinical practice are scarce. Most published studies involved selected patients with specific inclusion, exclusion and discontinuity criteria, evaluated for a short period (3-6 months).

**OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of immunobiologicals to treat severe and refractory psoriasis in clinical practice; to study the demographics, general and disease data of the patients included in the survey; to compare the main characteristics of patients who achieved an optimal response to treatment biological (PASI 75) after 24 weeks, with patients who did not achieve this response; review the time elapsed since the request of the medications to the initial treatment of patients.

**METHODS:** Retrospective observational study of 18 patients with severe psoriasis and refractory psoriasis treated as outpatients at the dermatology service of the Hospital de Clínicas, Federal University of Parana, which use or have previously used immunobiologicals for six months or more, particularly anti-TNF agents, for the treatment of the disease.

**RESULTS:** Treatment with immunobiological agents showed efficacy, safety and tolerability similar as described in clinical trials and open studies reviewed. An important exception with regard to the safety of treatment, the increased incidence of infections in the sample, especially of tuberculosis disease and latent TB, is probably due to the high frequency of this infection in our environment, associated with immunization with BCG in the Brazilian population and the limitation of PPD as a screening and monitoring test. Another distinct result of the literature, the greater efficacy of infliximab at baseline and during maintenance treatment (nine-month evaluation of 20 treatments, performed in 18 patients), cannot be validated for the general reality of immunobiological therapy in psoriasis due to the small sample size and short period of evaluation of the effectiveness of treatments (9 months). Comparison of characteristics between the group of patients who had an optimal response (PASI 75) at 24 weeks of treatment and the group of patients who did not achieve this response showed that the highest PASI between the responders was the only statistically significant variable to predict a optimal response to treatment during this period. Evaluation about the obtainment of the medications demonstrated a greater difficulty and longer waiting time for patients with skin lesions alone, without joint involvement, which demonstrates the need of intervention of dermatologists and their representatives in order to show the impact of skin disease in several aspects of the patient's life for the groups that provide these drugs.

**CONCLUSION:** Despite the limitations of the study, it realistically portrays the experience of a tertiary health care in southern Brazil in immunobiological treatment of patients with severe and refractory psoriasis.

**Keywords:** Psoriasis. Arthritis, psoriatic. Immunobiological agents.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	8
1.1 OBJETIVOS.....	10
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	11
2.1 PSORÍASE.....	11
2.1.1 Introdução.....	11
2.1.2 Epidemiologia.....	11
2.1.3 Genética.....	12
2.1.4 Imunopatogênese.....	13
2.1.5 Manifestações clínicas .....	14
2.1.6 Artrite psoriásica .....	17
2.1.7 Comorbidades.....	18
2.1.8 Histopatologia .....	18
2.1.9 Índices de gravidade da psoríase.....	19
2.1.10 Tratamento.....	21
2.1.10.1 Tratamento tópico....	22
2.1.10.2 Fototerapia e Laser .....	23
2.1.10.3 Tratamento sistêmico tradicional .....	23
2.2 AGENTES IMUNOBIOLOGICOS NA PSORÍASE .....	25
2.2.1 Conceitos gerais .....	25
2.2.2 Classificação.....	25
2.2.3 Avaliação pré-tratamento .....	27
2.2.4 Infliximabe.....	29
2.2.5 Etanercepte.....	35
2.2.6 Adalimumabe .....	39
2.2.7 Ustequinumabe .....	42
2.2.8 Outros imunobiológicos utilizados na psoríase.....	44

2.2.9 Orientações dos principais guias de tratamento sobre o uso dos anti-TNF	45
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	49
3.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES .....	49
3.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	50
3.3 REVISÃO DE PRONTUÁRIOS .....	50
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	50
<b>4 RESULTADOS</b> .....	51
4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES.....	51
4.2 CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DOS PACIENTES.....	53
4.3 AVALIAÇÃO DOS TRATAMENTOS COM OS AGENTES IMUNOBIOLÓ- GICOS.....	57
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	67
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	73
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	74

## 1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica multissistêmica, com predomínio de manifestações cutâneas e articulares. Associa-se à considerável impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Quanto à sua prevalência, alguns autores acreditam acometer cerca de 2% da população. Homens e mulheres são afetados de modo semelhante, com dois picos maiores de incidência: a primeira na faixa entre os 20 e 30 anos e a última em torno dos 55 anos de idade<sup>1</sup>.

É mediada por linfócitos T (LT) com padrão de citocinas dos tipos Th1 e Th17, o que desencadeia uma inflamação crônica da pele, com alterações na maturação dos queratinócitos e, conseqüentemente, uma hiperproliferação da epiderme<sup>1</sup>.

A psoríase se manifesta na forma cutânea como placas e pápulas eritematosas e descamativas que variam em número e tamanho. As lesões podem surgir em qualquer área do corpo, sendo mais comuns em cotovelos e joelhos. A forma clínica mais comum da psoríase é a forma em placas. Outros tipos de psoríase descritos incluem: forma gutata, invertida, eritrodérmica, artropática, pustulosa e ungueal<sup>2</sup>.

A gravidade da doença entre os indivíduos acometidos é muito variável. Há influência genética, porém ainda o modo exato de herança não está determinado. Fatores como o tabagismo, alcoolismo, estresse e medicamentos estão associados com a piora da doença<sup>2</sup>.

As manifestações da psoríase flutuam ao longo da vida do paciente e são usualmente modificadas pelos cursos de tratamento, os quais se alteram constantemente, seja pelo aparecimento de efeitos adversos, ausência de eficácia ou toxicidade cumulativa com tempo prolongado de uso. A doença raramente entra em remissão espontânea e, tradicionalmente, o tratamento dos pacientes diagnosticados com psoríase moderada a grave, que correspondem a aproximadamente 25% dos casos, é limitado por problemas na segurança, conveniência e eficácia das medicações sistêmicas clássicas para o controle da doença<sup>3</sup>.

A psoríase pode ser tratada de diversas maneiras, com medicamentos tópicos, radiação ultravioleta e drogas sistêmicas, usadas isoladamente ou

combinadas com as outras modalidades de tratamento. A escolha da melhor alternativa terapêutica envolve uma análise da gravidade da doença, juntamente com a presença ou não de comorbidades<sup>3</sup>.

Conforme o entendimento sobre a imunopatogênese da psoríase evoluiu, surgiram novas drogas sistêmicas direcionadas especificamente para as etapas-chave da cascata inflamatória que leva ao aparecimento das placas psoriásicas<sup>4</sup>. O objetivo dessas drogas é intervir de forma seletiva e imunologicamente direcionada na psoríase, com melhora na segurança terapêutica em relação aos agentes sistêmicos tradicionalmente usados para o tratamento da doença (Metotrexato, Acitretina, Ciclosporina). Nessa realidade surgiram os agentes imunobiológicos. São utilizados principalmente em casos de psoríase moderada a grave. No momento, existem quatro drogas liberadas para uso no Brasil com esta indicação: Infliximabe, Etanercepte, Adalimumabe e Ustequinumabe<sup>5</sup>. Os três primeiros são direcionados ao Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ), inibindo a sua atividade ao se ligar a receptores do TNF- $\alpha$  na superfície da célula e/ou ao próprio TNF solúvel circulante. O último foi aprovado recentemente, tendo mostrado bons resultados no controle da psoríase, através da inibição dos linfócitos Th-17.

Os agentes imunobiológicos já se tornaram medicamentos de primeira linha no tratamento da psoríase, mas não de primeira escolha. Em nosso meio, os imunobiológicos são utilizados como opção terapêutica de exceção para o tratamento da psoríase vulgar, geralmente quando surgem falhas com múltiplos tratamentos prévios, caracterizando-se como última alternativa no tratamento de pacientes com doença grave e recalcitrante. Espera-se que possam levar ao controle da doença de forma eficaz, apesar de já ter sido mostrado redução na eficácia com o uso prolongado de algumas dessas medicações.

Desde a aprovação dos imunobiológicos para o tratamento da psoríase, a eficácia e a segurança da terapia imunobiológica já foi avaliada em inúmeros ensaios clínicos randomizados e controlados, porém, estudos abertos descrevendo a experiência no tratamento de pacientes com psoríase grave na prática clínica diária são escassos. O objetivo deste estudo é retratar a experiência inicial do serviço de Dermatologia do departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná (UFPR) no tratamento de pacientes com psoríase grave e refratária com os agentes imunobiológicos por seis meses ou mais. Os pacientes estudados se

encontram em acompanhamento no ambulatório de psoríase do serviço referido acima.

### 1.1 OBJETIVOS

- Avaliar a eficácia e segurança das medicações imunobiológicas para tratamento da psoríase nos pacientes que utilizam ou já utilizaram por um período de seis meses ou mais essas drogas e se encontram em acompanhamento no ambulatório de psoríase do serviço de dermatologia do HC-UFPR
- Estudar as características demográficas, gerais e da doença dos pacientes incluídos na pesquisa, os quais foram submetidos a tratamento com os imunobiológicos por apresentar psoríase grave e recalcitrante
- Comparar as características principais dos pacientes que obtiveram uma resposta ótima com os tratamentos biológicos (PASI 75), após 24 semanas, com as dos pacientes que não alcançaram essa resposta
- Revisar o tempo decorrido desde a solicitação das medicações até o início do tratamento dos pacientes, visando retratar a realidade dos pacientes que necessitam da liberação dos agentes biológicos
- Auxiliar na criação e implantação futura de um protocolo de atendimento e tratamento específico do ambulatório de psoríase do serviço de dermatologia do HC-UFPR, enfatizando as recomendações para o tratamento dos pacientes com os agentes imunobiológicos, da indução à fase de manutenção.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 PSORÍASE

#### 2.1.1 Introdução

A psoríase é uma doença inflamatória sistêmica, que afeta primariamente a pele, mas pode acometer também as articulações<sup>1,2</sup>.

O fenômeno predominante nas manifestações cutâneas da psoríase, responsável pelo seu aspecto clínico típico, consiste no aumento da proliferação dos queratinócitos<sup>6</sup>.

Diversos estudos publicados recentemente vêm tentando decifrar o mecanismo da doença. Considera-se atualmente que a psoríase é uma doença crônica, geneticamente determinada, mediada por estímulo persistente dos linfócitos T, desencadeada por fatores ambientais (infecções, medicamentos, estímulos antigênicos, estresse físico e/ou emocional).

#### 2.1.2 Epidemiologia

A psoríase é uma enfermidade de ocorrência mundial. Estima-se que a prevalência da psoríase esteja entre 0,5-4,8%, apresentando variação de acordo com o grupo étnico estudado. Alguns autores acreditam que, de um modo geral, a doença afete cerca de 2% da população mundial<sup>7</sup>. No entanto, os estudos epidemiológicos de boa qualidade e em grande escala são pouco numerosos, sofrendo influência importante da metodologia utilizada na investigação.

A psoríase pode ser de ocorrência congênita ou se manifestar em idades mais tardias. Distribuição bimodal, com picos entre os 15-20 anos e entre os 55-60 anos, tem sido relatada<sup>7</sup>. Contudo, o mais comum é iniciar entre os 15 e 30 anos de idade. Não há estudos demonstrando prevalência maior da psoríase no gênero masculino ou no gênero feminino.

A prevalência da artrite psoriásica associada à presença de lesões cutâneas varia de 7% a 40% dos pacientes<sup>8</sup>. Como, de modo geral, as manifestações da artrite psoriásica surgem após anos da existência da doença dermatológica, os

sinais e sintomas iniciais de comprometimento articular podem passar despercebidos ou não serem devidamente valorizados e investigados. Conseqüentemente, os valores de prevalência da artrite psoriásica podem ser subestimados. Tais valores também sofrem influência do uso de critérios diagnósticos distintos nos estudos e do tipo de população estudada. Um estudo demonstrou que a coexistência de artrite psoriásica e psoríase foi mais freqüente em pacientes com quadro dermatológico mais grave segundo valores do PASI<sup>9</sup>. Outro estudo evidenciou que a ocorrência de artrite psoriásica correlacionou-se com a presença concomitante de psoríase ungueal, lesões do couro cabeludo e localização da psoríase na região interglútea e perianal<sup>10</sup>.

Dados sobre a epidemiologia de comprometimento ungueal pela psoríase são pouco freqüentes. Um estudo mostrou uma prevalência de acometimento ungueal de 40,9%<sup>11</sup>. O comprometimento ungueal foi mais comum em homens, em pacientes com mais tempo de enfermidade e em pacientes com psoríase mais grave segundo critérios do PASI e DLQI. Artrite psoriásica foi duas vezes mais freqüente em pacientes com psoríase ungueal no grupo estudado.

### 2.1.3 Genética

Diversos argumentos reforçam a ocorrência de predisposição genética para o aparecimento da psoríase<sup>12</sup>, como a maior ocorrência entre familiares, entre gêmeos monozigóticos contra dizigóticos, maior incidência se ambos os pais forem afetados em comparação a somente um dos pais, incidências diferentes entre etnias distintas, simultaneidade de formas clínicas no mesmo paciente, lesões com comprometimentos lineares ou localizados (mosaicismo) e associação entre psoríase e outras doenças poligênicas, como *diabetes mellitus*, obesidade, doença arterial coronariana e doença de Crohn.

Os fundamentos genéticos da psoríase apontam para um padrão poligênico e multifatorial, isto é, com participação de fatores ambientais modificadores da expressão de vários genes. Conhecimentos mais detalhados da genética da psoríase permitirão esclarecer as populações de risco, os padrões de resposta inflamatória, as expressões fenotípicas da doença e os perfis terapêuticos particulares, favorecendo a abordagem individualizada da doença.

#### 2.1.4 Imunopatogênese

A imunopatogênese da psoríase é complexa e envolve alterações do sistema imunológico inato (queratinócitos, células dendríticas - CD, macrófagos, neutrófilos, mastócitos, células endoteliais) e adaptativo (linfócitos T)<sup>13</sup>.

As células do sistema imune inato (SII) ativadas produzem fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas, que atuam sobre as células do sistema imune adaptativo (SIA) e vice-versa. Inicialmente, ocorre ativação das células do SII (CD e queratinócitos). Vários fatores ambientais como o trauma mecânico, infecções, medicamentos e estresse emocional são considerados desencadeantes da doença.

As CD e os queratinócitos ativados produzem inúmeras quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento. Uma vez ativada, a CD processa um antígeno (ambiental ou endógeno, ainda não definido), e migra para o linfonodo regional onde o apresenta aos linfócitos T (LT). Para que a ativação do LT ocorra, é necessária a ligação do antígeno (acoplado a molécula do complexo de histocompatibilidade principal na membrana da CD) ao receptor de membrana do LT, além da ligação de proteínas da membrana plasmática da CD (ICAM-1; LFA-3; CD80/CD86) a proteínas da membrana do LT (respectivamente LFA-1; CD2; CD28). Portanto, para a ativação linfocitária ocorrer, deve ser estabelecida uma “sinapse imunológica” entre proteínas da membrana da célula apresentadora de antígeno (APC) e do LT.

Os LT ativados dos doentes com psoríase diferenciam-se, preferencialmente em LT CD4+ tipo1 (LTh1; produtores de INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-2) e tipo 17 (LTh17; produtores de IL-17, TNF- $\alpha$ , IL-6; IL-22) e LT CD8+ tipo 1 (LTc1; produtores de TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , perforinas e granzima B). Os LT ativados migram para a pele através da ligação de moléculas de adesão expressas na sua membrana plasmática (CLA e LFA-1) às moléculas de adesão presentes na membrana da célula endotelial cutânea ativada (E-selectina e ICAM-1). Os LTc1 concentram-se na epiderme e os LTh na derme. Na derme os LTh se encontram e interagem com as CD e macrófagos, formando novas “sinapses imunológicas”. A interação entre essas células leva a produção de inúmeras citocinas, que mantêm e amplificam o processo inflamatório. As CD e os macrófagos ativados produzem IL-12 e IL-23. A IL-12 favorece a proliferação dos LTh1 e a IL-23 dos LTh17.

As citocinas Th17 estimulam os queratinócitos a proliferar e a produzir inúmeras proteínas inflamatórias. Já a proliferação dos LTh1 leva a produção de TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ , moléculas que participam ativamente do processo inflamatório.

O conhecimento das principais interações entre o SII e o SIA é essencial para a compreensão da imunopatogênese da psoríase, bem como dos mecanismos de ação dos medicamentos imunossupressores e biológicos empregados no seu tratamento.

### 2.1.5 Manifestações clínicas

Classificada no grupo das dermatoses eritemato-descamativas, a psoríase se manifesta com pápulas e placas eritematosas e descamativas que podem ser localizadas ou generalizadas. O curso da doença é crônico, com vários episódios de remissão e recidiva<sup>14</sup>.

Vários fatores são responsáveis pelo primeiro aparecimento ou pela piora clínica da psoríase. Os mais importantes são traumas mecânicos, infecções bacterianas estreptocócicas e medicamentos, como beta-bloqueadores, lítio, antimaláricos, anti-inflamatórios não esteroidais, inibidores da enzima conversora de angiotensina, tetraciclina, entre outros. Queimaduras solares, infecções virais, HIV, tabagismo, consumo de álcool, alterações endócrinas, e fatores emocionais e de estresse também podem influenciar o curso da doença<sup>15</sup>.

A extensão de acometimento cutâneo é variável, podendo comprometer desde pequenas áreas até quase a totalidade da superfície corporal. As escamas geralmente têm cor branca prateada e, quando escurificadas, apresentam aspecto e consistência semelhante a raspas de parafina (conhecido como “sinal da vela”). Outro dado semiológico que corrobora o diagnóstico é o sinal de Auspitz ou sinal do “orvalho sangrante”, onde focos de hemorragia puntiforme podem ser vistos após a retirada das escamas. Prurido associado é observado em até 70 a 90% dos pacientes.

O acometimento das superfícies corpóreas extensoras, em particular joelhos e cotovelos, é muito característico da psoríase, bem como o fenômeno isomórfico de Koebner, que é o surgimento de lesões de psoríase em locais de trauma físico.

**- Psoríase vulgar (em placas)**

É a forma mais comum, ocorrendo em 80% dos casos. É caracterizada pela presença de lesões pápulo-eritemato-escamosas, com tendência a confluir formando placas. Tem predileção por áreas extensoras como cotovelos, joelhos, couro cabeludo e região lombar. As lesões podem variar no tamanho e na forma, dependendo do tempo de evolução, tratamentos anteriores e época do ano.

**- Psoríase gutata (eruptiva)**

A forma gutata, comum em crianças, se inicia de maneira abrupta com várias pápulas e placas pequenas (com 0,5 a 1,5 centímetros de diâmetro) e disseminadas, que geralmente surgem após um episódio de infecção de vias aéreas superiores por estreptococos. Pode haver regressão espontânea em alguns casos.

**- Psoríase eritrodérmica**

A forma eritrodérmica é a apresentação mais grave da doença, em que há eritema e descamação generalizados, envolvendo pelo menos 90% da superfície corpórea. Pode ser o resultado da evolução lenta e gradual de um quadro de psoríase vulgar, ou uma manifestação súbita ou inicial da doença. Não são raros os casos de psoríase eritrodérmica que ocorrem após a retirada abrupta dos corticóides sistêmicos.

**- Psoríase pustulosa**

As formas pustulosas são caracterizadas pela presença de pústulas estéreis, podendo ser generalizadas (também conhecida como psoríase de von Zumbusch) ou localizadas (palmo-plantar, acrodermatite contínua de Hallopeau, impetigo herpertiforme).

**- Psoríase invertida**

A psoríase é dita invertida ou inversa quando ocorre em áreas flexurais, como nas axilas, fossas poplíteas, dobras antecubitais e inguinais.

### **- Psoríase palmo-plantar**

Na psoríase, as palmas e/ou plantas podem ser afetadas como parte de uma erupção generalizada ou podem ser as únicas localizações da doença. As lesões psoriásicas palmo-plantares são usualmente placas descamativas semelhantes às daquelas do eczema crônico ou com um grau de eritema similar àquele observado nas flexuras. Lesões pustulares que se tornam escurecidas e descamativas, mais tarde sendo recobertas por crostas espessas, também podem ser vistas. Nesses casos, a doença apresenta um curso crônico, com remissões parciais e exacerbações dolorosas que podem afetar a mobilidade. Uma grande parte dos pacientes com psoríase pustulosa palmo-plantar é tabagista.

### **- Psoríase ungueal**

Pode ser a única manifestação da psoríase em alguns casos. Estima-se que 80 a 90% dos pacientes com psoríase terão acometimento ungueal em uma determinada época da doença. Clinicamente, as alterações da matriz ungueal se manifestam pela presença de “pitting” (puncturas ou depressões cupuliformes nas unhas), aumento da espessura, onicorrexe e leuconíquia. O envolvimento do leito ungueal leva ao aparecimento de manchas de óleo ou placas salmão, hiperqueratose subungueal, onicólise e hemorragias em estilha.

### **- Psoríase na infância**

Calcula-se que, aproximadamente, um terço dos pacientes com psoríase apresenta as primeiras lesões durante a infância. Nas crianças, as lesões psoriásicas nem sempre são características. A psoríase na área das fraldas usualmente não apresenta escamas devido à oclusão da região e maceração por contato com urina e fezes; logo, se manifesta como placas eritematosas simétricas e bem-definidas. Outra forma comum de psoríase nessa faixa etária é a forma gutata. Esta apresentação pode afetar uma grande extensão da superfície cutânea, incluindo frequentemente a face, mas quase sempre poupando palmas e plantas. Em muitos casos, as manifestações são precedidas por uma infecção estreptocócica de vias aéreas superiores, uma a três semanas antes do aparecimento das lesões cutâneas.

### 2.1.6 Artrite psoriásica

Estudos demonstram a prevalência de artrite psoriásica (APso) na população americana em taxas que variam de 0,1% a 0,25%<sup>8,10</sup>. Em relação aos gêneros, ambos os sexos são envolvidos em igual freqüência. A ocorrência familiar é descrita em 30% dos casos. Em aproximadamente 10% dos casos, a artrite psoriásica surge antes das lesões de pele. Também pode ser a forma isolada da doença.

