

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

FILIPPE BRITO RODRIGUES
TAIARA DE AZEVEDO NASCIMENTO

**O EMPREGO DE IMUNOBIOLOGICOS NA PSORÍASE E SUAS
COMPLICAÇÕES**

Duque de Caxias

2020

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

FILIPPE BRITO RODRIGUES
TAIARA DE AZEVEDO NASCIMENTO

**O EMPREGO DE IMUNOBIOLOGICOS NA PSORÍASE
E SUAS COMPLICAÇÕES**

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Professor Bruno Eduardo Morais Nunes

Duque de Caxias

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO - NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

R696e Rodrigues, Filipe Brito.

O emprego de imunobiológicos na psoríase e suas complicações / Filipe Brito Rodrigues, Taiara de Azevedo Nascimento. – Duque de Caxias, 2020.
82 f. : il. ; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, 2020.

“Orientador: Prof. Bruno Eduardo Morais Nunes”.

Referências: f. 59-69.

1. Medicina. 2. Dermatologia. 3. Psoríase. 4. Psoríase - Tratamento. 5. Produtos biológicos. I. Nascimento, Taiara de Azevedo. II. Nunes, Bruno Eduardo Morais. III. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”. IV. Título.

CDD - 610

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

FILIPPE BRITO RODRIGUES
TAIARA DE AZEVEDO NASCIMENTO

**O EMPREGO DE IMUNOBIOLOGICOS NA PSORÍASE E SUAS
COMPLICAÇÕES**

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2020

Duque de Caxias

2020

Dedicamos esse trabalho de conclusão de curso II àqueles que tanto amamos, que acreditaram e financiaram nossa maior herança, o conhecimento. Nossos queridos pais; Fábio Tavares e Aurea Mericia, Ricardo Martins (in memorian) e Sônia Azevedo, que sempre acreditaram que conseguiríamos chegar a essa etapa da vida. Aos nossos irmãos; Victor Rodrigues, Camila Rodrigues, Talita de Azevedo pelo companheirismo, cumplicidade e apoio em todos os momentos. Aos nossos animais de estimação e companheiros fieis: Mancha e Todinho, pelo amor incondicional, gestos de carinhos, olhar sincero e livres de julgamentos durante todos esses anos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos em primeiro lugar à DEUS por ter nos dado saúde e força para superar as dificuldades.

Aos nossos pais, pelo amor, carinho, paciência e compreensão, pois sem o vosso apoio e incentivo nada disto seria possível.

Aos nossos irmãos, que nos momentos de nossas ausências dedicadas ao estudo, sempre compreenderam que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente.

Ao professor orientador Bruno Eduardo Moraes Nunes, pelas valiosas e incontáveis horas dedicadas ao projeto, sempre com uma presença cheia de conhecimento e otimismo.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da nossa formação, nosso muito obrigado.

EPÍGRAFE

Enquanto houver vontade de lutar haverá esperança de vencer.

(Santo Agostinho)

RESUMO

Introdução: A psoríase é uma doença crônica autoimune e inflamatória, que afeta cerca 3% da população mundial. Apresenta um caráter multifatorial com um forte componente genético, no entanto também sofre influência de fatores ambientais. Pode acometer pele e articulações, com grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. A escolha do tratamento vai depender da apresentação e severidade da doença, além do custo benefício e qualidade de vida do paciente. O advento dos produtos biológicos trouxe uma mudança de paradigma no tratamento e no entendimento da patogênese da psoríase. Esta nova abordagem terapêutica tem-se demonstrado altamente direcionada e especializada, uma vez que atua em alvos específicos envolvidos na imunopatogênese da doença. **Objetivos:** Esse trabalho tem por objetivo promover uma revisão narrativa sobre os aspectos fisiopatológicos e a terapêutica com o uso de imunobiológicos na psoríase. **Métodos:** Foi realizada uma revisão não sistemática da literatura, exploratória com abordagem qualitativa, buscando informações através de levantamento bibliográfico de artigos científicos publicados entre 2015 e 2020 nas bases de dados da Pubmed (*National Library of Medicine*), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), e Biblioteca Cochrane. **Discussão:** As quatro classes de imunobiológicos utilizados para o tratamento da psoríase são os inibidores de TNF- α , inibidor da IL-12/23, inibidores da IL-17 e os inibidores da IL-23. Os imunobiológicos mostraram-se altamente eficientes no tratamento da psoríase e têm um bom perfil de segurança. Entretanto, deve-se realizar o manejo do paciente de forma a prevenir as possíveis complicações do tratamento. **Conclusão:** A prática clínica baseada em evidências no manejo dos pacientes com psoríase moderada a grave deve acompanhar o ritmo do repertório de possíveis terapias que vêm rapidamente surgindo. Vale ressaltar a importância do médico generalista de saber manejar um doente com psoríase moderada a grave, sendo capaz de reconhecer os efeitos adversos mais comuns e as peculiaridades das drogas imunobiológicas disponíveis.