Há cinco formas descritas de APso: clássica ou de envolvimento das interfalangeanas distais (5%-10%); oligoartrite assimétrica (70%), poliartrite simétrica, semelhante à artrite reumatóide (15%); espondilítica (<5%) e artrite mutilante (<5%).

A gravidade da lesão cutânea não está associada à gravidade da lesão articular, e vice-versa. O acometimento ungueal é comum nos pacientes portadores de APso, especialmente nos que apresentam envolvimento das articulações interfalangeanas distais e quando há presença de 20 ou mais depressões cupuliformes nas unhas afetadas<sup>8</sup>.

Os principais diagnósticos diferenciais da APso incluem: artrite reativa, artrite reumatóide, espondilite anquilosante e osteoartrite erosiva de mãos.

Os objetivos do tratamento da APso são: aliviar sinais e sintomas da doença, inibir o dano estrutural articular, melhorar a qualidade de vida e reduzir a mortalidade.

As formas leves da doença podem responder a antiinflamatórios não-hormonais com ou sem infiltração intra-articular com corticosteróides.

As formas moderadas a graves devem ser inicialmente tratadas como forma leve, associando-se o uso de drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARDS). O uso de baixas doses de glucocorticosteróides pode ser um adjuvante, lembrando sempre que na introdução dessa droga o desmame deve ser o mais lento possível, para evitar o efeito rebote. Os casos refratários são definidos como falência com uso de um DMARD ou a combinação deles por um período mínimo de 3 meses de uso, com uso da dose-alvo por pelo menos 2 meses, sem obtenção de resposta satisfatória; ou tenha apresentado intolerância a droga ou efeito adverso.

Para os casos refratários e com falha terapêutica prévia existem medicamentos imunobiológicos liberados para uso na APso, os quais apresentaram

nível de evidência IA de eficácia em vários ensaios clínicos<sup>15</sup>. Várias medicações novas dessa classe de drogas estão em estudo para uso na APso.

### 2.1.7 Comorbidades

A psoríase apresenta um risco aumentado de mortalidade e comorbidades, sendo as mais comuns a artrite psoriásica, depressão/ansiedade. Recentemente, a psoríase vem sendo associada a distúrbios metabólicos como obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes melito (DM)<sup>16</sup>.

Outros fatores podem coexistir, aumentando o risco de doenças cardiovasculares, como tabagismo, sedentarismo e estresse emocional, todos mais prevalentes em pacientes com psoríase. Além disso, os tratamentos para psoríase podem agravar alguns deles, como hiperlipidemia e hipertensão.

Diversos estudos sugerem que pacientes com psoríase têm maior risco de desenvolver câncer de pele não-melanoma, linfomas e carcinomas de pulmão, laringe, fígado, pâncreas, mama, vulva, pênis, bexiga e rins. Os pacientes com psoríase grave apresentam risco 33% maior de linfomas quando comparados à população geral. Deve-se avaliar com cautela tais dados, visto o risco independente de malignidades associado a tratamentos imunossupressores e fototerapia, além de possíveis diagnósticos errôneos de neoplasias que afetam a pele, primariamente ou secundariamente, com apresentações psoriasiformes. O estudo das taxas de câncer em pacientes com psoríase tem-se tornado muito importante devido ao uso crescente das terapias biológicas imunodirigidas<sup>17</sup>.

### 2.1.8 Histopatologia

Lesão característica de psoríase em placas, com quadro histopatológico completo, apresenta como alterações clássicas da epiderme a associação de paraceratose confluyente, hiperkeratose, neutrófilos no estrato córneo (microabscessos de Munro) e na camada espinhosa (pústulas espongiiformes de Kogoj), hipogranulose, adelgaçamento suprapapilar da epiderme e acantose regular. Na derme, visualiza-se dilatação dos capilares das papilas dérmicas e infiltrado linfocitário perivascular<sup>5</sup>.

Variações no quadro histológico clássico da psoríase são freqüentes e são influenciados pelo estágio da doença no momento da biópsia, sintomas associados (como prurido freqüente), tratamentos correntes, entre outros. Além disso, as variantes da psoríase costumam apresentar quadros distintos. Na psoríase gutata, a paraceratose é mais focal e há menos acantose. Na psoríase pustulosa e suas diversas formas (forma generalizada de *Von Zumbusch*, pustulose palmo-plantar, impetigo herpetiforme, acrodermatite contínua de *Hallopeau*), há o acúmulo de neutrófilos no estrato córneo com formação de pústulas, com menos acantose e hiperkeratose. Na psoríase invertida, ocorre uma maior tendência a ocorrência de dermatite espongiótica psoriasiforme. Na psoríase eritrodérmica, a camada córnea está usualmente ausente, há maior vasodilatação e os demais achados são os de uma lesão inicial de psoríase, com exocitose de neutrófilos mais proeminente.

#### 2.1.9 Índices de gravidade da psoríase

A determinação da gravidade da doença em um paciente com psoríase se faz necessária por várias razões: promover um modo de comparação com doenças sistêmicas entre as diferentes especialidades médicas; verificar a efetividade das novas terapias; acompanhar a resposta ao tratamento oferecido.

Os parâmetros clínicos são determinados pela observação dos sinais da doença, produzindo um escore de gravidade. Dos vários existentes, o Índice de Avaliação da Intensidade da Psoríase ou *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) é um dos mais utilizados pelos clínicos<sup>18</sup>. Avalia-se o grau do eritema da pele, infiltração e descamação das lesões e se faz um cálculo de acordo com a área acometida nos seguintes seguimentos corporais: cabeça, membros superiores (MMSS), tronco e membros inferiores (MMII). O valor do PASI pode variar de 0 a 72, com o maior escore representando o grau máximo de severidade.

Abaixo, exemplo de tabela para o cálculo do PASI:

Gradação	0	1	2	3	4	5	6		
Eritema (E)	Sem	Leve	Moderado	Severo	Muito severo	-	-		
Infiltração (I)	Sem	Leve	Moderado	Severo	Muito severo	-	-		
Descamação (D)	Sem	Leve	Moderado	Severo	Muito severo	-	-		
Área corporal afetada	0	1-9%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%		

Parte do corpo	E	+	I	+	D	Soma	X	Área	Constante	Total
Cabeça									0,1	
Membros superiores									0,2	
Tronco									0,3	
Membros inferiores									0,4	
									<b>PASI =</b>	

Mais recentemente, a determinação da qualidade de vida tem emergido como uma importante questão nas investigações clínicas, não só na dermatologia, mas em muitas outras especialidades médicas. Estudos enfatizam a associação da gravidade da psoríase com o comprometimento físico e social, além do distresse emocional que a doença acarreta para o paciente<sup>19</sup>. A aparência da pele muitas vezes consiste no pior aspecto da psoríase, mas dificuldades associadas com as limitações na vida cotidiana, atividade ocupacional e sexualidade também influenciam negativamente na qualidade de vida. O Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (*Dermatology Life Quality Index – DLQI*) foi desenvolvido como um método simples, porém sensível para avaliar a incapacidade causada pelas doenças cutâneas em geral. Uma adaptação deste questionário, mais específico para a doença em questão, é o Índice de Incapacidade Causada pela Psoríase ou *Psoriasis Disability Index*<sup>20</sup>.

O PASI e o DLQI têm sido crescentemente utilizados em conjunto para a avaliação de gravidade e resposta terapêutica em estudos clínicos. Atualmente, sabe-se que, quando tais instrumentos são usados em conjunto, proporcionam ao dermatologista uma avaliação mais adequada da gravidade do quadro, auxiliando na escolha do melhor tratamento<sup>21</sup>.

Na maioria das publicações de ensaios clínicos com fármacos imunobiológicos, considera-se quadro de psoríase moderados a graves aqueles que apresentam PASI > 12.<sup>18</sup>.

Outros autores utilizam como critério de gravidade a “regra dos 10”, em que se considera psoríase grave quando ou o PASI ou a SCT (% superfície corporal total acometida) ou o DLQI for maior que 10.

#### 2.1.10 Tratamento

A escolha do tratamento dependerá da forma da doença, da localização e da extensão das lesões. Além disso, deve-se levar em consideração características individuais do paciente, como sexo, idade, comorbidades e a presença, significativa ou não, de sintomas associados<sup>15</sup>.

Juntamente com a avaliação clínica minuciosa, os transtornos psicossociais que acompanham a doença também devem ser enfatizados na abordagem do paciente com psoríase.

Esclarecer os pacientes quanto à evolução crônica e recidivante da doença também é um aspecto importante antes do início do tratamento. Orientações de como e por quanto tempo deve ser feito o tratamento e os efeitos colaterais a curto e longo prazo devem ser conhecidos pelo paciente<sup>22</sup>.

Existem fatores que podem desencadear ou exacerbar a doença, e, portanto, a sua exposição deve ser evitada ou minimizada. Alguns fatores descritos incluem: diversos medicamentos, infecções, etilismo, tabagismo, traumas (fenômeno de Koebner), aspectos psicológicos.

Uma enorme variedade de tratamentos tópicos e sistêmicos, e o uso da fototerapia, podem ser indicados de acordo com a gravidade e a extensão do quadro. O objetivo é alcançar maior tempo de remissão e controle da doença<sup>15</sup>.

Podem ser realizadas associações entre os tratamentos disponíveis e, com a evolução do quadro, as terapias rotacionais entre as diversas drogas sistêmicas e fototerapia acabam sendo realizadas.

Ceratolíticos e hidratantes e/ou umectantes deverão ser incluídos em qualquer esquema terapêutico, seja como coadjuvante ou alternando com os produtos ativos ou, até mesmo, em fases assintomáticas.

Devido ao excesso de medicações tópicas e sistêmicas utilizados pelos pacientes, a aderência ao tratamento é um fator que influencia diretamente a resposta terapêutica. Considerar os tratamentos realizados anteriormente poderá orientar o médico quanto ao que pode ser feito para melhorar a aderência.

Nesse tópico, discutiremos a terapia tópica, fototerapia e uso dos agentes sistêmicos clássicos para o tratamento da psoríase. Os agentes imunobiológicos utilizados na psoríase serão abordados e aprofundados mais adiante.

#### 2.1.10.1 Tratamento tópico

A aderência ao tratamento tópico é um desafio na psoríase. Sabe-se que os pacientes preferem aplicações únicas e medicações não utilizadas previamente. Além disso, a aderência reduz progressivamente com a duração do tratamento<sup>23</sup>.

Para controlar as formas leves ou com pouca extensão, as medicações tópicas, utilizadas isoladamente ou em diversas associações, geralmente são suficientes.

Os corticosteróides são os agentes tópicos mais utilizados no tratamento da psoríase. As diferentes potências dessas medicações devem ser direcionadas conforme a localização e o tipo de lesão.

O alcatrão (coaltar) é excelente opção terapêutica e de custo acessível, apesar da baixa aceitação cosmética, em especial das formas mais concentradas e eficazes.

A antralina ou ditranol é uma hidroxiantrona que reduz a replicação celular nas lesões de psoríase e pode ser indicada em concentrações que variam de 0,1% a 2%.

O calcipotriol é um análogo da vitamina D3 que reduz a proliferação, induz diferenciação celular dos queratinócitos e modifica a resposta imune local.

Inibidores da calcineurina, o pimecrolimo e o tacrolimo provocam menos efeitos colaterais que os corticosteróides e os derivados da vitamina A e, por isso, podem ser indicados para lesões localizadas na face, no pescoço, nas flexuras e nos genitais.

O tazaroteno é a medicação derivada da vitamina A utilizada na psoríase, em apresentação de 0,01% a 0,05%, tendo gel como veículo, porém indisponível no Brasil.

### 2.1.10.2 Fototerapia e Laser

O uso controlado da radiação ultravioleta (UV) é excelente opção no manejo da psoríase, por sua atividade antiproliferativa, antiinflamatória e imunossupressora. A fototerapia pode ser utilizada isoladamente ou combinada com as medicações tópicas e/ou sistêmicas utilizadas usualmente na terapêutica da doença. Todos os tipos de psoríase podem ser tratados com esse método<sup>24</sup>.

Os efeitos adversos mais comuns são queimadura e ressecamento da pele, frequentemente relacionados à superdosagem. As maiores contra-indicações para a fototerapia são fotossensibilidade e antecedentes de melanoma. Os pacientes devem estar cientes que pode haver um discreto aumento no fotoenvelhecimento da pele e no risco de câncer de pele.

As opções de fototerapia disponíveis para o tratamento da psoríase atualmente são psoraleno e UVA (PUVA), UVB de faixa de onda larga (290-320 nm) e de faixa estreita (311 nm).

O Excimer Laser (UVB 308 nm) é um aparelho que emite um feixe de luz monocromático e coerente. Por motivos técnicos, permite a aplicação apenas em placas individuais de psoríase, mas que, por outro lado, confere proteção à pele saudável ao redor das lesões. Pode ser uma alternativa no tratamento de lesões limitadas da psoríase.

### 2.1.10.3 Tratamento sistêmico tradicional

As drogas sistêmicas classicamente utilizadas para o tratamento da psoríase incluem o Metotrexato, a Acitretina e a Ciclosporina<sup>25,26</sup>. As combinações entre diferentes medicações sistêmicas podem favorecer o controle dos eventos adversos, visto que há redução nas doses de todas elas.

#### - **Metotrexato**

É um inibidor da enzima di-hidrofolatorredutase e antagonista do ácido fólico. Pode ser administrado por via oral, intramuscular ou venosa. A dose varia entre 0,2 e 0,4 mg/Kg/semana, até o máximo semanal de 25mg, devendo sempre ser associada ao ácido fólico. Avaliações freqüentes de sua toxicidade renal, hepática e hematológica são fundamentais, e o efeito adverso mais comum é a intolerância

gástrica. Empregado em casos moderados a graves de psoríase vulgar e em casos de psoríase artropática, eritrodérmica e pustulosa generalizada<sup>27</sup>.

#### **- Acitretina**

É uma droga derivada da vitamina A e representa um retinóide sintético de segunda geração, agindo sobre o crescimento e a diferenciação celular epidérmica. A medicação está disponível em cápsulas de 10 e 25mg. A dose preconizada é de 0,5 a 1,0 mg/Kg/dia. Os efeitos colaterais mais comuns incluem: queilite, xerose, prurido, epistaxe, conjuntivite, paroníquia, granulomas piogênicos periungueais, fotossensibilidade e alopecia. A teratogenicidade é o efeito adverso mais temido da droga e restringe o seu uso nas mulheres em idade fértil. Monitoramento dos lipídeos sanguíneos e da função e bioquímica hepática durante o tratamento é essencial. Está especialmente indicada na psoríase pustulosa generalizada, onde atua rapidamente, sendo, também, utilizada em casos de psoríase em placas generalizadas e na psoríase eritrodérmica<sup>28</sup>. Em casos resistentes, pode ser associada ao PUVA (re-PUVA). Não apresenta eficácia na artrite psoriásica.

#### **- Ciclosporina**

Imunomoduladora sistêmica que inibe os linfócitos T CD4 ativados, o que impede a liberação de IL-2. Sua dose varia entre 2 e 5 mg/Kg/dia. Os efeitos adversos incluem nefrotoxicidade, hipertensão arterial, náuseas, hiperplasia gengival, hipertricose e aumento do risco de neoplasias. Requer monitorização renal, hematológica e hepática a cada 2 a 4 semanas. Controles pressóricos devem ser realizados semanalmente. Devido a risco elevado de efeitos colaterais, os cursos de ciclosporina devem ser breves e intermitentes, durando, preferencialmente, de 3 a 4 meses. É uma das medicações mais eficientes para a psoríase eritrodérmica. Também é preconizada para o tratamento das formas rapidamente progressivas de psoríase em placas generalizada e para os casos de rebote após retirada de corticosteróides sistêmicos. Apresenta eficácia comprovada na psoríase pustulosa generalizada e na psoríase artropática<sup>27</sup>.

## 2.2 AGENTES IMUNOBIOLOGICOS NA PSORÍASE

### 2.2.1 Conceitos gerais

Os imunobiológicos são moléculas recombinantes desenvolvidas a partir de sequências genéticas de organismos vivos. A complexidade do processo de produção de tais moléculas inicia com a determinação do alvo específico da droga na cascata imunológica. Modernas técnicas de biologia molecular levam ao desenvolvimento de uma proteína que irá interagir especificamente com o alvo, ativando ou desativando-o<sup>29</sup>.

São medicações que apresentam alta eficácia na supressão de alguns mecanismos patológicos envolvidos no surgimento de várias doenças. Apresentam bom perfil de segurança, caracteristicamente com ausência de toxicidade em órgãos-alvo, como vantagem importante. Além disso, o baixo risco de interações medicamentosas representa outro expressivo diferencial no manuseio dessa nova classe de drogas<sup>30</sup>.

Por outro lado, a falta de conhecimento dos efeitos adversos com o uso prolongado, o alto custo e os exíguos estudos comparativos entre os diferentes agentes biológicos ainda limitam sua utilização em larga escala<sup>30</sup>.

Para serem considerados elegíveis para o tratamento biológico, doentes com psoríase devem apresentar: doença moderada a grave; risco elevado de toxicidade, intolerância e/ou contraindicação ou ausência de resposta aos tratamentos sistêmicos tradicionais. Os agentes imunobiológicos também estão indicados nos casos de pacientes com grave deterioração da qualidade de vida e/ou incapacidade física ou psicossocial<sup>31</sup>.

### 2.2.2 Classificação

As drogas utilizadas na terapia imunobiológica da psoríase podem ser divididas em dois grandes grupos: moduladores de citocinas e moduladores de células T<sup>32</sup>.

O grupo dos moduladores de citocinas é composto por duas classes de biológicos: anticorpos monoclonais e proteínas de fusão. Os anticorpos monoclonais

são proteínas derivadas de sequências genéticas humanas, que podem ou não ser incorporadas a sequências murinas nas suas regiões variáveis. Anticorpos quiméricos apresentam aproximadamente 30% de genes murinos na sua porção variável, anticorpos humanizados cerca de 10% de sequências murinas, e anticorpos humanos são totalmente derivados de genes de imunoglobulinas humanas. Os anticorpos humanizados, possuindo em sua estrutura maior proporção de sequências humanas, apresentam menor potencial de reações e/ou perda de eficácia devido à formação de autoanticorpos.

Sufixos são utilizados para identificar as classes dos biológicos. Todos os anticorpos monoclonais terminam em *-mab*. Já as proteínas de fusão terminam com o sufixo *-cept*. Os prefixos usados na nomenclatura das drogas são termos variáveis que não seguem regras específicas, sendo utilizados para individualizar os diferentes nomes dos agentes.

Anticorpos monoclonais inibidores do TNF- $\alpha$  incluem o infliximabe e o adalimumabe. Ligam-se tanto ao TNF- $\alpha$  solúvel quanto ao TNF- $\alpha$  transmembrânico, produzido por macrófagos, monócitos, linfócitos T, queratinócitos e células dendríticas. São altamente eficazes no controle da doença inflamatória intestinal, da espondilite anquilosante, artrite reumatóide, bem como no tratamento da psoríase e artrite psoriásica.

O ustekinumabe é um anticorpo monoclonal completamente humano que se liga com alta afinidade e especificidade à subunidade protéica p40 das interleucinas 12 e 23, citocinas relacionadas com a transformação das células T *naive* em células Th1 e Th17. Estudos preliminares com essa nova droga demonstraram eficácia e segurança no tratamento da psoríase. Novas pesquisas em andamento estão avaliando o seu uso na artrite psoriásica<sup>33,34</sup>.

As proteínas de fusão são constituídas de duas partes: a primeira composta por dois sítios que se ligam às proteínas-alvo, e a segunda contendo a porção Fc da imunoglobulina humana, que confere estabilidade à estrutura protéica. O etanercepte é o principal representante dessa classe de biológicos, combinando dois receptores de TNF tipo II com uma IgG1 humana. Não se liga ao TNF transmembrânico, ligando-se apenas ao TNF solúvel e, adicionalmente, ao TNF- $\beta$  (linfotóxina- $\alpha$ ). Atua na psoríase e na artrite psoriásica, bem como em outras doenças reumatológicas. Mostrou-se ineficaz no tratamento da doença inflamatória intestinal.

O segundo grande grupo de biológicos é composto pelos agentes moduladores dos linfócitos T, que interferem na interação entre os linfócitos T e as células apresentadoras de antígenos, inibindo a ativação e diferenciação dos linfócitos T ou, ainda, na sua migração para a pele. Esses agentes incluem o alefacepte e o efalizumabe. O último teve sua comercialização suspensa em fevereiro de 2009 por parte da Agência Europeia de Medicamentos devido a questões de segurança. O alefacepte foi o primeiro agente biológico aprovado pelo FDA para tratamento da psoríase em placas moderada a grave, em 2003; no entanto, não é comercializado na América do Sul<sup>33,35,36</sup>.

Dos agentes biológicos utilizados no tratamento da psoríase, apenas os agentes anti-TNF- $\alpha$  demonstraram eficácia para a artrite psoriásica até o momento.

Novos medicamentos imunobiológicos têm sido estudados e desenvolvidos, aumentando o leque de opções terapêuticas para o tratamento da psoríase.

### 2.2.3 Avaliação pré-tratamento

A decisão de usar um agente biológico para o tratamento de um paciente com psoríase envolve diversos fatores, como eficácia, posologia, tempo de resposta, intolerância a outros tratamentos sistêmicos, monitoração, segurança, eventos adversos, custo, aderência, gravidade do quadro e comorbidades relacionadas. Também se consideram como fatores relevantes a rapidez da resposta terapêutica e a melhoria na qualidade de vida<sup>37,38</sup>.

Entretanto, antes do início do uso dos imunobiológicos, deve-se realizar rastreamento das situações que podem interferir com algumas questões levantadas acima, tentando evitar a sua utilização nesses casos. Sabe-se que os imunobiológicos são facilitadores do aparecimento de infecções oportunistas e reativação de infecções latentes, como demonstrados em diversos estudos prévios, o que pode afetar significativamente a evolução do paciente tratado. Além disso, os biológicos podem alterar o curso de uma neoplasia oculta. Logo, uma investigação laboratorial adequada e averiguação apurada do histórico do paciente são cruciais para oferecer a segurança necessária à administração dessas medicações imunossupressoras<sup>39</sup>.

No exame clínico, deve-se investigar infecções ativas e neoplasias, visto que a vigência de tais condições é contraindicação para o uso destes agentes. Contato

prolongado com portador de tuberculose também deve ser investigado. A história neurológica é relevante, dada a rara instalação ou exacerbação de doenças desmielinizantes quando do uso dos anti-TNF, além de relatos de síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica associadas ao uso do efalizumabe. Insuficiência cardíaca congestiva também foi relatada em indivíduos utilizando os agentes anti-TNF, devendo-se procurar por sinais ou sintomas de sobrecarga cardiovascular<sup>39</sup>.

A investigação laboratorial deve incluir uma avaliação hematológica previamente ao início da terapêutica, com repetição a cada 3 a 6 meses, visto que anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia e anemia aplástica raramente são observadas com o uso dos anti-TNF.

Hepatotoxicidade foi relatada raramente com o uso dos imunobiológicos, sendo mais frequente com o uso do infliximabe. A maioria dos consensos recomenda a investigação da função hepática antes do início da terapêutica e a cada 2 a 6 meses. Reativação de hepatite B também foi documentada após início dos anti-TNF. Portanto, recomenda-se realizar sorologias rotineiramente<sup>39</sup>.

Relatos de alterações nas dosagens de fator anti-nuclear, anti-DNA dupla-hélice, anti-Sm, anti-RNP, entre outros, foram reportados na vigência de anti-TNF. Da mesma forma, já foram descritos casos de síndrome lúpus-símile, que melhoram com a descontinuação da droga. Entretanto, a averiguação desses anticorpos não é mandatória, segundo a maioria dos consensos<sup>38,39</sup>.

Diversos estudos evidenciaram uma elevação significativa na incidência de tuberculose nos pacientes que utilizam os agentes imunobiológicos. A maioria desses estudos avaliou pacientes que usavam os biológicos para outras indicações, com aumento importante dos casos de tuberculose nas formas extrapulmonar e disseminada, principalmente. Foi constatado que a tuberculose tornava-se ativa principalmente nos 90 dias iniciais de tratamento, sugerindo a reativação de uma infecção latente. Os dados mostraram a necessidade de estudar os fatores que podiam explicar essa reativação de uma tuberculose latente e a forma como a terapia anti-TNF interferia na imunologia da formação do granuloma tuberculoso. Observou-se que a interferência sobre a disponibilidade da citocina TNF- $\alpha$  compromete a proteção do hospedeiro à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*<sup>40,41</sup>.

Os estudos iniciais e as revisões de literatura mostraram a necessidade da adoção de medidas preventivas contra o desenvolvimento da tuberculose latente nesses pacientes. Isto motivou a busca por métodos mais fidedignos na identificação da doença. Testes de identificação de proteínas específicas do *M. tuberculosis* foram desenvolvidos e passaram a ser comparados com o teste tuberculínico, o qual sofre influencia de vários fatores. Apesar disso, em nosso meio, ainda é utilizado o teste tuberculínico, ou reação de Mantoux (ou derivado de proteína purificada - PPD), para rastreamento de tuberculose latente. Já o diagnóstico de infecção ativa baseia-se em achados do exame clínico e exames de imagem, associados à baciloscopia de escarro<sup>42,43</sup>.

Diante disso, a utilização dos agentes biológicos deve ser cautelosa, principalmente em áreas endêmicas de tuberculose. Porém, quando precisamente indicados, devem ter sua administração assegurada por métodos diagnósticos capazes de afastar tuberculose latente<sup>40</sup>. Adiante, abordaremos o que os principais guias de tratamento orientam no rastreamento antes do início da terapia com os biológicos e na manutenção do tratamento.

#### 2.2.4 Infliximabe

O infliximabe (IFX) é o protótipo dos antagonistas do TNF- $\alpha$ , sendo aprovado para o tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriásica, doença de Crohn, colite ulcerativa, espondilite anquilosante e psoríase em placas<sup>42</sup>.

O TNF- $\alpha$  tem um papel central na patogênese da psoríase. Apresenta propriedades que podem levar à ativação dos linfócitos T, pelo intermédio das células de Langerhans (CL). O TNF- $\alpha$  é capaz de estimular as CL a migrarem para os linfonodos e apresentar os antígenos às células T. Com isso, as células T adquirem a capacidade de expressar proteínas de membrana, como o antígeno linfocitário cutâneo (CLA), permitindo que elas cheguem à pele. O TNF- $\alpha$  também leva a redução da expressão das E-caderinas, o que facilita a migração das células de Langerhan aos linfonodos<sup>42,43</sup>.

Além disso, a indução da síntese de moléculas de adesão nas células endoteliais e nos queratinócitos pelo TNF- $\alpha$  resulta em um aumento na infiltração celular na pele. A migração de leucócitos para a pele também pode ser promovida pela indução de fator de crescimento endotelial (VEGF) pelo TNF- $\alpha$ . O VEGF

aumenta a proliferação de vasos sanguíneos na derme e pode ser o responsável pelo sinal de Auspitz na clínica. Associado a isso, ocorre um estímulo à proliferação dos queratinócitos pelo TNF- $\alpha$ .

O TNF- $\alpha$  é encontrado em altas concentrações no plasma de pacientes com psoríase, assim como nas lesões cutâneas. Também está aumentado no líquido e membranas sinoviais, estando envolvido no processo inflamatório articular da artrite psoriásica. Existe na circulação como um monômero inativo ou como um complexo ativo de três monômeros (trímero). Também pode estar ligado à célula que o produz (transmembrânico) ou ainda pode ser encontrado ligado ao receptor da célula-alvo<sup>43</sup>.

O IFX é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico, que atua como um inibidor específico do TNF- $\alpha$ . É ultraestruturalmente formado por uma sequência de anticorpo humano constante e uma de anticorpo murino variável. Duas superfícies ligantes de antígenos estão posicionadas nas faces das regiões variáveis do anticorpo. O IFX se liga às formas monomérica e trimérica do TNF- $\alpha$ . Cada molécula do IFX pode se ligar a duas moléculas do TNF- $\alpha$  circulante. Três moléculas do IFX podem se ligar a um trímero de TNF- $\alpha$ , bloqueando todos os sítios ligantes nos receptores dele. Logo, o IFX exerce o seu efeito através da neutralização do TNF- $\alpha$  circulante e da eliminação das células que expressam o TNF- $\alpha$  transmembrana pela via dependente do anticorpo ou pela via mediada pelo complemento<sup>42</sup>.

O IFX foi aprovado para o tratamento de psoríase em placas pelo FDA em 2006. É administrado por via parenteral por ser uma molécula muito grande. A dose recomendada para o tratamento da psoríase é de 5 mg/Kg nas semanas 0,2 e 6, e então a cada 8 semanas, por tempo indefinido. Se houver perda de eficácia durante o tratamento, a dose pode ser aumentada ou o tempo entre as infusões pode ser abreviado. A medicação deve ser infundida com soro fisiológico durante um período de, no mínimo, 2 horas. Deve-se descontinuar ou diminuir temporariamente a taxa de infusão se ocorrer reações durante a infusão<sup>44,45</sup>.

A resposta ao tratamento com o IFX costuma ser rápido, o que reforça o seu uso em casos graves. Foram publicados diversos relatos que demonstraram ótimos resultados da sua utilização em casos de psoríase eritrodérmica<sup>44</sup>.

A eficácia do IFX pode ser aumentada pela associação com o uso de baixas doses de metotrexato, como já visto nos pacientes com artrite reumatóide. Teoricamente, isso impede a formação de anticorpos antimurinos (anti-infliximabe), o

que poderia ser responsável pela perda de eficácia do IFX após 24 semanas de tratamento, como já foi evidenciado em vários estudos<sup>45</sup>.

Segundo a maioria dos consensos, está absolutamente contra-indicado em pacientes com infecção ativa (aguda ou crônica); pacientes com neoplasia diagnosticada, em tratamento ou não; pacientes com história pessoal ou familiar de doença desmielinizante do sistema nervoso central; pessoas submetidas à vacinação com vírus vivo recente; pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) grau III ou superior; gestantes ou mulheres com desejo de engravidar e portadores crônicos de hepatite B. Estuda-se o risco-benefício de sua utilização em pacientes com neoplasia tratada com critério de cura definido e pacientes com ICC grau I ou II<sup>46</sup>.

Algumas indicações *off-label* do IFX incluem: sarcoidose, granuloma anular, necrobiose lipóidica, hidradenite supurativa, dermatoses neutrofílicas, doenças bolhosas auto-ímmunes, algumas doenças do tecido conjuntivo, pitiríase rubra pilar, doença do enxerto versus hospedeiro, entre outras<sup>43</sup>.

Diversos estudos, entre eles ensaios clínicos randomizados e estudos abertos, avaliaram a eficácia e segurança do uso do IFX no tratamento da psoríase, com períodos variáveis de seguimento.

Smith *et al.* relataram a experiência do St. John's Institute of Dermatology<sup>47</sup>, em Londres, no tratamento de pacientes com psoríase grave e resistente à múltiplos tratamentos prévios. Todos os pacientes que receberam o IFX para o tratamento da psoríase durante 3 anos foram avaliados para esse estudo aberto, prospectivo, com um total de 22 pacientes avaliados. Todos haviam recebido no mínimo duas terapias sistêmicas para psoríase no passado, e 16 estavam com uma ou mais terapias concomitantes para psoríase quando iniciaram o IFX. Na semana 10 do tratamento, 95% dos pacientes atingiram PASI 50 e 77% deles chegaram ao PASI 75. A eficácia foi sustentada por longos períodos, com oito de dez pacientes com tratamentos de 11 meses ou mais mantendo no mínimo o PASI 50. Apenas um paciente teve o tratamento interrompido por falta de eficácia, dois evoluíram com infecções sistêmicas graves, incluindo tuberculose extra-pulmonar (abcesso esplênico) e celulite, e seis pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos, incluindo reações infusionais, trombocitopenia grave, hepatite e malignidade. Dados provenientes desse estudo sugerem que o tratamento com IFX é rapidamente efetivo para o controle da psoríase grave e recalcitrante na maioria dos pacientes,

entretanto aproximadamente 25% dos pacientes tiveram que suspender o tratamento pela ocorrência de efeitos colaterais sérios.

Kalb *et al.* relataram a experiência clínica da State University of New York com o uso do Infliximabe para o tratamento da psoríase<sup>48</sup>. Esse estudo retrospectivo, publicado em 2005, avaliou 52 pacientes tratados com IFX para psoríase grave, com seguimento mínimo de 4 meses e máximo de 33 meses, sendo que os pacientes receberam uma média total de 12 infusões. 88% dos pacientes apresentaram clareamento total ou quase total na 14ª semana de tratamento, baseado na avaliação global do médico assistente (Physician's Global Assessment – PGA) realizada por um único clínico. 23% dos pacientes requereram um aumento na dose do IFX para manter o controle da sua doença. 42 pacientes receberam o metotrexato associado ao IFX em algum momento do estudo. Nove pacientes apresentaram reações infusionais durante o tratamento. Treze pacientes experimentaram infecções não-opportunistas, mas somente um caso necessitou de interrupção temporária do tratamento. Trinta e nove dos 52 pacientes continuaram recebendo o tratamento por uma duração média de 25 meses, com um excelente controle da doença.

Cinquenta e três pacientes (40 homens e 13 mulheres) com psoríase refratária a diversas terapias prévias foram tratados com IFX na clínica dermatológica da Universidade de Santo Amaro/SP<sup>49</sup>, com duração média de acompanhamento de 171 semanas (3,1 anos). A idade média dos pacientes era de 49,2 anos e a prevalência de comorbidades nesses pacientes foi de 57,4%, sendo HAS e obesidade as doenças concomitantes mais observadas. Seis dos 53 pacientes foram tratados durante a fase de indução apenas, atingindo clareamento quase total das lesões (PASI 90-100), o que persistia na reavaliação após 6 meses do início do tratamento. 47 pacientes permaneceram sob observação, recebendo a droga por, pelo menos, 15 meses. Desses, 55,3% (n=26) experimentaram algum tipo de evento adverso. Efeitos colaterais agudos (apenas alterações clínicas agudas) foram evidenciados em 34% dos pacientes, enquanto 36,1% evoluíram com um tipo de efeito adverso tardio (alterações clínico-laboratoriais). Quanto à resposta clínica, 21,2% dos pacientes atingiram PASI 100 e 25,5% apresentaram melhora de 90% segundo o PASI (PASI 90), com rápida resposta geralmente. Apesar da eficácia inicial da droga, uma redução na resposta foi observada em 44% dos pacientes, entre a quarta e oitava doses da fase de manutenção, com uma redução no PASI em relação à fase de indução. Entretanto, os pacientes mantiveram uma resposta

satisfatória, segundo os critérios do estudo (PASI 50). Por outro lado, 8 pacientes (17%) pararam de responder ao tratamento entre a quinta e oitava doses da fase de manutenção, sendo reavaliados para uso de outro agente imunobiológico. A melhor resposta foi demonstrada em 15 pacientes (31,9%) que mantiveram a resposta satisfatória atingida na fase de indução por pelo menos 80 semanas de tratamento. Os autores sugeriram que, possivelmente, fatores ambientais e genéticos estejam envolvidos na eficácia do tratamento.

Feldman avaliou o efeito da terapia de indução com o IFX na qualidade de vida de pacientes com psoríase grave<sup>50</sup>. O tratamento durante a fase de indução com o IFX resultou em melhora significativa nos índices de qualidade de vida dos pacientes na semana 10. A taxa média de melhora no DLQI na semana 10 foi de 84% para pacientes que receberam infusões da droga com dose de 3mg/Kg e de 91% para os que foram submetidos a infusões de 5mg/Kg, comparados com 0% de melhora evidenciada no grupo placebo.

Haitz e Kalb conduziram estudo retrospectivo que avaliou 19 pacientes tratados com IFX que haviam sido tratados previamente com ETN<sup>51</sup>. Catorze pacientes (74%) apresentaram perda da resposta após uma melhora inicial com o uso do Etanercepte, três tiveram que descontinuar o tratamento devido a problemas com seguro de saúde e dois não apresentaram melhora com o uso da medicação. Depois do início do IFX, 17 dos 19 pacientes (89%) demonstraram melhora inicial substancial após 12 a 14 semanas de tratamento, baseado na avaliação global do médico assistente (PGA) e na superfície corporal total acometida (*Body Surface Area* – BSA), realizados por um único clínico. Dez pacientes (53%) necessitaram de redução no intervalo entre as infusões do IFX para manter a resposta clínica. Logo, o IFX se mostrou eficaz para pacientes com psoríase previamente tratados com ETN, entretanto a maioria dos pacientes necessitou de infusões a cada 6 semanas para a manutenção de uma resposta continuada. Além disso, o IFX foi associado com um possível aumento na ocorrência de eventos adversos.

Alguns estudos compararam a utilização dos agentes imunobiológicos de forma intermitente e contínua (quando necessário) durante a fase de manutenção. O maior estudo que avaliou essas características de tratamento com o IFX demonstrou que a terapia contínua levou a uma melhor resposta e mantida na semana 50<sup>52</sup>.

Apesar da eficiência do IFX no controle da psoríase, a ocorrência usual de reações infusionais (3 a 22% dos pacientes tratados com a droga) permanece um

fator problemático na manutenção do tratamento. Essas intercorrências, que estão relacionadas com a imunogenicidade do IFX, não são reações de autossensibilidade do tipo 1 e podem ser tratadas e prevenidas com a utilização de protocolos específicos, tornando possível a re-exposição do paciente à droga. A formação de anticorpos anti-murinos pode ser minimizada com a realização de uma fase de indução no início do tratamento, seguida por um regime de manutenção com a administração da droga em intervalos regulares e o uso concomitante de imunossupressores, como o metotrexato, ou ao reduzir o intervalo entre as infusões. A administração da droga deve ser realizada lentamente (3 horas). Um estudo espanhol publicou um consenso para o controle das reações infusionais imediatas, baseado na experiência de aproximadamente 600 infusões dos autores. Indicam-se a utilização de analgésicos, anti-histamínicos, corticosteróides e até adrenalina para controlar as manifestações clínicas, dependendo da gravidade da reação. O tratamento deve ser descontinuado na ocorrência de quadros graves<sup>53</sup>.

Visto que o Infliximabe está frequentemente associado com indução do aparecimento de anticorpos anti-nucleares e anticorpos anti-DNA dupla-hélice em pacientes portadores de Doença de Chron e Artrite Reumatóide, Poulalhon *et al.* investigaram a ocorrência de sinais clínicos e biológicos de auto-imunidade induzida pelo IFX no contexto da psoríase<sup>54</sup>. Foram estudados 28 pacientes com psoríase grave e recalcitrante em tratamento com IFX. A prevalência de FAN positivo se elevou de 12% no *baseline* (antes do início do tratamento) para 72% na semana 22 de tratamento com o IFX. Também foi observado um aumento na ocorrência de anticorpo anti-DNA dupla-hélice IgM, de 0% no *baseline*, para 68% na semana 22, enquanto não houve alteração significativa para o isotipo IgG do anticorpo. Nas avaliações clínicas do estudo, três pacientes desenvolveram poliartrite não-erosiva, sem outros critérios para lúpus sistêmico.

Autores brasileiros relataram um caso de tuberculose esplênica durante o tratamento com o IFX, um mês após a terceira dose da droga. O paciente acometido tinha teste tuberculínico anérgico (zero) e raio-X de tórax normal antes do início do tratamento<sup>41</sup>.

No que diz respeito ao uso na artrite psoriásica, um grupo brasileiro publicou relato de paciente feminina de 20 anos de idade, com artrite psoriásica grave com dois anos de evolução, refratária a múltiplas terapias sistêmicas prévias. Após 12 meses de abandono terapêutico, com piora significativa do quadro cutâneo-articular,

houve excelente resposta clínica após a introdução do IFX para o controle da doença, com controle rápido e mantido da artrite<sup>55</sup>.

### 2.2.5 Etanercepte

O etanercepte (ETN) é uma proteína de fusão solúvel que exerce o seu efeito terapêutico através da inibição da interação do TNF- $\alpha$  com os receptores da superfície das células-alvo, levando à redução da atividade inflamatória. É uma medicação que, além da psoríase em placas, também é aprovada pelo FDA para o tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriásica, artrite idiopática juvenil e espondilite anquilosante<sup>56,57</sup>.

É uma importante opção terapêutica para o tratamento da psoríase vulgar moderada a grave. Estudos demonstraram alta eficácia, associado a uma baixa taxa de efeitos adversos e segurança no uso a longo-prazo quando comparado a tratamentos sistêmicos tradicionais da psoríase, como metotrexato, ciclosporina e PUVA.

Consiste em uma proteína de fusão humana dimérica com peso molecular de 150 kDa, formada por dois domínios extra-celulares com receptores do TNF ligadas a porção Fc da IgG1 humana por três pontes dissulfídicas. Mimetiza a atividade dos receptores do TNF de ocorrência natural e atua como um inibidor competitivo do TNF, prevenindo a ativação da cascata inflamatória. Adicionalmente, a natureza dimérica do ETN permite a ligação do TNF- $\alpha$  com uma afinidade 50 a 1000 vezes maior que os receptores naturais.

Também apresenta uma fraca interação com o TNF- $\beta$ , também chamado de linfotóxina, o qual é responsável por estimular a imunorreatividade das células B, células T e células NK. Acredita-se que apresenta eficácia ao reduzir os sintomas na psoríase.

Apresenta a menor meia-vida entre os inibidores do TNF (4,3 dias), com a vantagem potencial de eliminação mais rápida da droga na ocorrência de um evento adverso sério, como um episódio infeccioso.

A dose recomendada para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave na fase de indução (início do tratamento) é de 50mg duas vezes por semana por 3 meses, seguido por uma dose de manutenção de 50mg por semana por tempo indefinido. Um estudo com um grande número de pacientes comparou os resultados

do tratamento intermitente e contínuo com ETN. Assim como com o IFX, a eficácia do tratamento foi maior no grupo que utilizou a medicação continuamente, associada à segurança similar do tratamento<sup>58</sup>. O ETN pode ser usado como monoterapia ou em combinação com agentes sistêmicos tradicionais (metotrexato ou acitretina) ou com a fototerapia. Um grupo europeu demonstrou, através de um estudo-piloto com pacientes que apresentaram falha na resposta ao tratamento com monoterapia, que a adição do etanercepte ao metotrexato, com manutenção da dose do metotrexato, apresentou maior eficácia no controle da doença após 24 semanas, em comparação com grupo de pacientes em que o metotrexato foi sendo retirado lentamente, até ser descontinuado após o início do ETN<sup>59</sup>.

O ETN demora mais para exercer o seu efeito terapêutico em comparação aos outros agentes anti-TNF. Apesar disso, estudos mostraram melhora da sua eficácia com o tempo prolongado de uso, ao contrário do IFX<sup>58</sup>.

As reações mais freqüentes à administração do ETN ocorrem no local de administração da aplicação, tais como eritema, edema, prurido e/ou dor. Geralmente são reações transitórias, requerendo apenas cuidados locais e mudança no local da aplicação.

O segundo efeito colateral mais comum é o aumento no risco de infecções, particularmente do trato respiratório superior. Os pacientes também podem apresentar suscetibilidade aumentada a infecções por patógenos intracelulares, como o *M. tuberculosis* e *Listeria*. Por outro lado, O ETN parece interferir menos na resposta de defesa contra organismos intracelulares com formação de granuloma em comparação ao adalimumabe e o infliximabe, que, por se ligarem ao TNF- $\alpha$  transmembrânico, podem levar à lise celular de macrófagos e monócitos mediada por complemento<sup>57</sup>.

Um estudo que utilizou dados de diversas pesquisas prévias avaliou de forma detalhada a segurança durante o tratamento com ETN como monoterapia. 1347 pacientes foram tratados em ensaios clínicos randomizados e as informações sobre a segurança durante 12 semanas de tratamento foram incluídas no estudo. Este evidenciou um bom perfil de segurança no tratamento inicial com a droga, com taxas similares entre os grupos estudados e os grupos-controle (placebo) para eventos adversos, sérios ou não, e infecções, sérias ou não<sup>60</sup>.

Relatos prévios do uso dos agentes anti-TNF (principalmente ETN e IFX) para o tratamento de artrite reumatóide, artrite reumatóide juvenil e artrite psoriásica

sugeriram um risco aumentado de aparecimento ou exacerbação de doenças desmielinizantes durante o tratamento. Alguns relatos de casos foram publicados incluindo a ocorrência desse evento temido em pacientes com psoríase tratados com esse grupo de drogas, denotando a necessidade de uma vigilância freqüente pelos dermatologistas das manifestações neurológicas nos pacientes tratados<sup>61</sup>.

As contra-indicações para o uso do ETN são as mesmas do IFX, que servem para todo grupo dos agentes anti-TNF- $\alpha$ .

O estudo prospectivo que avaliou por tempo mais prolongado a segurança e eficácia do tratamento da psoríase com etanercepte em uma população adulta foi publicado por um grupo canadense. Os autores incluíram 506 pacientes provenientes de ensaios clínicos e que persistiram em acompanhamento por até 4 anos. De todos os pacientes avaliados, 75,9% mantiveram uma boa resposta clínica, o que foi evidenciado através do DLQI (queda de  $\geq 5$  pontos) e PGA (clareamento completo ou quase completo das lesões), realizados pelos pesquisadores. As taxas de eventos adversos e eventos sérios foram de 243.5 e 7.8 eventos por 100 pacientes/ano, respectivamente. Os casos de infecções e infecções sérias atingiram 96.9 e 0.9 por 100 pacientes/ano, respectivamente<sup>62</sup>.

Um estudo retrospectivo avaliou 36 pacientes com psoríase que receberam o ETN num período de 2 anos. Foi demonstrado que houve uma eficácia maior com 6 meses de uso (com 75% dos pacientes atingindo PASI 75) em comparação a 3 meses de uso da medicação apenas (quando somente 44% dos pacientes haviam atingido PASI 75). Nenhum evento adverso muito significativo, levando a descontinuação do tratamento, foi evidenciado. Ao final do período de acompanhamento, 11 pacientes mantinham o uso da droga, com eficácia mantida<sup>63</sup>.

Outro estudo retrospectivo analisou os dados de 43 pacientes que utilizaram o ETN para o tratamento da psoríase por mais de 24 semanas. O tempo médio de tratamento com a medicação foi de 57 semanas. Em geral, o escore do PASI caiu de um valor médio inicial de 22.5 para 4.3 ao final do estudo. Além disso, com o tratamento contínuo, a maioria dos pacientes manteve uma queda do PASI de 50% e até de 75%. Alguns pacientes que não obtiveram eficácia significativa com o tratamento nas primeiras 24 semanas, passaram a responder melhor com o uso prolongado da droga. Esses resultados foram evidenciados concomitantemente com uma baixa ocorrência de efeitos adversos (reportados em 13 pacientes [30,2%]), os quais foram geralmente leves<sup>64</sup>.

A experiência de dois anos com o ETN para o tratamento da psoríase recalcitrante foi publicada por um grupo irlandês. Uma redução do PASI de pelo menos 75% foi alcançada em 44% dos pacientes na semana 24 e 66% na semana 48. Na semana 24, 44% dos pacientes apresentaram um escore excelente do PGA, e na semana 48, 58% dos pacientes apresentaram esse escore. Um paciente desenvolveu tuberculose extra-pulmonar durante o tratamento, mesmo com PPD e raio-X de tórax normais antes do início<sup>65</sup>.

Estudo randomizado duplo-cego, com duração de 48 semanas, avaliou 211 pacientes na faixa etária dos 4 aos 17 anos com psoríase vulgar moderada a grave<sup>66</sup>. No grupo estudado, os pacientes foram tratados com ETN 0,8mg/Kg SC, uma vez por semana(até o máximo de 50mg por dose). No grupo-controle, os pacientes foram tratados com placebo. Ambos os grupos foram conduzidos dessa maneira por 12 semanas. Após esta fase inicial, os dois grupos foram tratados com ETN 0,8mg/Kg por semana, *open-label*, por 24 semanas. Na 36ª semana, os pacientes foram randomizados novamente para placebo ou ETN, visando investigar, também, os efeitos da retirada brusca da droga. Na semana 12, 57% dos pacientes recebendo ETN atingiram PASI 75, em comparação com apenas 11% dos que receberam placebo. Na semana 36, após 24 semanas de uso de ETN *open-label*, as taxas de PASI 75 foram de 68% e 65% para os pacientes inicialmente incluídos no grupo que recebeu ETN e para os pacientes que receberam placebo no início, respectivamente. Entre as semanas 36 e 48 do estudo, 29 dos 69 pacientes incluídos no grupo placebo na segunda randomização apresentaram queda da resposta. Esse estudo demonstrou eficácia do ETN no tratamento de crianças e adolescentes, com um bom perfil de segurança da droga nesse grupo. Um outro estudo de extensão *open-label* desse ensaio clínico, avaliou o uso do ETN nesse mesmo grupo de pacientes a longo-prazo. O tratamento foi bem tolerado em geral e apresentou altas taxas de resposta clínica sustentada após 96 semanas de tratamento<sup>67</sup>. Foi demonstrado que o ETN tem um impacto similar na melhora da qualidade de vida e das manifestações cutâneas em pacientes jovens e idosos<sup>68</sup>.

Bravo Vergel *et al.*<sup>58</sup> realizaram estudo avaliando o custo-benefício no tratamento da artrite psorásica com ETN e IFX pela perspectiva do serviço nacional de saúde do Reino Unido (UK-NHS). Os resultados publicados evidenciaram que apenas o ETN atingiu o alvo de custo-benefício do UK-NHS. Esses achados são explicados principalmente pelo fato de que o IFX tinha maior custo de aquisição no

Reino Unido na época do estudo, assim como maiores encargos no momento de administração da droga, ao mesmo tempo em que não apresentava uma eficácia substancialmente superior quando comparado ao ETN, segundo os dados do estudo<sup>69</sup>.

#### 2.2.6. Adalimumabe

O Adalimumabe (ADA) é um anticorpo monoclonal recombinante do isotipo IgG1 totalmente humano que se liga com alta afinidade e especificidade ao TNF- $\alpha$ , tanto na sua forma solúvel quanto transmembrânica. É formado por 1330 aminoácidos e tem um peso molecular de aproximadamente 148 kDa. Após administração, a droga atinge o seu pico de concentração em cinco dias e meio, com uma meia-vida de aproximadamente 14 dias<sup>70</sup>.

O ADA é indicado para o tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriásica, psoríase em placas, espondilite anquilosante, artrite reumatóide juvenil e doença de Crohn.

Para psoríase, é liberado para pacientes acima de 18 anos de idade. Os pacientes candidatos a receber o tratamento são aqueles com psoríase grave nos quais tratamentos sistêmicos tradicionais não obtiveram sucesso ou não podem ser utilizados<sup>71</sup>.

É aplicado por via subcutânea e a dose recomendada para psoríase é de 80mg na semana 0 e 40mg em semanas alternadas. Os pacientes devem ser reavaliados em três ou quatro meses quanto à resposta terapêutica.

Antes do início do tratamento, devem-se investigar sinais de comorbidades, como malignidades, insuficiência cardíaca, sintomas neurológicos. As contra-indicações ao uso do ADA são as mesmas dos outros agentes anti-TNF.

Os eventos adversos mais usualmente relatados são reações no local de injeção. Aumento no risco de infecções, alterações hematológicas, síndromes lúpus-símile e exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva já foram reportados com frequências variáveis. Foi relatado caso de paciente que foi submetido a duas doses de ADA para o tratamento de artrite seronegativa e evoluiu com aparecimento de lesões de pele, as quais foram investigadas e identificadas como reação reversa (reação hansênica do tipo 1)<sup>72</sup>.

Vários estudos tentaram avaliar a eficácia e segurança do ADA no tratamento

da psoríase e artrite psoriásica. Menter *et al.* conduziram um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, em 67 centros dos Estados Unidos e 14 centros no Canadá, consistindo de 3 períodos de tratamento da psoríase com o ADA em um grande número de pacientes. Nesse ensaio fase III, dois terços dos pacientes receberam o ADA nas primeiras 15 semanas, com 71% dos casos atingindo PASI 75, em comparação a 7% do grupo-placebo. A maioria dos pacientes que atingiu melhora clínica significativa na semana 16 apresentou resposta sustentada na semana 33, com uso *open-label* do ADA. Os pacientes que mantiveram a resposta (PASI 75) na semana 33 foram re-randomizados para 2 grupos (placebo e ADA), com perda da resposta adequada significativamente maior no grupo que passou a receber placebo na semana 52 em relação aos que receberam o ADA (28% vs. 5%), sugerindo que tratamento contínuo com o ADA pode ser requerido para manter a eficácia ao longo do tempo. Poucos pacientes desenvolveram anticorpos anti-adalimumabe durante o tratamento, com redução da eficácia, mas a contribuição geral desse fato foi mínima<sup>73</sup>. Em um ensaio comparativo fase III (ADA vs. metotrexato vs placebo), o ADA foi mais eficaz que os outros tratamentos<sup>74</sup>.

Outra publicação, utilizando os dados desse último estudo, comparou o perfil de segurança e o risco-benefício entre os tratamentos. Demonstrou que o ADA teve um perfil de risco-benefício superior, com quatro vezes mais dias livres de efeitos adversos em comparação ao metotrexato e ao placebo, apesar do curto período de acompanhamento (16 semanas). Ambos os estudos ajudaram a consolidar o ADA como uma opção terapêutica racional para o tratamento da psoríase em placas crônica<sup>75</sup>.

O estudo REVEAL demonstrou a eficácia e segurança do ADA por 52 semanas<sup>76</sup>. Desse estudo, derivou outro que analisou os mesmos aspectos no tratamento contínuo com ADA por mais de 3 anos. Resposta satisfatória a longo-termo foi mais freqüente em pacientes que atingiram PASI 75 sustentado nas primeiras 33 semanas de tratamento, principalmente os que chegaram a clareamento completo ou quase completo das lesões e persistiram com quadro bem controlado nesse primeiro período de acompanhamento. As taxas de eventos adversos se mantiveram estáveis no tratamento prolongado e o risco-benefício do tratamento com o ADA permaneceu favorável durante mais de 3 anos de tratamento contínuo.

Outra publicação utilizou dados do estudo REVEAL para avaliar a eficácia e segurança do ADA entre subgrupos de pacientes com psoríase moderada a grave<sup>77</sup>. Evidenciou resposta moderadamente reduzida nos subgrupos com maior peso e índice de massa corporal. Não houve diferenças significativas quanto à ocorrência de eventos adversos.

A eficácia e segurança da utilização do ADA em pacientes que apresentaram falha terapêutica com outros agentes imunobiológicos para o tratamento da psoríase, artropática ou não, foi avaliada por um grupo italiano<sup>78</sup>. Trinta pacientes foram incluídos no estudo. Destes, 11 não apresentavam artrite e haviam sido tratados com três biológicos previamente (IFX, ETN, EFA) e 19 apresentavam manifestações articulares e já tinham sido tratados com dois agentes (IFX, ETN). Os pacientes também tinham apresentado insucesso com os agentes sistêmicos tradicionais antes de usar os biológicos. Havia interrompido o uso dos imunobiológicos anteriores por ausência de resposta satisfatória ou eventos adversos, após avaliações de 12 semanas de tratamento para o ETN e o EFA, e após 22 semanas de tratamento para o IFX. A dose utilizada do ADA não é a recomendada pelo FDA (os autores usaram 40mg/semana na manutenção), mas, apesar disso, manteve um bom perfil de segurança. Uma melhora substancial do PASI foi observada na maioria dos pacientes (87% atingiram PASI 75 na semana 12). Nos pacientes com artrite, houve significativa redução nas dores articulares e perdas funcionais. Por último, os questionários de qualidade de vida dos pacientes apresentaram escores muito reduzidos em relação aos valores antes do início do ADA.

Um estudo publicado recentemente deu continuidade a outro estudo prévio, com 24 semanas de duração, e avaliou a eficácia e tolerabilidade do uso do adalimumabe no tratamento da artrite psoriásica por um período mais prolongado (2 anos)<sup>79</sup>. Comparado a resposta do primeiro estudo, um ensaio clínico randomizado que demonstrou melhora significativa na doença articular e nas alterações radiográficas em relação ao placebo, o estudo de extensão com utilização open-label do ADA evidenciou manutenção da boa resposta articular e também das lesões de pele durante o tratamento a longo-prazo. A droga foi bem tolerada e persistiu com bom perfil de segurança durante o segundo estudo, sendo consistente com o primeiro.

Os efeitos do ADA em trabalhadores que apresentavam queda de

produtividade pela psoríase foram examinados utilizando dados do estudo REVEAL, um ensaio clínico randomizado duplo-cego<sup>80</sup>. A análise mostrou melhora proeminente na produtividade da população estudada, associado com redução na gravidade da doença, mas com a limitação de ter estudado pacientes selecionados para um ensaio clínico.

Dados de um estudo aberto apontaram que o ADA deve ser considerado como alternativa em pacientes que não apresentaram uma resposta adequada com o ETN ou que perderam parte da resposta após a redução da dose do ETN na 12ª semana<sup>81</sup>. A eficácia do ADA ainda foi maior com o prolongamento do tratamento (24ª semana > 12ª semana), sugerindo que, quando o ADA é usado em substituição ao ETN, deve-se aguardar até a 24ª semana de tratamento para reavaliar a resposta. Outro estudo tentou determinar a eficácia e segurança para a troca de tratamento pelo ADA em pacientes que apresentaram resposta pobre com alguns tratamentos prévios. Pacientes que não apresentaram resultados satisfatórios com ETN, metotrexato ou com fototerapia com UVB de banda estreita demonstraram probabilidade de aproximadamente 50% de atingir uma resposta clínica relevante ao ADA. Transição imediata para o ADA, sem titulação da dose dos tratamentos prévio citados, ou associação temporária com os mesmos, evidenciou risco mínimo de ocorrência de exacerbação do quadro<sup>82</sup>.

### 2.2.7 Ustequinumabe

As interleucinas 12 e 23 têm um papel importante na fisiopatologia da psoríase. Essas citocinas estão relacionadas com a transformação das células T nativas em células Th1 e Th17. A subunidade p40 dessas citocinas encontra-se com expressão aumentada nas placas de psoríase e estudos pré-clínicos implicam as citocinas que contêm o p40 na patogênese da psoríase. Muitas terapias atuais utilizadas no tratamento da psoríase modulam os níveis da IL-12 e da IL-23. Estudos prévios já haviam demonstrado que o ETN tem efeitos secundários de inibição das células T auxiliares do tipo 17 (Th17)<sup>83</sup>. Foi evidenciado que o ETN reduzia precocemente a produção de substâncias inflamatórias reguladoras (IL-23) pelas células dendríticas, que direcionavam para a proliferação dos linfócitos Th17, assim como os produtos das células Th17 e moléculas efetoras. Os produtos celulares da linhagem de linfócitos T tipo Th1 eram inibidos e reduzidos tardiamente no controle

da doença. Tais estudos começaram a sugerir a participação da linhagem Th17, associada às células Th1 na patogênese da psoríase, principalmente ao direcionar a ativação epidérmica nas placas psoriásicas iniciais.

O ustequinumabe é um anticorpo monoclonal completamente humano que se liga à subunidade p40 das interleucinas 12 e 23 com alta afinidade e especificidade, inibindo a interação delas com o receptor de superfície celular IL12R $\beta$ 1. A meia-vida da medicação é de 20 a 24 dias. Um grande diferencial dessa droga é sua comodidade posológica, com intervalos de aplicações de 12 semanas<sup>84</sup>.

Em setembro de 2009 foi aprovado pelo FDA para o tratamento da psoríase moderada a grave. No Brasil foi aprovado pela ANVISA em dezembro de 2009. Está em avaliação para o tratamento da artrite psoriásica, doença de Crohn e esclerose múltipla. Os trabalhos atuais têm demonstrado alta eficácia e perfil de segurança confiável do ustequinumabe no tratamento da psoríase<sup>85</sup>.

É administrado por injeção subcutânea de 45 mg nas semanas 0,4 e, então, de 12 em 12 semanas. Em pacientes com mais de 100kg, a dose de 90mg pode ser usada. Para os que respondem inadequadamente à posologia a cada 12 semanas, pode-se considerar a possibilidade de administração a cada 8 semanas. A interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até a 28ª semana<sup>85</sup>.

Infecções do trato respiratório superior, cefaléia e artralguas foram os efeitos adversos mais freqüentes nos ensaios clínicos com essa medicação. Em todos os estudos, as taxas de infecções sérias, os eventos cardiovasculares, as reações nos locais de injeções e as malignidades foram baixas, e a droga foi bem tolerada pelos pacientes. Por outro lado, os efeitos colaterais a longo prazo são desconhecidos.

É contra-indicado em gestantes, pessoas com menos de 18 anos e pacientes submetidos à vacinação com vírus vivos recente.

O estudo PHOENIX 1 avaliou a eficácia e segurança do ustekinumabe em pacientes com psoríase por um período considerável (76 semanas)<sup>86</sup>. Este ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, analisou os dados de 766 pacientes com psoríase moderada a grave, que foram randomizados para receber o ustekinumabe 45mg ou 90mg nas semanas 0 e 4, e, depois, a cada 12 semanas; ou o placebo nas semanas 0 e 4, seguido por ustekinumabe a partir da 12ª semana. Não houve diferença significativa de eficácia entre os grupos que receberam o ustekinumabe nos dois regimes de doses, mas ambos foram muito efetivos em

comparação ao placebo (67,1% dos pacientes que utilizaram 45mg; 66,4% dos que usaram 90mg e 3,1% dos que receberam placebo atingiram o PASI 75 na semana 12). O uso prolongado da droga nos pacientes do estudo também demonstrou que os que permaneceram com o uso da droga a cada 12 semanas mantiveram a eficácia do tratamento por pelo menos um ano. A tolerabilidade e o perfil de segurança da medicação foram similares ao placebo no início e, depois disso, para os pacientes que iniciaram a droga a partir da semana 12 e, também, para os que suspenderam a droga a partir da semana 40 e voltaram a utilizar placebo.

O estudo PHOENIX 2 demonstrou que alguns pacientes que evoluíram com controle parcial da doença (PASI >50, mas <75), nas primeiras 28 semanas de tratamento com o ustekinumabe, se beneficiaram com uma escalada da dose para 90mg e redução do intervalo entre as infusões para 8 semanas, sem queda visível da segurança do tratamento durante o período de avaliação<sup>87</sup>.

Griffiths *et al.* compararam o Ustekinumabe com o Etanercepte no tratamento da psoríase moderada a grave<sup>88</sup>. O estudo demonstrou que o Ustekinumabe teve eficácia superior no grupo de pacientes estudado, de acordo com o escore do PASI e a avaliação global do clínico (PGA), durante um período de 12 semanas. A segurança dos dois agentes imunobiológicos, incluindo a incidência e os tipos de eventos adversos e as anormalidades laboratoriais evidenciadas durante o tratamento com cada um deles, aparentou ser similar no tratamento de curto prazo. A segunda fase do estudo avaliou pacientes dos grupos que utilizaram as duas medicações e não atingiram o *end-point* previsto (PASI 75), incluindo-os em grupos de retratamento somente com o Ustekinumabe em dois regimes de dose (45mg e 90mg). Durante 64 semanas (total do estudo), a taxa de infecções sérias foi maior nos pacientes que utilizaram a dose de 90mg, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

#### 2.2.8 Outros imunobiológicos utilizados na psoríase

O efalizumabe é um anticorpo humanizado muito seletivo que bloqueia a função da célula T<sup>89</sup>. É direcionado contra o CD11a, um componente do LFA-1 (antígeno associado a função linfocitária). O LFA é tem um papel essencial na ativação das células T, adesão e migração. É administrado por injeções endovenosas na dose de 0,7 – 1,0 mg/Kg/semana. Se uma melhora significativa não

for vista com 12 semanas de uso, a droga deve ser interrompida, mas isso leva a um risco de exacerbação grave da doença por efeito rebote, que ocorre frequentemente com o uso dessa medicação. O Efalizumabe leva à predisposição à infecções e causa sintomas *flu-like* durante as injeções iniciais. Essa medicação foi retirada do mercado americano e europeu devido a casos comprovados de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva associada à sua utilização.

O alefacepte foi o primeiro agente biológico aprovado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave<sup>5</sup>. Consiste em uma proteína de fusão dimérica que contem a região ligante do LFA-3 (CD-2) combinada à porção Fc da IgG humana, interferindo na ativação das células T. A dose utilizada é de 7,5mg EV ou 15mg IM por semana. Efeitos adversos incluem reações no local de infusão, angioedema, linfopenia e uma predisposição a infecções e malignidades. Devido ao risco de linfopenia, com supressão dos linfócitos T CD4 circulante, recomenda-se a contagem das células T CD4 durante o tratamento com essa medicação.

O desenvolvimento de vários medicamentos imunobiológicos criados por bioengenharia para o tratamento da psoríase continua. Novos agentes que inibem as interleucinas 12 e 23, assim como novos antagonistas do TNF- $\alpha$  encontram-se em fase avançada de estudo para o tratamento dessa doença enigmática.

#### 2.2.9 Orientações dos principais guias de tratamento sobre o uso dos anti-TNF

As recomendações para o uso dos agentes anti-TNF (IFX, ETN e ADA) no tratamento da psoríase dos principais guidelines internacionais e do consenso brasileiro de psoríase de 2009 são resumidas nos quadros abaixo<sup>5,15,57</sup>:

**Obs:** AAD: *American Academy of Dermatology*; EADV: *European Academy of Dermatology and Venereology*; exames laboratoriais de rotina: hemograma, função renal, testes de função hepática.

• **Infliximabe no tratamento da psoríase:**

	<b>Indicações</b>	<b>Dose</b>	<b>Exames iniciais</b>	<b>Exames manutenção</b>	<b>Contra-indicações</b>
<b>Consenso brasileiro de psoríase</b>	Psoríase em placas moderada a grave; artrite psoriásica, especialmente nos casos com destruição articular	5mg/Kg EV Indução: 0,2,6 semanas Manutenção: a cada 8 semanas	PPD, Rx tórax, exames lab de rotina, VHS, PCR, FAN, sorologias para hepatites e HIV, PSA	Semestral: exames lab de rotina, VHS, PCR, FAN, sorologias para hepatites e HIV, PSA Anual: PPD, Rx tórax	Tuberculose ativa, infecção aguda ou crônica, ICC grau III-IV, doença desmielinizante, neoplasia (prévia ou atual), vacina vírus vivo recente, gravidez e lactação
<b>Consenso da AAD</b>	Psoríase grave, artrite psoriásica moderada a grave	5mg/Kg EV Indução: 0,2,6 semanas Manutenção: a cada 6 a 8 semanas. A dose e os intervalos podem ser ajustados conforme a necessidade	PPD, exames lab de rotina, sorologias para hepatites	Semestral: exames lab de rotina Anual: PPD	Tuberculose ativa, infecção aguda ou crônica, ICC grau III-IV, doença desmielinizante pessoal ou em parente de primeiro grau, neoplasia atual, vacina vírus vivo recente, gravidez e lactação
<b>Consenso da EADV</b>	Psoríase moderada a grave, artrite psoriásica moderada a grave	5mg/Kg EV Indução: 0,2,6 semanas Manutenção: a cada 8 semanas	Teste tuberculínico (quantiferon ou PPD), Rx tórax, exames lab de rotina, parcial de urina, VHS, PCR, sorologias para hepatites e HIV, teste de gravidez (urina)	Exames laboratoriais de rotina, parcial de urina, VHS, PCR, teste de gravidez na semana 4, semana 12 e, depois, a cada 3 meses	Hepatite B crônica ativa, infecções ativas significativas, tuberculose ativa, ICC grau III/IV, hipersensibilidade ao IFX, proteínas murinas ou qualquer composto na formulação do produto, gestação / lactação

• **Etanercepte no tratamento da psoríase**

	<b>Indicações</b>	<b>Dose</b>	<b>Exames iniciais</b>	<b>Exames manutenção</b>	<b>Contra-indicações</b>
<b>Consenso brasileiro de psoríase</b>	Psoríase em placas moderada a grave; artrite psoriásica, especialmente nos casos com destruição articular	50 mg SC duas vezes por semana durante 12 semanas, seguido de 25 mg duas vezes por semana	PPD, Rx tórax, exames lab de rotina, VHS, PCR, FAN, sorologias para hepatites e HIV, PSA	Semestral: exames lab de rotina, VHS, PCR, FAN, sorologias para hepatites e HIV, PSA  Anual: PPD, Rx tórax	Tuberculose ativa, infecção aguda ou crônica, ICC grau III-IV, doença desmielinizante, neoplasia (prévia ou atual), vacina vírus vivo recente, gravidez e lactação
<b>Consenso da AAD</b>	Psoríase moderada a grave; artrite psoriásica moderada a grave	50 mg SC duas vezes por semana durante 12 semanas, seguido de 50 mg uma vez por semana	PPD, exames lab de rotina, sorologias para hepatites	Semestral: exames lab de rotina  Anual: PPD	Tuberculose ativa, infecção aguda ou crônica, ICC grau III-IV, doença desmielinizante pessoal ou em parente de primeiro grau, neoplasia atual, vacina vírus vivo recente, gravidez e lactação
<b>Consenso da EADV</b>	Psoríase moderada a grave; artrite psoriásica moderada a grave	25 mg a 50 mg SC duas vezes por semana durante 12 semanas, seguido de 25 mg a 50 mg duas vezes por semana, conforme resposta	Teste tuberculínico (quantiferon ou PPD), Rx tórax, exames lab de rotina, parcial de urina, VHS, PCR, sorologias para hepatites e HIV, teste de gravidez (urina)	Exames laboratoriais de rotina, parcial de urina, VHS, PCR, teste de gravidez na semana 4, semana 12 e, depois, a cada 3 meses	Infecção aguda ou crônica ativa (incluindo Tb e Hep. B), ICC grau III/IV, gestação / lactação

• **Adalimumabe no tratamento da psoríase**

	<b>Indicações</b>	<b>Dose</b>	<b>Exames iniciais</b>	<b>Exames manutenção</b>	<b>Contra-indicações</b>
<b>Consenso brasileiro de psoríase</b>	Psoríase em placas moderada a grave; artrite psoriásica, especialmente nos casos com destruição articular	80 mg SC seguido de 40 mg uma semana após, doses subsequentes de 40 mg quinzenalmente	PPD, Rx tórax, exames lab de rotina, VHS, PCR, FAN, sorologias para hepatites e HIV, PSA	Semestral: exames lab de rotina, VHS, PCR, FAN, sorologias para hepatites e HIV, PSA  Anual: PPD, Rx tórax	Tuberculose ativa, infecção aguda ou crônica, ICC grau III-IV, doença desmielinizante, neoplasia (prévia ou atual), vacina vírus vivo recente, gravidez e lactação
<b>Consenso da AAD</b>	Psoríase moderada a grave; artrite psoriásica moderada a grave	80 mg SC seguido de 40 mg uma semana após, doses subsequentes de 40 mg quinzenalmente	PPD, exames lab de rotina, sorologias para hepatites	Semestral: exames lab de rotina  Anual: PPD	Tuberculose ativa, infecção aguda ou crônica, ICC grau III-IV, doença desmielinizante pessoal ou em parente de primeiro grau, neoplasia atual, vacina vírus vivo recente, gravidez e lactação
<b>Consenso da EADV</b>	Psoríase moderada a grave; artrite psoriásica moderada a grave	80 mg SC seguido de doses subsequentes de 40 mg quinzenalmente	Teste tuberculínico (quantiferon ou PPD), Rx tórax, exames lab de rotina, parcial de urina, VHS, PCR, sorologias para hepatites e HIV, teste de gravidez (urina)	Exames laboratoriais de rotina, parcial de urina, VHS, PCR, teste de gravidez na semana 4, semana 12 e, depois, a cada 3 meses	Terapia imunossupressiva concomitante, hepatite B crônica ativa, infecções localizadas, tuberculose ativa, ICC grau III/IV, gestação / lactação

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES**

Durante um ano (entre setembro de 2010 e setembro de 2011), foram estudados os pacientes que estavam em acompanhamento no ambulatório de psoríase do serviço de dermatologia do HC-UFPR, os quais vinham utilizando ou já haviam utilizado os imunobiológicos para o tratamento de psoríase moderada à grave por um período de seis meses ou mais.

##### **Critérios de inclusão**

- Pacientes com doença moderada a grave com indicação de terapia sistêmica, associado à intolerância, contra-indicação ou falha terapêutica com tratamento clássico, risco de ou desenvolvimento de toxicidade com as medicações sistêmicas tradicionais ou psoríase instável ou com risco de vida.
- Exames de rastreamento pré-tratamento preconizados pelo Consenso Brasileiro de Psoríase de 2009 normais ou que não contra-indicassem a terapia biológica
- Aqueles que apresentaram alterações em alguns exames que não contra-indicavam absolutamente a utilização das medicações foram instruídos quanto às medidas apropriadas antes de iniciar o uso dos imunobiológicos

##### **Critérios de exclusão**

- Os pacientes que estavam com a doença cutânea controlada antes do início do tratamento e iniciaram o biológico devido a quatro articular de difícil controle não foram incluídos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos do Hospital de Clínicas da UFPR. Todos os pacientes que participaram da pesquisa assinaram um termo de consentimento informando a confidencialidade das informações prestadas e os objetivos do estudo antes da inclusão.

### 3.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Alguns dados que foram estudados dos pacientes do estudo derivaram de avaliações clínicas atuais dos pacientes, através da utilização de fichas específicas criadas para a pesquisa (**Apêndice 1: entrevista; Apêndice 2: exame físico**). Na entrevista, foi enfatizada a história da evolução do quadro desde o início da doença, incluindo o padrão de acometimento e sintomas associados, a história progressiva e história familiar de psoríase, os hábitos, o perfil psicossocial dos pacientes e os tratamentos prévios. Também foram realizadas avaliações subjetivas do tratamento pelos pacientes.

Os pacientes foram submetidos a exame físico, com o objetivo de avaliar detalhadamente o acometimento atual da doença cutânea e articular, se presente, além de avaliações de outros sistemas com relevância para o tratamento da psoríase (pressão arterial, índice de massa corporal – IMC, entre outros).

Os dados foram coletados e organizados em tabelas para posterior análise estatística.

### 3.3 REVISÃO DE PRONTUÁRIOS

As informações gerais dos pacientes, das características da doença desses pacientes e dos tratamentos utilizados, além das intercorrências e alterações de exames complementares relatadas nos prontuários dos pacientes, foram coletadas e incluídas para estudo estatístico e para descrição dos eventos ocorridos.

### 3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados referentes a variáveis contínuas foram sumarizados através do cálculo de medidas estatísticas descritivas: número de observações, média, desvio padrão, mínimo e máximo. As variáveis categóricas foram sumarizadas através de tabelas de frequência.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES

Foram encontrados 18 pacientes com os critérios necessários para participar da pesquisa (14 homens e 4 mulheres, com idade entre 33 e 70 anos, média de  $48,83 \pm 11,12$ ).

Todos os pacientes estudados são procedentes do estado do Paraná. A distribuição da escolaridade dos pacientes e da renda mensal é demonstrada nos **gráficos 1 e 2**.

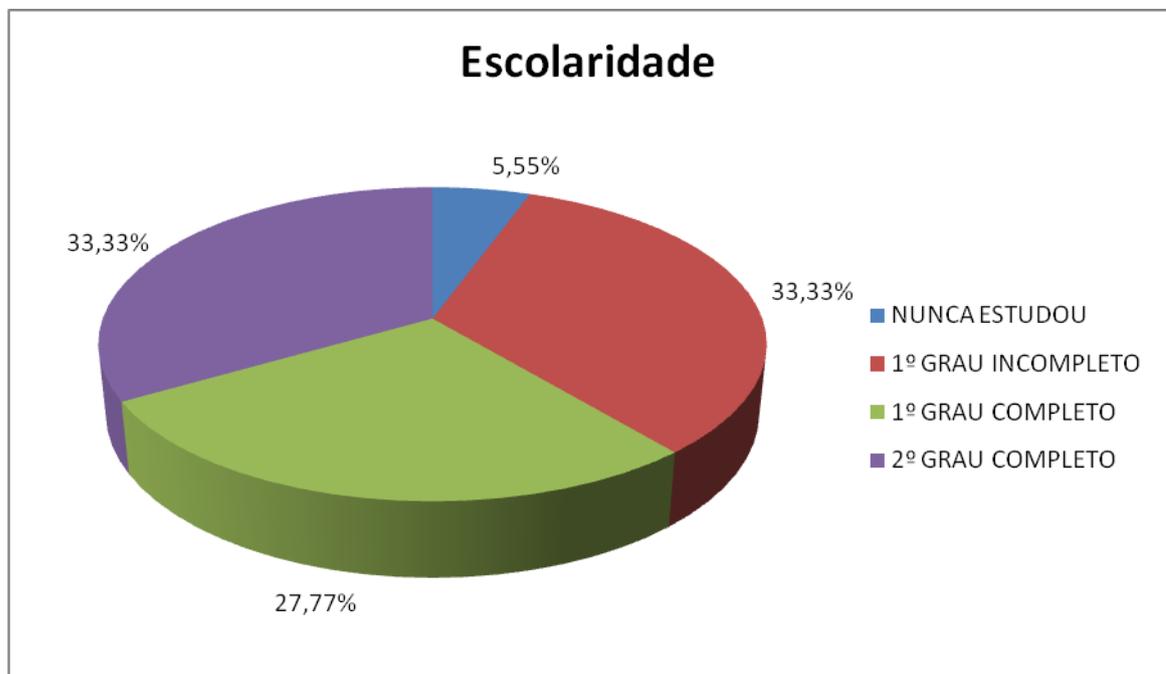


GRÁFICO 1- FORMAÇÃO ESCOLAR DOS PACIENTES

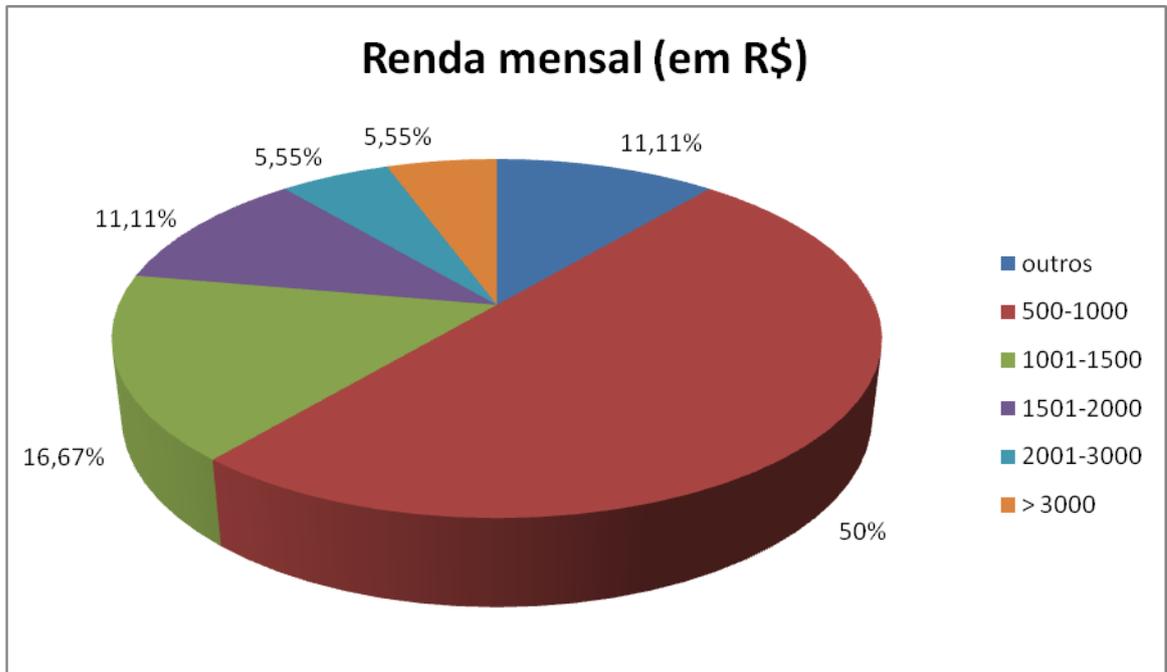


GRÁFICO 2 - RENDA MENSAL MÉDIA DOS PACIENTES

As principais comorbidades observadas nos pacientes incluem as seguintes **(gráfico 3)**: HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica) em 7 pacientes (38,89%), obesidade em 4 pacientes (22,22%), hepatopatia crônica (associada ou não a tratamentos prévios da psoríase) em 4 pacientes (22,22%), DM (Diabetes Melito) em 3 pacientes (16,67%) e dislipidemia em 2 pacientes (11,11%).

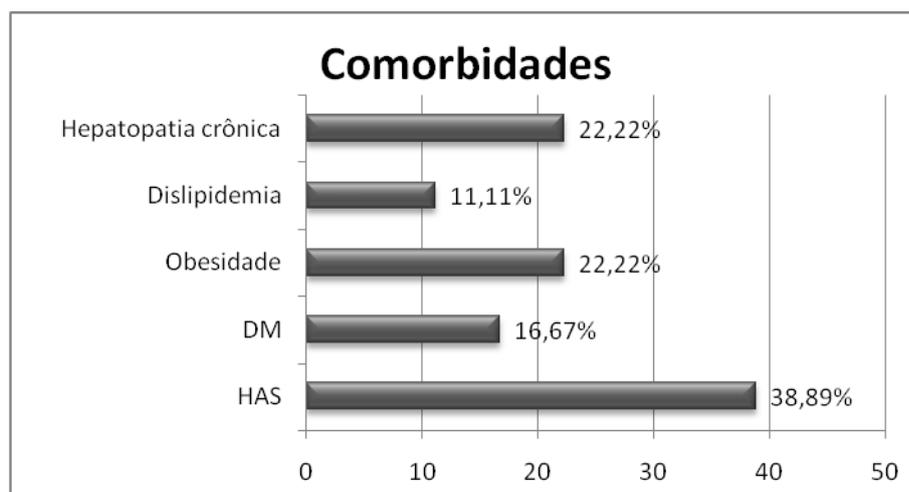


GRÁFICO 3 - PRINCIPAIS COMORBIDADES DOS PACIENTES

Na investigação da história mórbida familiar, 10 pacientes (55,56%) referiram história de psoríase na família.

Quanto aos hábitos de vida, 9 pacientes (50%) tinham história de tabagismo atual ou prévio e 8 pacientes (44,44%) relatavam etilismo atual ou prévio.

Somente dois pacientes (11,11%) confirmaram contato com tuberculose dentro do período de cinco anos antes do início do tratamento, sendo que uma paciente com esse relato apresentou quadro de tuberculose latente, evidenciado em exame de *screening* antes do tratamento (PPD forte reator), tendo sido tratada com isoniazida antes do início da terapia biológica (descrito detalhadamente mais adiante).

Ao exame físico, a maioria dos pacientes se encaixava entre os fototipos II a IV, conforme demonstrado no **gráfico 4**.

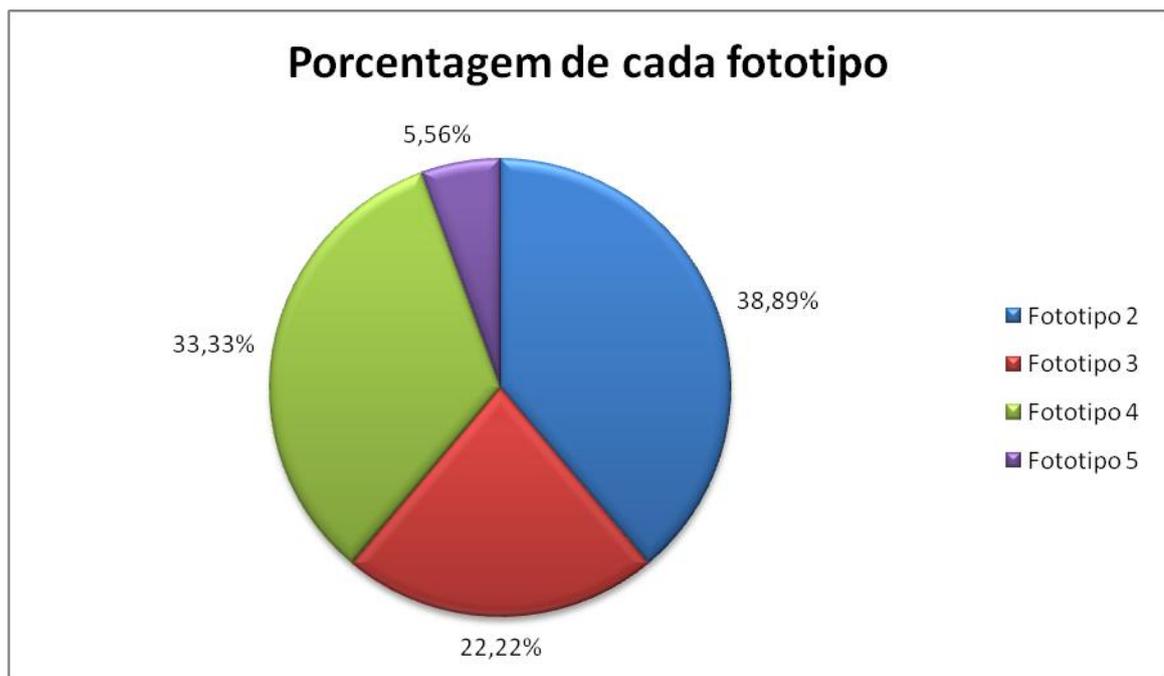


GRÁFICO 4 - PORCENTAGEM DOS FOTOTIPOS DE FITZPATRICK

Os pacientes tinham um IMC (Índice de Massa Corporal) médio de  $28,36 \pm 3,76$ . Durante a avaliação clínica, cinco pacientes (27,77%) apresentavam pressão arterial elevada (>130 X 85).

#### 4.2 CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DOS PACIENTES

Dos 18 pacientes estudados, 12 (66,6%) também tiveram diagnóstico clínico-radiológico de artrite psoriásica. Todos os pacientes estudados abriram com quadro de psoríase cutânea, inclusive naqueles que vieram a apresentar manifestações articulares posteriormente. Somente um paciente desenvolveu manifestações articulares junto ao início das alterações de pele. A idade média no início da doença foi de  $26,89 \pm 8,69$  e o quadro iniciou na faixa etária dos 15 aos 30 anos de idade em 72,22% dos pacientes. O tempo médio decorrido até o desenvolvimento da artrite psoriásica após o aparecimento das lesões cutâneas foi de 6,67 anos.

Dentre os pacientes estudados, 14 tiveram diagnóstico clínico de psoríase e somente 4 pacientes foram submetidos à estudo histopatológico de uma das lesões de pele para se chegar ao diagnóstico de psoríase

Somente um paciente apresentou remissão clínica de 6 meses ou mais das lesões de pele após o surgimento da doença, os demais relataram a presença contínua das lesões psoriásicas desde o início. A região mais afetada inicialmente pela doença foi a dos membros superiores (44,44% dos casos), seguido pela cabeça (38,89%) e pelos membros inferiores (27,78%), conforme demonstrado no **gráfico 5**.

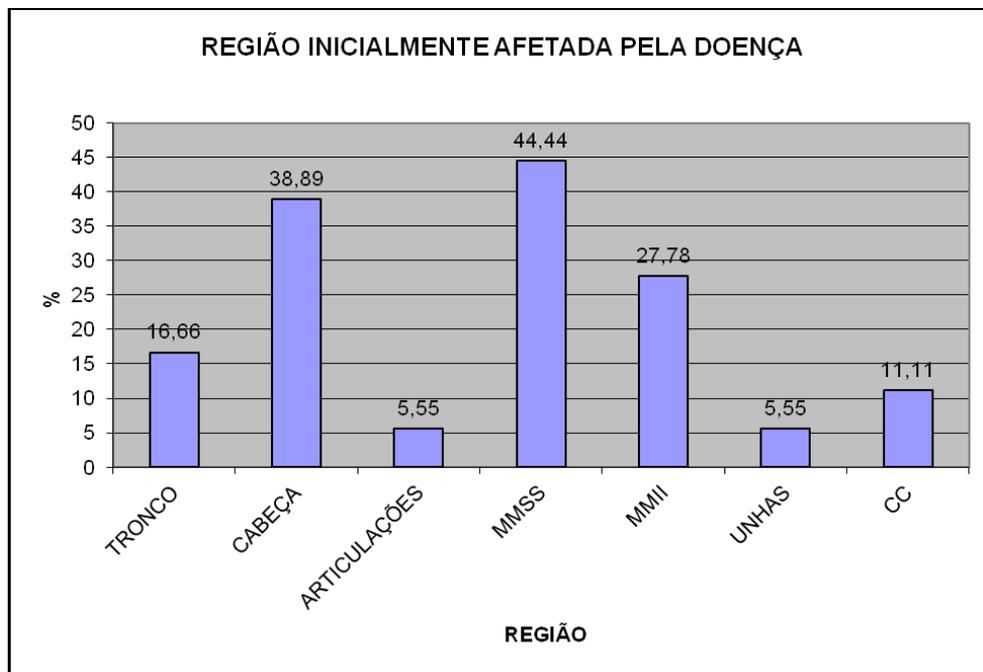


GRÁFICO 5 - LOCALIZAÇÕES MAIS ACOMETIDAS NO INÍCIO DA DOENÇA

A forma clínica de psoríase mais observada no início do acompanhamento dos pacientes foi em placas (vulgar), seguida pela forma eritrodérmica. Na avaliação atual, encontra-se, em ordem decrescente, a psoríase vulgar, seguida pela

eritrodérmica e invertida com a mesma prevalência, conforme visualizado no **gráfico 6**. Outras formas clínicas não foram evidenciadas no grupo estudado.

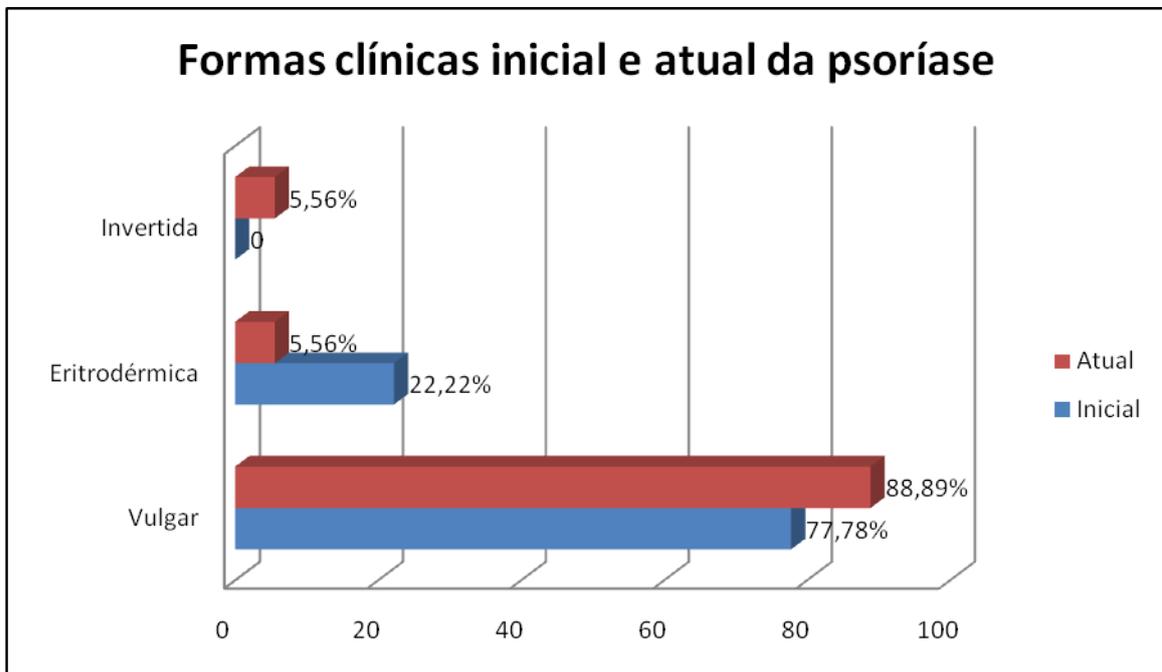


GRÁFICO 6 - FORMAS CLÍNICAS DA PSORÍASE NO INÍCIO DO ACOMPANHAMENTO E NA AVALIAÇÃO ATUAL

Os pacientes foram questionados quanto à intensidade do prurido e ardência nas lesões de pele e responderam uma escala subjetiva de 0 a 10 para a avaliação desses sintomas. A resposta seria 0 quando o paciente não apresentasse prurido e 10 quando o paciente apresentasse prurido insuportável, a mesma escala foi usada para a avaliação subjetiva da ardência. A média de intensidade do sintoma prurido foi de  $5,78 \pm 3,78$ , já a média para ardência nas lesões foi de  $4,06 \pm 3,72$ . Dentre os pacientes estudados, onze (61,11%) referiram intensidade do prurido maior que 5, utilizando a escala de 0 a 10.

No que se refere aos pacientes com diagnóstico de artrite psoriásica, oito (66,66%) manifestavam quadro de oligoartrite assimétrica e quatro apresentavam poliartrite simétrica. De todos os pacientes avaliados, seis não tinham critérios para diagnóstico de artrite psoriásica. (**gráfico 7**)

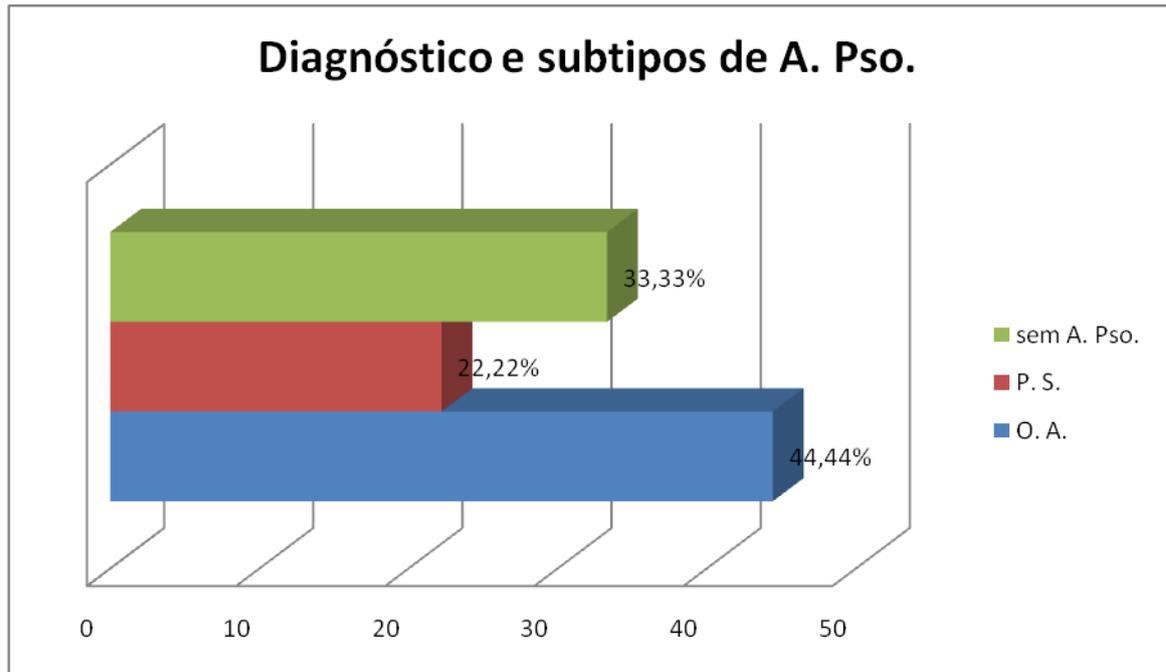


GRÁFICO 7 - DIAGNÓSTICO E SUBTIPOS DE A. PSO. (P.S.= POLIARTRITE SIMÉTRICA / O.A.= OLIGOARTRITE ASSIMÉTRICA)

Todos os pacientes foram submetidos a diversos tratamentos prévios antes do uso dos imunobiológicos na tentativa de controle da doença, evoluindo com baixa eficácia terapêutica, toxicidade ou intolerância aos medicamentos utilizados. A média do número de terapias sistêmicas prévias ao uso do primeiro agente biológico, incluindo a fototerapia, foi de 3,55. A **tabela 1** lista as drogas utilizadas pelos pacientes do estudo e a frequência de uso.

TABELA 1 - TRATAMENTOS PARA PSORÍASE PRÉVIOS

TRATAMENTO PRÉVIO	n	%
CORTICÓIDE TÓPICO	18	100
COALTAR TÓPICO	17	94,44
CALCIPOTRIOL TÓPICO	4	22,22
TACROLIMUS TÓPICO	2	11,11
CORTICÓIDE SISTÊMICO	11	61,11
METOTREXATO	18	100
ACITRETINA	13	72,22
CICLOSPORINA	11	61,11
FOTOTERAPIA	7	38,89
OUTROS	4	22,22

### 4.3 AVALIAÇÃO DOS TRATAMENTOS COM OS AGENTES IMUNOBIOLOGICOS

Na avaliação dos pacientes durante a realização do estudo, somente 2 pacientes haviam utilizado no mínimo um imunobiológico para o tratamento da psoríase por 6 meses ou mais, mas haviam interrompido o uso da medicação. Os demais pacientes permaneciam em terapia biológica.

O tempo de tratamento médio com os biológicos nos pacientes avaliados foi de 31,44 meses, com um mínimo de 7 meses e um máximo de 75 meses de uso das medicações. Um total de 20 tratamentos com drogas diferentes foi avaliado, divididos em 5 tratamentos com IFX (25%), 9 com ETN (45%) e 6 com ADA (30%).

(gráfico 8)

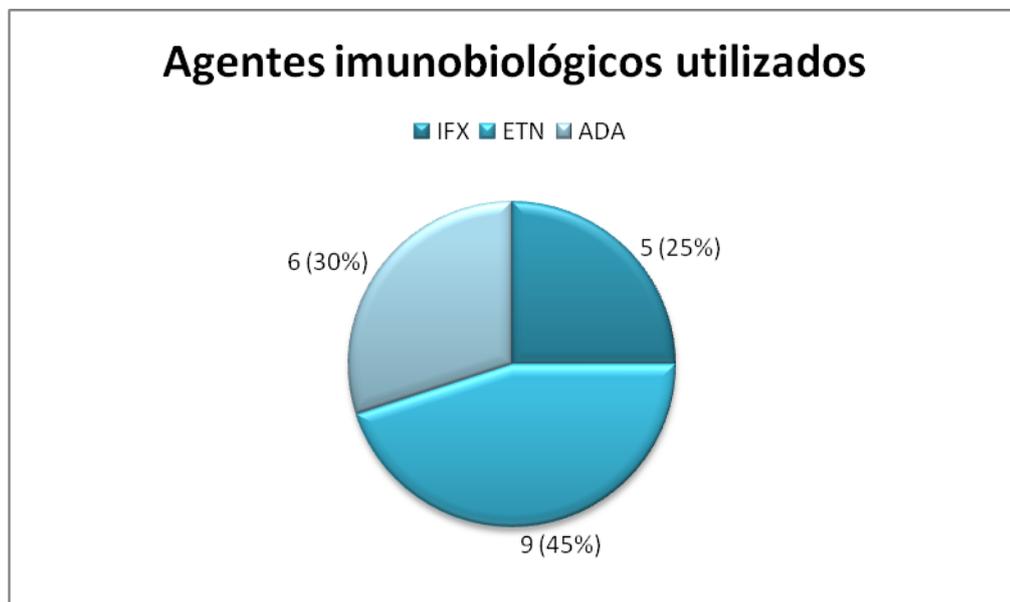


GRÁFICO 8 - PORCENTAGEM DE AGENTES IMUNOBIOLOGICOS UTILIZADOS

Dois pacientes estavam usando agentes biológicos associados a medicamentos sistêmicos tradicionais para o tratamento da psoríase. Um estava utilizando IFX associado ao metotrexato, outro estava usando ETN juntamente com acitretina, para controle das manifestações cutâneo-articulares.

Devido à disponibilidade limitada dos agentes imunobiológicos para os pacientes do SUS (Sistema Único de Saúde), somente alguns casos recebem liberação direta pelas regionais de saúde para utilização desses medicamentos, sendo que muitos pacientes precisam recorrer ao fórum judicial para receber as medicações. Dentre os pacientes estudados, 9 (50%) necessitaram de auxílio

jurídico através de processo pela justiça comum. Os outros 9 (50%) conseguiram diretamente na SESA (Secretária de Saúde) estadual. O tempo médio para a obtenção da medicação desde a solicitação inicial foi de  $6,72 \pm 4,77$  meses. Nos pacientes com diagnóstico confirmado de artrite psoriásica, ocorria um encurtamento na espera da liberação dos imunobiológicos, com um intervalo médio de 5,58 meses, em comparação com 9 meses de espera média para os pacientes sem diagnóstico de artrite psoriásica.

A eficácia dos biológicos foi avaliada levando-se em consideração principalmente a resposta do PASI para os 20 tratamentos realizados nos 18 pacientes. Com 3 meses de evolução, 65% dos tratamentos já obtiveram resposta satisfatória segundo o alvo dos pesquisadores (PASI 50). Nesse mesmo período, 45% dos tratamentos induziram os pacientes a atingir 75% de redução do PASI (PASI 75) e 25% levaram a clareamento quase completo das lesões de pele dos pacientes (PASI 90). Com 6 meses de utilização das medicações, a taxa de tratamentos que levou a uma resposta satisfatória foi de 65%, enquanto 55% dos tratamentos obtiveram PASI 75 e 30% atingiram PASI 90. Já com nove meses de uso das drogas, houve uma queda na taxa de tratamentos com resposta satisfatória, com 50% atingindo PASI 50, assim como houve uma redução nas terapias que induziram ao PASI 75, com 45% dos tratamentos levando a essa resposta. O clareamento quase completo (PASI 90) manteve-se numa taxa de 30% dentre os tratamentos que completaram nove meses.

No intervalo de nove meses em que foi observada a influência do tratamento no controle da doença através das medidas do PASI, o IFX foi o agente que obteve a maior taxa de indução de resposta ótima (PASI 75), mesmo tendo sido usado em somente 25% dos tratamentos. Os **gráficos 9, 10 e 11** demonstram a participação de cada imunobiológico nos alvos de resposta (PASI 50, PASI 75 e PASI 90) aos 3,6 e 9 meses de tratamento, sem levar em consideração a porcentagem de uso de cada um deles no número total de tratamentos.

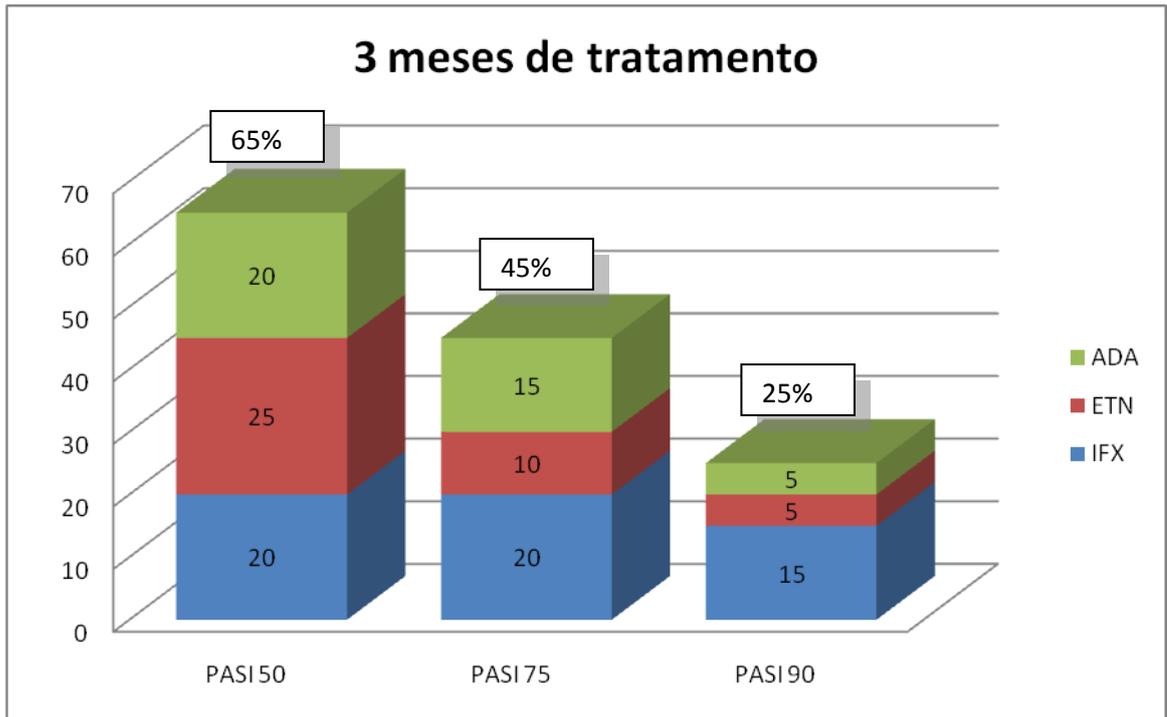


GRÁFICO 9 - TAXAS DE RESPOSTA COM 3 MESES DE TRATAMENTO

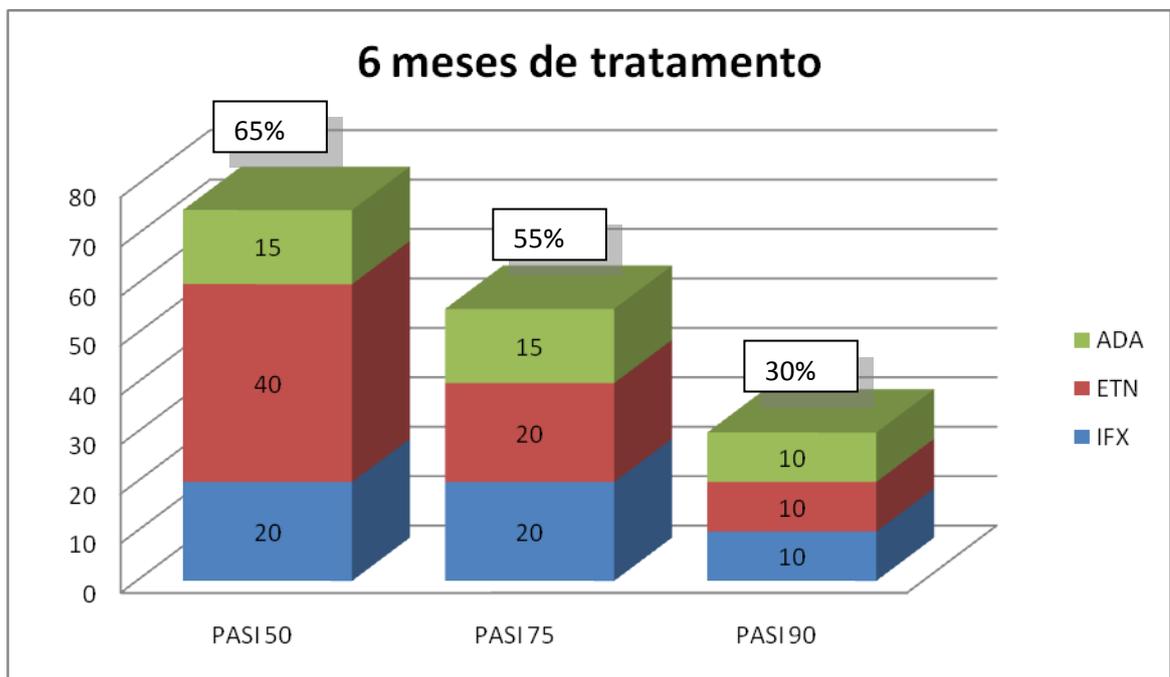


GRÁFICO 10 - TAXAS DE RESPOSTA COM 6 MESES DE TRATAMENTO

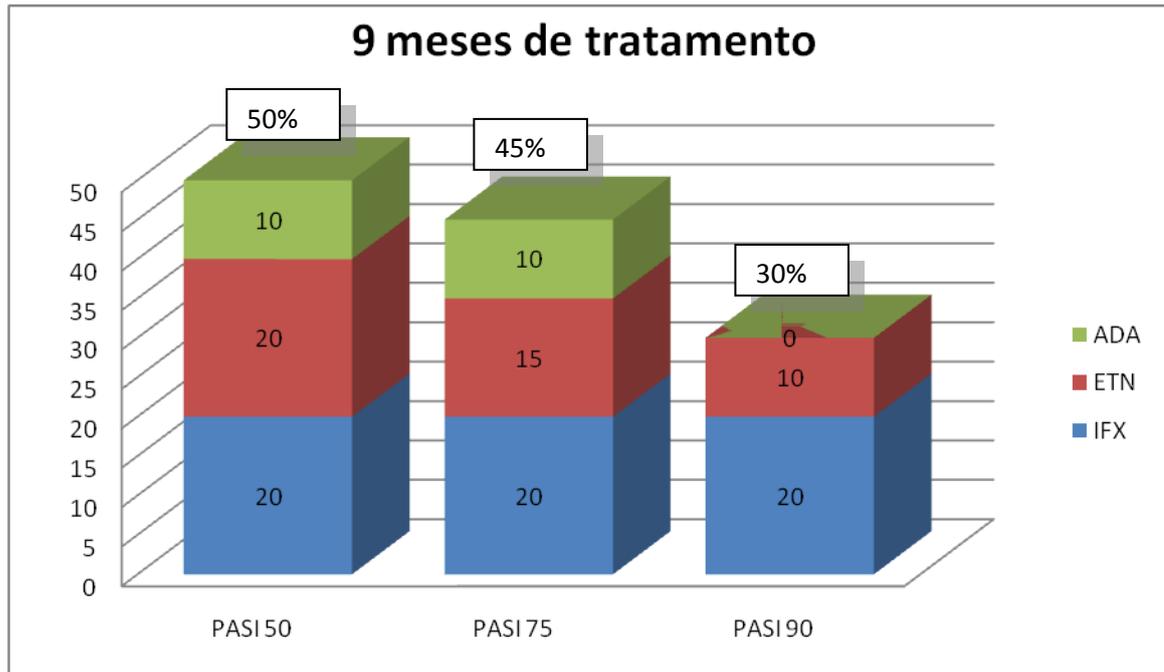


GRÁFICO 11 - TAXAS DE RESPOSTA COM 9 MESES DE TRATAMENTO

Se for considerado cada agente individualmente, o IFX aparece como o agente que induziu à maior taxa de pacientes com resposta ótima (PASI 75), com 80% dos pacientes atingindo esse objetivo, desde os três meses de uso até os nove meses. O ETN levou 22,22% dos pacientes ao PASI 75 com 3 meses do seu uso, 44,44% com 6 meses e 33,33% com 9 meses. Já o ADA induziu 50% dos pacientes a atingirem PASI 75 com 3 meses utilizando essa medicação, e também com 6 meses. Com 9 meses de tratamento esta resposta reduziu para 33,33% dos casos. **(gráfico 12)**

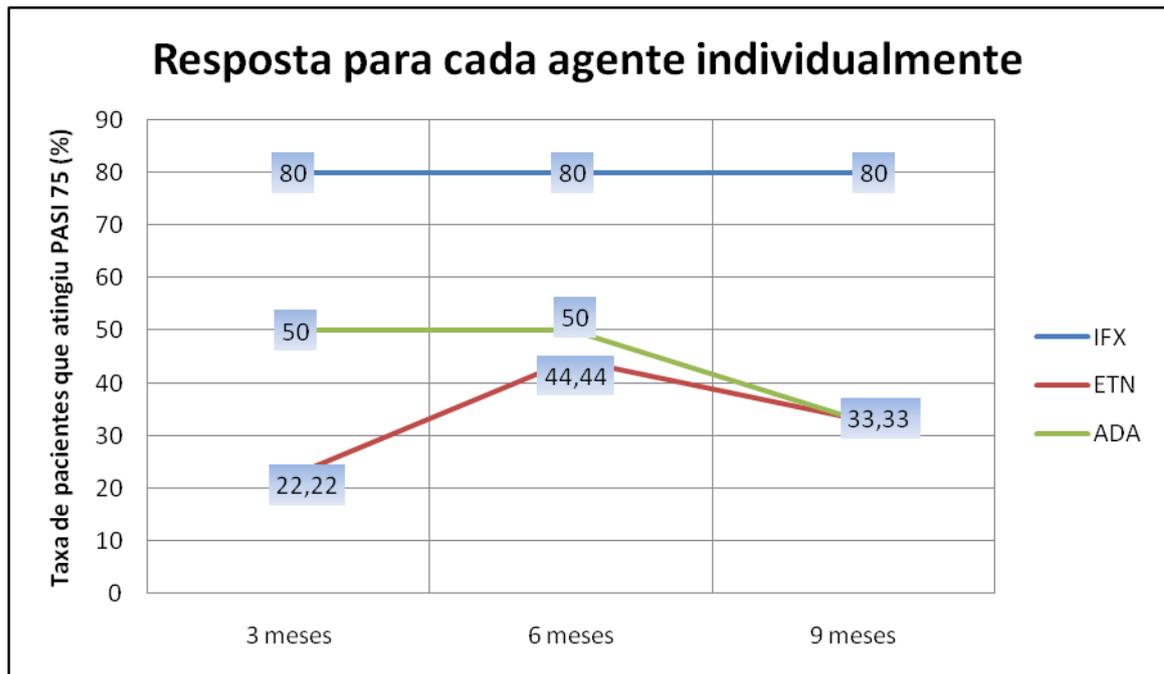


GRÁFICO 12 –TAXAS DE RESPOSTA PARA CADA AGENTE IMUNOBIOLOGICO INDIVIDUALMENTE

O PASI atual médio dos pacientes reduziu para  $4,88 \pm 4,20$ , em comparação ao PASI médio antes do tratamento, que era de  $17,95 \pm 11,20$ .

Onze pacientes (61,11% do total de 18 pacientes estudados) obtiveram uma resposta ótima, classificada pelos pesquisadores como redução de pelo menos 75% do PASI em relação ao início do tratamento (PASI 75), com 6 meses de tratamento com um dos agentes imunobiológicos, sendo que, nesse caso, só foram utilizados os agentes anti-TNF. O tempo médio de evolução da doença desses pacientes foi de 22,18 anos; todos apresentavam psoríase vulgar quando iniciaram a terapia biológica, com um PASI médio de 21,93; sete (63,63%) deles tinham história de psoríase na família; seis (54,54%) deles tinham diagnóstico concomitante de artrite psoriásica; apresentavam uma média 1,18 comorbidades entre as mais prevalentes (HAS, DM, obesidade, dislipidemia e hepatopatia crônica); cinco pacientes (45,45%) realizavam atividades físicas regulares e o IMC médio entre esses pacientes foi de 28,52. Dentre esses onze pacientes, quatro utilizaram o IFX quando atingiram resposta ótima (um associado ao metotrexato), quatro utilizaram o ETN (uma paciente utilizando acitretina associada) e três pacientes utilizaram o ADA.

Somente quatro pacientes não apresentaram resposta satisfatória (PASI 50) das lesões de pele com o uso dos agentes anti-TNF, sendo que dois pacientes utilizaram o ETN, um paciente utilizou o ADA e uma paciente utilizou o IFX

inicialmente e depois o ADA, sem resposta. Apesar disso, todos os pacientes responderam que a evolução da doença após o início do tratamento foi favorável, levando-se em consideração, principalmente, a eficácia e a segurança da terapia biológica.

Sete pacientes, incluindo os quatro que não apresentaram resposta satisfatória (PASI 50) durante todo o tratamento biológico, não chegaram a uma resposta ótima (PASI 75) com 6 meses de tratamento com os anti-TNF. O tempo médio de evolução da doença desses pacientes foi de 21,57 anos; todos apresentavam psoríase vulgar quando iniciaram a terapia biológica, com exceção de uma paciente, com psoríase invertida, e o PASI médio era de 10,47 no início do tratamento; três (42,85%) deles tinham história de psoríase na família; seis (85,71) tinham diagnóstico concomitante de artrite psoriásica; apresentavam uma média 1,85 comorbidades entre as mais prevalentes do estudo (HAS, DM, obesidade, dislipidemia e hepatopatia crônica); quatro (57,14%) deles realizavam atividades físicas regulares e o IMC médio nesses pacientes foi de 28,08. Dentre esses sete pacientes, quatro utilizaram o ETN, dois pacientes utilizaram o ADA e uma paciente utilizou o IFX e depois o ADA, sem resposta.

Dentre as características levantadas nos dois grupos de pacientes, dos pacientes que obtiveram uma resposta ótima com o tratamento dentro de 6 meses e dos que não chegaram a tal resposta, houve diferença estatisticamente significativa, com  $p < 0,05$ , apenas para a média do PASI inicial entre os grupos. Quanto à diferença entre o tempo médio de evolução da doença, a taxa de associação com A. Pso., o número médio de comorbidades principais e alguns outros dados levantados não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (**Tabela 2**).

TABELA 2 - COMPARAÇÃO ENTRE OS QUE ATINGIRAM RESPOSTA ÓTIMA E OS QUE NÃO ATINGIRAM - 6 MESES DE TRATAMENTO

	Atingiram PASI 75	Não atingiram PASI 75	p-valor	Teste utilizado
N	11 pacientes	7 pacientes		
Tempo médio de evolução	22,18 anos	21,54 anos	> 0,05	Mann Whitney
Tipo de psoríase	Todos vulgar	6 vulgar, 1 invertido	> 0,05	Fischer
PASI inicial médio	21,93	10,47	<b>0,02</b>	Mann Whitney
Hx .familiar positiva	7 (63,63%)	3 (42,85%)	> 0,05	Fischer
Dx. artrite psoriásica	6 (54,54%)	6 (85,71%)	> 0,05	Fischer
Média de comorbidades	1,18	1,85	> 0,05	Mann Whitney
IMC médio	28,52	28,08	> 0,05	Mann Whitney

A melhora do acometimento cutâneo também foi avaliada pela impressão dos pacientes quanto à redução das lesões psoriásicas. Visto que todos os pacientes referiram que a evolução foi favorável com o tratamento, também foi solicitado que eles avaliassem a porcentagem de melhora da pele de forma subjetiva, após início da terapia. Dentre as respostas, a mais freqüente foi redução de mais de 90% das lesões de pele (38,89% dos casos). O **gráfico 13** demonstra a proporção para cada intervalo de melhora das lesões de pele que foi questionado.



GRÁFICO 13 - PROPORÇÃO DE MELHORA DAS LESÕES DE PELE (IMPRESSÃO DOS PACIENTES)

Para avaliação do impacto do tratamento com os agentes imunobiológicos na qualidade de vida dos pacientes, foi realizado o questionário DLQI para cada paciente no momento da avaliação. A média do resultado do DLQI para os pacientes estudados foi de 4,61, com mínimo de zero e máximo de quinze, sendo que sete pacientes (38,88%) tiveram somatória dos pontos do questionário igual a zero ou um, ou seja, ausência de impacto da doença na qualidade de vida no momento da avaliação clínica. Como não havia parâmetro de comparação da qualidade de vida atual com avaliações prévias ao início do tratamento, visto que não havia sido avaliado o DLQI antes do início do tratamento, foi solicitado para os pacientes darem notas de 0 a 10 para a qualidade de vida antes e depois do início do tratamento. A nota zero correspondia à resposta quando o paciente considerava que a psoríase afetava de modo dramático todos os aspectos da sua vida, como o trabalho, vida social, relacionamentos afetivos e familiares, e a nota dez deveria ser dada quando não havia interferência da psoríase nesses aspectos da vida do paciente. A resposta média para a nota da qualidade de vida antes do início do tratamento foi  $2,44 \pm 1,79$ , muito abaixo da resposta relacionada com a qualidade de vida atual, após terapia biológica, que teve média de  $7,39 \pm 2,09$ .

Quanto à segurança do tratamento, somente um paciente apresentou a ocorrência de reação infusional aguda durante a administração do IFX (tonturas,

hipotensão leve, mal-estar), com melhora após redução da velocidade de infusão da droga. Esse paciente passou a receber o metotrexato associado ao IFX para prevenção de novas reações relacionadas à imunogenicidade da droga. Não havia descrições de intercorrências semelhantes a essa nos prontuários dos outros pacientes do estudo.

Todos os pacientes foram submetidos a rastreamento antes do início do tratamento, baseando-se nas orientações do Consenso Brasileiro de Psoríase 2009.

**(5)** Uma paciente de 39 anos apresentou PPD forte reator em exame de *screening* antes do início do tratamento imunobiológico com Adalimumabe. Fez tratamento com isoniazida por 6 meses, enquanto aguardava a liberação do imunobiológico.

Nenhum paciente apresentou alterações de hemograma, bioquímica hepática e função renal durante a manutenção do tratamento. A alteração de exame de controle mais freqüente foi o surgimento de PPD forte reator, mesmo com exames de rastreamento antes do início do tratamento negativos (não-reatores) desses pacientes. Um homem de 47 anos apresentou exacerbação das lesões cutâneas durante uso do IFX em 2008. A medicação foi suspensa, e o mesmo apresentou melhora das manifestações cutâneas sem tratamento, mantendo o quadro dermatológico controlado desde então. Em função de artrite psoriásica poliarticular simétrica do paciente, que se mantinha em atividade, foi indicado o uso do Etanercepte em 2010, mas antes do início do tratamento, o paciente utilizou isoniazida 300mg/dia por PPD forte reator evidenciado em exames de controle. Depois de um mês do uso da isoniazida, iniciou o ETN. Uma paciente feminina de 33 anos desenvolveu PPD forte reator, evidenciado em exames de controle, durante uso de ETN, o qual já vinha utilizando havia 5 anos e meio. Visto que não apresentava baciloscopia de escarro positiva ou alterações em exames de imagem, a paciente foi conduzida com isoniazida 300mg/dia para tuberculose latente, por um período de 6 meses. Outro paciente masculino, 70 anos de idade, utilizou IFX por 3 anos, mas o medicamento teve que ser suspenso devido ao surgimento de PPD forte reator em exame de controle, associado a Rx tórax alterado. Foi avaliado pela pneumologia, que solicitou tomografia de tórax, a qual não apresentou alterações. Logo, o paciente foi submetido à profilaxia para tuberculose latente, com uso da Isoniazida 300mg/dia por 6 meses. Devido ao risco de reações infusionais ou perda da eficácia pelo desenvolvimento de anticorpos contra o IFX, foi optado pela troca do

IFX por ETN, o qual foi solicitado em junho/11. Em agosto de 2011 o paciente ainda aguardava a liberação da medicação através de processo judicial na justiça comum.

Foram descritos alguns episódios de infecções, graves ou não, nos pacientes do estudo, sendo relatados aqui. Um paciente masculino de 46 anos evoluiu com infecção de prótese de quadril à esquerda, com necessidade de suspensão do Infliximabe, que havia sido iniciado dois anos e três meses antes. O paciente teve que ser submetido à cirurgia para tratamento da infecção articular com retirada da prótese. Outro paciente, masculino, 60 anos, após ter utilizado o IFX por um ano e sete meses, evoluiu com aparecimento de nódulos radiopacos em ápice de pulmão esquerdo, associado à PPD forte reator em exames de controle. Foi submetido à tomografia de tórax, com resultado que era sugestivo de tuberculose pulmonar. Mesmo com exames de escarro e de lavado broncoalveolar (LBA) negativos, o IFX foi suspenso e o paciente foi submetido a tratamento empírico para tuberculose pulmonar por seis meses, pela pneumologia. Visto que o paciente não apresentava boa resposta com acitretina e apresentava contra-indicação ao uso do metotrexato devido à hepatopatia crônica causada pela própria medicação, havia necessidade de manter o tratamento da psoríase com imunobiológico. Foi optado pelo uso do Etanercepte, o qual foi iniciado dois meses após o término do esquema RIPE. Decidiu-se por permanecer com o uso da isoniazida, iniciada desde o término do esquema, com plano de manter por tempo indeterminado. Ainda assim, o paciente não respondeu bem ao uso do Etanercepte por seis meses e tem plano de migrar para o Adalimumabe.

Outros episódios infecciosos descritos incluem a ocorrência de pneumonia durante uso do ETN em dois pacientes masculinos, com necessidade de suspensão da medicação por algumas semanas para ambos.

Um evento adverso também relatado foi o aparecimento de dermatite seborreica em uma paciente feminina de 46 anos, após ter iniciado o uso do Adalimumabe.

## 5 DISCUSSÃO

A psoríase é uma doença de pele inflamatória comum, que afeta em torno de 2 a 3% da população. Os pacientes com alta necessidade, definidos como indivíduos com psoríase moderada a grave, que apresentaram falha na resposta à fototerapia ou tiveram impossibilidade de realizá-la, ou evoluíram com resposta pobre após terapia tradicional com pelo menos duas medicações sistêmicas clássicas, devido à falta de eficácia, intolerância ou contra-indicação, são elegíveis para receber a terapia imunobiológica<sup>15</sup>.

Desde a aprovação dos agentes imunobiológicos para o tratamento da psoríase, preocupações sobre a segurança do tratamento foram levantadas. Eficácia e tolerabilidade foram avaliadas em diversos ensaios clínicos conduzidos em pacientes selecionados, com um agente biológico isolado na maioria das vezes, e a maioria por um período curto de acompanhamento. Logo, estudos avaliando a segurança, eficácia e tolerabilidade da terapia imunobiológica para a psoríase na prática clínica diária estão em falta<sup>90</sup>.

Ensaio clínicos utilizam de critérios de inclusão, exclusão e descontinuação pré-definidos, o que leva a uma seleção específica de categorias de pacientes, em geral, saudáveis. Na prática clínica, entretanto, uma tentativa é feita para prover um tratamento ótimo para cada paciente individualmente, mesmo que muitos tenham comorbidades, utilizem diversas medicações concomitantes e tenham uma história extensa de tratamento da psoríase. O curso da terapia biológica na prática clínica pode ser altamente diferente do descrito nos ensaios clínicos. Modificações sofridas durante o tratamento e as características dos pacientes podem influenciar a eficácia e a tolerabilidade do tratamento.

O presente estudo visa retratar a experiência inicial de um serviço terciário do sul do Brasil na utilização dos agentes imunobiológicos para controle da psoríase, com tempo de acompanhamento de tratamento imunobiológico de no mínimo 6 meses. Além disso, tenta estudar as características gerais dos pacientes e da evolução da doença nos mesmos, a qual tinha gravidade e refratariedade terapêutica suficientes para necessitar da utilização dos agentes biológicos, ainda pouco disponíveis em nosso meio. Possíveis características dos pacientes que podem prever a uma boa resposta terapêutica com a terapia biológica, especialmente com os agentes anti-TNF, também foram levantadas e estudadas.

Nos pacientes estudados, uma parcela importante apresentava diagnóstico concomitante de artrite psoriásica (66,66%), o que vai além da prevalência estudada nos pacientes acometidos por doença grave apenas, o que demonstra, obviamente, que a presença de doença articular, muitas vezes de difícil controle, contribuiu para a indicação da terapia biológica.

Os dados demográficos dos pacientes, com predomínio de indivíduos masculinos (14 pacientes de um total de 18), evidenciaram que a maioria deles abriu o quadro numa idade jovem e produtiva, com início entre os 15 e 30 anos idade em 72,22% dos pacientes. O perfil psicossocial dos pacientes demonstrou grande variação no grau de formação educacional, mas com um predomínio de renda mensal no intervalo entre R\$ 500 e R\$ 1000, em 50% dos pacientes, o que caracteriza a necessidade de auxílio do estado para o tratamento desses doentes.

Não houve predomínio de um fototipo específico entre os pacientes, apesar de alguns dados da literatura demonstrar diferenças na prevalência da doença entre diferentes raças e etnias<sup>15</sup>.

A história de saúde dos pacientes demonstra uma alta prevalência de alguns componentes da síndrome metabólica, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemia e obesidade. Essas doenças são associadas frequentemente à psoríase, como evidenciado em vários estudos epidemiológicos<sup>16</sup>. Apesar disso, o IMC médio dos pacientes apresentou nível moderado. A prevalência considerável de hepatopatia crônica entre os pacientes estudados também traz a tona a participação provável da síndrome metabólica, predispondo a alteração hepática, associada aos tratamentos tradicionais prévios. A somatória dos fatores de risco inerentes dos pacientes à exposição a medicamentos hepatotóxicos tem como resultado freqüente a hepatopatia crônica.

A investigação dos pacientes também demonstrou uma porcentagem considerável de história familiar de psoríase entre os pacientes, além de uma influência provável dos hábitos de vida na doença, visto a alta freqüência do tabagismo e do etilismo entre os pacientes.

Quanto à história específica da doença entre os pacientes, houve um predomínio de quadros cutâneos refratários desde o início, com apenas um paciente apresentando remissão de seis meses ou mais. A utilização média de 3,55 tratamentos sistêmicos prévios entre os pacientes exemplifica a refratariedade dos quadros e se assemelha a outras publicações que avaliaram pacientes em terapia

biológica na prática clínica. As localizações mais frequentes das lesões no início do quadro afetaram as regiões típicas dessa doença enigmática, com um predomínio do padrão em placas. Uma publicação utilizou dados de um estudo coorte multicêntrico grande, com follow-up prolongado, para comparar os dados demográficos dos pacientes que tiveram que ser submetidos a tratamento com os agentes imunobiológicos com os que não precisaram receber esses medicamentos. Setenta e quatro pacientes de um total de 521 pacientes (14%) utilizaram os biológicos. Esses pacientes, em geral, eram mais jovens, tinham uma educação mais formal, e tinham maior probabilidade de apresentar psoríase extensa no início do acompanhamento<sup>37</sup>.

Avaliação subjetiva do prurido, com a utilização de uma escala de intensidade de 0 a 10 para avaliação desse sintoma, semelhante ao que é utilizado na determinação do ESCORADE para a dermatite atópica, demonstrou a importância desse sintoma entre os pacientes estudados, com 61,11% deles relatando intensidade acima de cinco. Tal avaliação pode ser alvo de diversas críticas, por não ser padronizada e pelo caráter inespecífico da graduação, mas demonstra uma necessidade de se dar uma importância maior para esse sintoma nos pacientes com psoríase.

Para a avaliação da eficácia da terapia biológica entre os pacientes, foi utilizado especialmente o PASI para avaliar a resposta. Foram classificados dois alvos específicos pelos pesquisadores, PASI 50 como alvo de resposta satisfatória e PASI 75 como alvo de resposta ótima. O resultado geral da eficácia do tratamento foi semelhante a diversos ensaios clínicos e estudos abertos com o uso dos imunobiológicos na psoríase. No entanto, a avaliação mais pormenorizada dos dados por somente nove meses de tratamento não traz informações significativas para avaliar o impacto esperado dessas drogas no controle de uma doença crônica como a psoríase. Por outro lado, já demonstra que o grau de resposta prevista em longo prazo pode não ser conseguido com apenas 24 semanas de tratamento, visto que há perda de resposta em alguns casos após esse período. O contrário também é possível, existindo evidências de que muitos pacientes que não apresentam uma resposta satisfatória nas primeiras 24 semanas de tratamento podem vir a apresentar resultados significativos após tratamento prolongado, especialmente com o etanercepte.

Nessa pesquisa, o IFX conseguiu a melhor eficácia nos pacientes tratados e, inclusive, foi o que melhor manteve a resposta com nove meses de tratamento, contrariando dados de diversas publicações prévias. Um número maior de pacientes utilizando cada uma das medicações imunobiológicas, sendo observados por tempo mais prolongado, é necessário para trazer informações mais concretas sobre a eficácia. Em geral, o escore do PASI médio nos pacientes do estudo reduziu de 17.95 para 4.88, resposta semelhante ao que já foi descrito na literatura.

Driessen *et al.* demonstraram, em estudo prospectivo com 118 pacientes e 148 tratamentos com biológicos registrados, especialmente com etanercepte, que a influência na resposta terapêutica das características do paciente, como gênero, idade, PASI basal, índice de massa corporal, número de tratamentos sistêmicos prévios e duração da psoríase, foi limitada<sup>91</sup>. Apesar de não atingir significância estatística, os pacientes com um PASI basal acima de 20 apresentaram uma redução média do PASI maior que os pacientes com PASI basal menor que 20, assim como houve uma eficácia maior dos tratamentos nos pacientes com tempo de evolução mais prolongado de doença. A resposta com o ETN se manteve estável por até 3 anos de tratamento, mas em geral acompanhado de lesões persistentes que mantinham os pacientes com quadro cutâneo moderado. Efeitos colaterais graves foram infreqüentes. No nosso estudo, o PASI basal foi o único fator que mostrou significância estatística para prever a resposta da terapia biológica, com os pacientes que evoluíram com resposta ótima (PASI 75) com 24 semanas de tratamento apresentando índices de acometimento e extensão da doença consideravelmente maiores que os que não atingiram esse alvo de resposta nesse período, sem distinção de agente utilizado no tratamento.

A resposta dada como favorável da evolução dos quadros após o tratamento pelos pacientes e a impressão de melhora das lesões de pele e da qualidade de vida também demonstra um bom impacto da terapia biológica na auto-avaliação e auto-estima dos pacientes.

Eventos adversos foram registrados em nove pacientes estudados (50%) durante o período de acompanhamento, alguns com relação significativa com a terapia biológica, outros podendo ser relacionados ou não ao tratamento. A taxa observada é semelhante à observada em alguns outros estudos observacionais publicados na literatura.

Por outro lado, uma pesquisa do grupo espanhol de psoríase evidenciou apenas um caso de tuberculose pulmonar em um grupo de 988 pacientes **(93)**, em comparação a um caso de tuberculose pulmonar entre 18 pacientes estudados nessa pesquisa, além de três casos com evidência de surgimento de tuberculose latente durante o tratamento. Isto provavelmente é explicado pelas altas taxas de infecções pelo bacilo da tuberculose na população brasileira quando comparadas a outras populações e pela imunização pela vacina BCG na população. Além disso, o rastreamento da infecção latente pela tuberculose através do teste tuberculínico pelo PPD (derivado de proteína purificada) sofre diversas influências, seja pela doença de base (sabe-se que a psoríase altera a resposta celular dos portadores) ou por exames prévios (PPD's realizados previamente podem estimular uma resposta específica nos pacientes submetidos a esse teste). Adicionalmente, sabe-se que o PPD é um exame limitado, com baixa especificidade e sensibilidade.

Atualmente, discute-se a manutenção do PPD como exame de rastreamento e monitoramento da tuberculose latente nos pacientes que utilizam os agentes imunobiológicos. Devido às limitações desse exame, alguns países desenvolvidos já vêm utilizando testes mais específicos para tuberculose latente, como o *Quantiferon*.

O IFX foi o agente mais incriminado nas reações adversas nesse estudo. Autores italianos já haviam realizado um estudo de coorte retrospectivo que mostrou informações semelhantes<sup>92</sup>. Foram avaliados 103 pacientes, com o objetivo de descrever a frequência e as características clínicas dos efeitos adversos, e de avaliar e comparar a tolerabilidade e segurança do uso do efalizumab, etanercepte, adalimumabe e infliximabe na prática clínica. Um total de 136 cursos de tratamento foi administrado, com uma duração média de 16 meses/paciente. 55 pacientes receberam o efalizumabe, 45 o etanercepte, 33 o infliximabe e 3 o adalimumabe. O IFX teve uma taxa de incidência de suspensão devido a eventos adversos graves 5.9 vezes maior que o ETN e 9.8 vezes maior que o EFA, com um  $p < 0,05$ , principalmente devido às reações infusionais, imunogenicidade (desenvolvimento de anticorpos anti-nucleares ou síndrome lúpus-símile) e má-aderência ao tratamento. Foi evidenciado que mais pacientes obtiveram boa resposta com o IFX (eficácia 3.4 vezes maior que o ETN e 4.1 vezes maior que o EFA), mas a tolerabilidade em longo-prazo foi maior para o EFA e o ETN, devido ao melhor perfil de segurança e uma maior aderência ao tratamento.

Os pacientes que fizeram parte do nosso estudo tiveram raras reações relacionadas à infusão das medicações. Somente um paciente apresentava um relato de reação infusional aguda com o IFX descrita. Além disso, não foram observadas reações paradoxais, como exacerbação das lesões psoriásicas, e surgimento de outras lesões cutâneas (eritema multiforme, vasculite cutânea de pequenos vasos) nos pacientes do estudo, o que já foi descrito em vários pacientes em regime de tratamento da psoríase com os biológicos e em pacientes tratados para outras doenças, como doença de Crohn, retocolite ulcerativa e artrite reumatóide<sup>93,94</sup>. Acreditamos que a raridade na ocorrência desses efeitos colaterais seja em decorrência do reduzido número de tratamentos revisados.

Os pacientes com quadro cutâneo isolado, sem diagnóstico de artrite psoriásica, tiveram mais dificuldade de obter a medicação nos órgãos públicos, necessitando frequentemente de auxílio jurídico para a obtenção. Isto demonstra a necessidade da intervenção dos dermatologistas e seus representantes nesses segmentos, para conscientizar os grupos responsáveis sobre o impacto da doença cutânea em vários aspectos da vida do paciente, inclusive com perda da produtividade, chegando a ser semelhante aos pacientes com psoríase artropática.

## 6 CONCLUSÃO

Esse estudo sofre as conseqüências por ser uma pesquisa retrospectiva, com os diversos vieses inerentes a esse tipo de pesquisa. Além disso, o número pequeno de pacientes estudados e o período de acompanhamento (*follow-up*) curto de tratamento com os imunobiológicos limitam a realização de uma avaliação mais abrangente e fidedigna da eficácia e tolerabilidade da terapia imunobiológica na prática clínica, principalmente na população portadora de psoríase grave tratada com essas medicações no ambulatório do serviço de dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Por outro lado, o estudo demonstra bem a experiência inicial do serviço no tratamento de uma amostra de pacientes com psoríase grave e recalcitrante com os agentes imunobiológicos, sendo um retrato realista do uso dessas medicações na prática clínica na maioria dos serviços terciários do Brasil. Teoricamente, existe uma maior tendência a lesões persistentes em respondedores, visto a refratariedade comum aos quadros habitualmente tratados com os imunobiológicos na prática clínica, e uma maior probabilidade do aparecimento de não-respondedores e eventos adversos, devido aos fatores de risco associados, como comorbidades, utilização de outras medicações, hábitos de vida que influenciam na evolução do tratamento, entre outros.

Há uma necessidade clara de publicações que evidenciem as influências das características comuns dos pacientes com psoríase grave na prática clínica na eficácia e segurança do tratamento com os agentes imunobiológicos. Logo, este estudo pode servir como modelo para futuras avaliações com um número maior de pacientes e por um período maior de acompanhamento.

## REFERÊNCIAS

1. NESTLE, F.; KAPLAN, D.H.; BARKER, J. Psoriasis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.361, p.496-509, 2009.
2. LEBWOHL, M. Psoriasis. **Lancet**, London, v.361, p.197-204, 2003.
3. MACDONALD, A., BURDEN, A.D. Psoriasis: advances in pathofisiology and management. **Postgrad. Med. J.**, Oxford, v.83, p. 690-697, 2007.
4. LANGLEY ,R,G. *et al.* Biologic therapeutics in the treatment of psoriasis. part 1: review. **J. Cut. Med. Surg.**, New York, v.11, p.99-122, 2003.
5. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Consenso Brasileiro de Psoríase 2009**. Rio de Janeiro, 2009.
6. SCHON, M.P.; BOEHNCKE, H. Psoriasis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.352, p.1899-1912, 2005.
7. GUDJONSSON, J.E.; ELDER, J.T. Psoriasis: epidemiology. **Clin. Dermatol.**, Philadelphia, v.25 p.535-546, 2007.
8. RUDERMAN, E.; TAMBAR. S. Psoriatic arthritis: prevalence, diagnosis, and review of therapy for the dermatologist. **Dermatol. Clin.**, Philadelphia, v.22,p. 477-486, 2004.
9. REICH, K.; KRUGER K.; MOSSNER, R. Epidemiology end clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. **Br. J. Dermatol.**, London, v. v.160, p.1040-1047, 2009.
10. WILSON, F.C.; ICEN, M.; CROWSON, C.S. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. **Arthritis Rheum.**, Atlanta, v.61, p.233-239, 2009.
11. AUGUSTIN, M.; REICH, K.; BLOME, C. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. **Br. J. Dermatol.**, London, v.163, p.580-585, 2010.
12. MIOT, H.A. Genética da psoríase. In: ROMITI, R. **Novos conceitos em psoríase**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p.32-38.
13. SANCHEZ, A.P.G. Imunopatogênese da psoríase. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v.85, p.747-749, 2010.
14. MENTER, A. *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.58, p.826-850, 2008.
15. GOTTLIEB, A. *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.58, p.851-864, 2008.
16. SAMPAIO, S.A.P.; RIVITTI, E.A. Erupções eritêmato-escamosas. In: \_\_\_\_\_. **Dermatologia** . 3.ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007. p.227-246.

17. KIMBALL, A.B. *et al.* National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.58, p.1031-1042, 2008.
18. PATEL, R.V. *et al.* Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.60, p.1001-1017, 2009.
19. LANGLEY, R.G.; ELLIS, C.N. Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity index, psoriasis global assessment, and lattice system physician's global assessment. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.51, p.563-569, 2004.
20. MEASE, P.J.; MENTER, M.A. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatological perspective. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.54, p. 685-704, 2006.
21. TORRES, R.A.T. *et al.* Comparação entre questionários de qualidade de vida e sua correlação com a evolução clínica de pacientes com psoríase. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v.86, p.45-49, 2011.
22. KATUGAMPOLA, R.P.; LEWIS, V.J.; FINLAY, A.Y. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. **Br. J. Dermatol.**, London, v.156, p.945-950, 2007.
23. GULLIVER, W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. **Br. J. Dermatol.**, London, v.159, Suppl. 2, p.2-9, 2008.
24. MENTER, A. *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.60, p.643-659, 2009.
25. MENTER, A. *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.62, p.114-135, 2010.
26. MENTER, A. *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.61, p.451-485, 2009.
27. NALDI, L.; GRIFFITHS, C.E. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. **Br. J. Dermatol.**, London, v.152, p.597-615, 2005.
28. MARTINS, G.A.; ARRUDA, L. Tratamento sistêmico da psoríase - Parte I: metotrexato e acitretina. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v.79, p.263-278, 2004.
29. KIPNIS, C.D. *et al.* Biologic treatments for psoriasis. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.52, p.671-682, 2005.
30. GISONDI, P.; GIROLOMONI, G. Biologic therapies in psoriasis: a new therapeutic approach. **Autoimmun. Rev.**, Amsterdam, v.6, p.515-519, 2007.
31. STERRY, W. *et al.* Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. **Br. J. Dermatol.**, London, v.

- v.151, p.3-17, 2004.
32. BAHNER, J.D.; CAO, L.Y.; KORMAN, N.J. Biologics in the management of psoriasis. **Clin. Cosm. Invest. Dermatol.**, v.2, p.111-128, 2009.
  33. WEGER, W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. **Br. J. Pharmacol.**, London, v.160, p.810-820, 2010.
  34. PAPOUTSAKI, M.A.; COSTANZO, M.A.; CHIMENTI, M.S. Emerging treatments in the management of psoriasis: biological targeting with ustekinumab. **Clin. Cosm. Invest. Dermatol.**, v.2, p.95-103, 2009.
  35. CASTELO-SOCCIO, L.; VAN VOORHEES, A.S. Long-term efficacy of biologics in dermatology. **Dermatol. Ther.**, Copenhagen, v.22, p.22-33, 2009.
  36. SÁNCHEZ-CARAZO, J.L. Present and future of biologic therapy in dermatology. **Actas Dermosifiliogr.**, Madrid, v.99, p.89-90, 2008.
  37. CABALLERO, M.J. *et al.* Use of biological agents in patients with moderate to severe psoriasis. **Arch. Dermatol.**, Chicago, v.143, p.846-850, 2007.
  38. NICKOLOFF, B.J.; STEVENS, S.R. What have we learned in dermatology from the biologic therapies? **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.54, Suppl. 2, p. S143-151, 2006.
  39. HUANG, W. *et al.* To test or not to test? An evidence-based assessment of the value of screening and monitoring tests when using systemic biologic agents to treat psoriasis. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.58, p.970-977, 2008.
  40. SMITH, C.H. *et al.* British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis. **Br. J. Dermatol.**, London, v.161, p.987-1019, 2009.
  41. FORTALEZA, G.T.M. *et al.* Tuberculose esplênica durante tratamento de psoríase com infliximabe. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v.84, p.420-424, 2009.
  42. TRACEY, D. *et al.* Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. **Pharmacol. Ther.**, Oxford, v.117, p.244-279, 2008.
  43. VALESINI, G. *et al.* Biological and clinical effects of anti-TNFalpha treatment. **Autoimmun. Rev.**, Amsterdam, v.7, p.35-41, 2007.
  44. LEMAN, J.A.; BURDEN, A.D. Treatment of severe psoriasis with infliximab. **Ther. Clin. Risk Manag.**, v.4, p.1165-1175, 2008.
  45. GOTTLIEB, A. Infliximab for psoriasis. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, 49, p.112-117. 2003.
  46. SARACENO R. *et al.* Infliximab in the treatment of plaque type psoriasis. **Clin. Cosm. Invest. Dermatol.**, v.2, p.27-37, 2009.
  47. SMITH, C.H. *et al.* Infliximab for severe, treatment-resistant psoriasis: a prospective, open-label study. **Br. J. Dermatol.**, London, v.155, p.160-169, 2006.
  48. KALB, R.E.; GURSKE, J. Infliximab for the treatment of psoriasis: clinical experience at the State University of New York at Buffalo. **J Am Acad**

- Dermatol, **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, 53, p.616-22, 2005.
49. DUARTE, A.A.; CHEHIN, F.B. Moderate to severe psoriasis treated with infliximab - 53 patients: patients profile, efficacy and adverse effects. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v.86, p.157-163, 2011.
  50. FELDMAN, S. The quality of life of patients with severe psoriasis treated with infliximab\*1. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.50, p.2, 2004. Disponível em: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). Acesso em: 12/11/2011.
  51. HAITZ, K.A.; KALB, R.E. Infliximab in the treatment of psoriasis in patients previously treated with etanercept. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.57, p.120-125, 2007.
  52. MENTER, A. *et al.* A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.56, p.31 e1-15, 2007.
  53. PULG, L. *et al.* Reactions to infliximab infusions in dermatologic patients: consensus statement and treatment protocol. **Actas Dermosifiliogr.**, Madrid, v.100, p.103-112, 2009.
  54. POULALHON, N. *et al.* A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. **Br. J. Dermatol.**, London, v.156, p.329-336, 2007.
  55. LOYOLA, A.J.C. *et al.* Infliximab no tratamento da artrite psoriásica grave. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v.80, p. 535-537, 2005.
  56. NGUYEN, T.U.; KOO, J.Y. Etanercept in the treatment of plaque psoriasis. **Clin. Cosm. Invest. Dermatol.**, v.2, p.77-84, 2009.
  57. PATHIRANA, D. *et al.* European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, Amsterdam, v.23, p. 5-70, 2009.
  58. BRAVO VERGEL, Y. *et al.* The cost-effectiveness of etanercept and infliximab for the treatment of patients with psoriatic arthritis. **Rheumatology**, Oxford, v.46, p.1729-1735, 2007.
  59. ZACHARIAE, C. *et al.* The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. **Acta Derm. Venereol.**, v.88, p.495-501, 2008.
  60. GOTTLIEB, A. *et al.* Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: A summary of safety, based on an integrated multistudy database. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.54, p.S92-S100, 2006.
  61. SUKAL, S.A.; NADIMINTI, L.; GRANSTEIN, R.D. Etanercept and demyelinating disease in a patient with psoriasis. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.54, p.160-164, 2006.
  62. PAPP, K.A. *et al.* Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, 2010. Disponível em: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). Acesso em: 12/11/2011.

63. MARTIN, B., *et al.* Clinical experience with etanercept in the treatment of psoriasis. **Actas Dermosifiliogr.**, Madrid, v.99, p.540-545, 2008.
64. ZARAGOZA, V. *et al.* Long-term safety and efficacy of etanercept in the treatment of psoriasis. **Actas Dermosifiliogr.**, Madrid, v.101, p.47-53, 2010.
65. AHMAD, K.; ROGERS, S. Two years of experience with etanercept in recalcitrant psoriasis. **Br. J. Dermatol.**, London, v.156, p.1010-1014, 2007.
66. PALLER, A.S. *et al.* Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.358, p.241-251, 2008.
67. PALLER, A.S., *et al.* Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.63, p.762-768, 2010.
68. MILITELLO, G. *et al.* Etanercept for the treatment of psoriasis in the elderly. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.55, p.517-519, 2006.
69. MOORE, A. *et al.* A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.56, p.598-603, 2007.
70. TRACZEWSKI, P.; RUDNICKA, L. Adalimumab in dermatology. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, London, v.66, p. 618-625, 2008.
71. ALWAWI, E.A.; MEHLIS, S.L.; GORDON, K. Treating psoriasis with adalimumab. **Ther. Clin. Risk Manag.**, v.4, p.345-351, 2008.
72. CAMACHO, I.D. *et al.* Type 1 Leprosy reaction manifesting after discontinuation of adalimumab therapy. **Arch. Dermatol.**, Chicago, v.145, p. 349-351, 2009.
73. MENTER, A. *et al.* Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.58, p.106-115, 2008.
74. SAURAT, J.H. *et al.* CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). **Br. J. Dermatol.**, London, v. 158, p. 558-566, 2008,
75. REICH, K., *et al.* Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.63, p.1011-1018, 2010.
76. GORDON, K. *et al.* Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: Results from an open-label extension study for patients from REVEAL. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, 2011. Disponível em: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). Acesso em: 12/11/2011.
77. MENTER, A. *et al.* Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.63, p.448-456, 2010.
78. PAPOUTSAKI, M. *et al.* Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.57, p.269-275, 2007.

79. MEASE, P.J. *et al.* Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial (ADEPT). **Ann. Rheum. Dis.**, London, v.68, p.702-709, 2009.
80. KIMBALL, A.B. *et al.* The effects of adalimumab treatment and psoriasis severity on self-reported work productivity and activity impairment for patients with moderate to severe psoriasis. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, 2011. Disponível em: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). Acesso em: 12/11/2011.
81. BISSONNETTE, R. *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with plaque psoriasis who have shown an unsatisfactory response to etanercept. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.63, p.228-234, 2010.
82. STROBER, B.E. *et al.* Switching to adalimumab for psoriasis patients with a suboptimal response to etanercept, methotrexate, or phototherapy: efficacy and safety results from an open-label study. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.64, p.671-681, 2011.
83. ZABA, L.C. *et al.* Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. **J. Exp. Med.**, New York, v.13, p.3183-3194, 2007.
84. JANSEN. Monografia do produto: Stelara. 2010.
85. MERCURI, S.R.; NALDI, L. Potential role of ustekinumab in the treatment of chronic plaque psoriasis. **Biologics: Targets & Therapy**, New York, v.4, p. 119-129, 2010.
86. LEONARDI, C.L. *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). **Lancet**, London, v.371, p.1665-1674, 2008.
87. PAPP, K.A. *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). **Lancet**, London, v.371, p.1675-1684, 2008.
88. GRIFFITHS, C.E., *et al.* Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.362, p.118-128, 2010.
89. KRAGBALLE, K., Efalizumab in the treatment of chronic plaque psoriasis: experiences from the largest psoriasis treatment centre in Denmark. **Br J Dermatol**, 2007. **Br. J. Dermatol.**, London, v.156, p.7-11, 2007.
90. BRUNASSO, A.M. *et al.* Tolerability and safety of biological therapies for psoriasis in daily clinical practice: a study of 103 Italian patients. **Acta Dermatol. Venereol.**, v.91, p.44-49, 2011.
91. DRIESSEN, R.J. *et al.* Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. **Br. J. Dermatol.**, London, v.160, p.670-675, 2009.
92. SANCHEZ-REGAÑA, M. *et al.* Adverse reactions during biological therapy for psoriasis: results of a survey of the Spanish Psoriasis Group. **Actas Dermosifiliogr.**, Madrid, v.101, p.156-163, 2010.

93. BRUNASSO, A.M.; LAIMER, M.; MASSONE, C. Paradoxical reactions to targeted biological treatments: A way to treat and trigger? *Acta Dermatol. Venereol*, v.90, p.183-185, 2010.
94. SHMIDT, E. *et al.* Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors: The Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, 2011. Disponível em: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). Acesso em: 12/11/2011.