Palavras-chave: psoríase, psoríase e tratamento, psoríase e biológicos.

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a chronic autoimmune and inflammatory disease, which affects about 3% of the world population. It has a multifactorial character with a strong genetic component, however it is also influenced by environmental factors. It can affect skin and joints, with a great impact on the quality of life of affected individuals. The choice of treatment will depend on the presentation and severity of the disease, in addition to the cost benefit and quality of life of the patient. The advent of biological products brought a paradigm shift in the treatment and understanding of the pathogenesis of psoriasis. This new therapeutic approach has proven to be highly targeted and specialized, since it acts on specific targets involved in the immunopathogenesis of the disease. **Objectives:** This work aims to promote a narrative review on the pathophysiological and therapeutic aspects with the use of immunobiologicals in psoriasis. **Methods:** A non-systematic exploratory literature review with a qualitative approach was carried out, seeking information through a bibliographic survey of scientific articles published between 2015 and 2020 in the databases of Pubmed (National Library of Medicine), Scielo (Scientific Electronic Library Online) , and Cochrane Library. **Discussion:** The four classes of immunobiologicals used to treat psoriasis are TNF- α inhibitors, IL-12/23 inhibitors, IL-17 inhibitors and IL-23 inhibitors. Immunobiologicals have been shown to be highly efficient in the treatment of psoriasis and have a good safety profile. However, the patient must be managed in order to prevent possible treatment complications. **Conclusion:** Evidence-based clinical practice in the management of patients with moderate to severe psoriasis should keep pace with the repertoire of possible therapies that are rapidly emerging. It is worth mentioning the importance of the general practitioner of knowing how to manage a patient with moderate to severe psoriasis, being able to recognize the most common adverse effects and the peculiarities of the available immunobiological drugs.

Keywords: psoriasis, psoriasis and treatment, psoriasis and biological.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Psoríase Vulgar-----	19
Figura 2 - Psoríase Gutata -----	20
Figura 3 - Psoríase Pustulosa -----	22
Figura 4 - Psoríase Inversa-----	23
Figura 5 - Psoríase Eritrodérmica-----	24
Figura 6 - Artrite Psoriática-----	25
Figura 7 - Reação à infusão de tipo imediato ao infliximabe-----	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACH	Acrodermatite contínua de Hallopeau (<i>Acrodermatitis continua of Hallopeau</i>)
ADA	Anticorpo antidrogas
APC	Célula apresentadora de antígeno (<i>antigen-presenting cell</i>)
APs	Artrite psoriática
ASLO	Anticorpo antiestreptolisina O
BSA	Superfície da área corporal acometida (<i>Body Surface Area</i>)
CCE	Carcinoma cutâneo de células escamosas
DLQI	Índice de qualidade de vida em dermatologia (<i>Dermatology Life Quality Index</i>)
DNA	Ácido desoxirribonucleico (<i>Deoxyribonucleic acid</i>)
FDA	Agência federal do departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (<i>Food and Drug Administration</i>)
FMD	Dilatação mediada por fluxo
HBV	Vírus da hepatite B (<i>hepatitis B virus</i>)
HCV	Vírus da hepatite C (<i>hepatitis C virus</i>)
HLA	Antígeno leucocitário humano (<i>Human leukocyte antigen</i>)
IFN	Interferão
IL	Interleucina
INN	Denominação comum internacional (<i>International Nonproprietary Names</i>)
ISRs	Reações no local de injeção (<i>Injection site reaction</i>)
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade (<i>major histocompatibility complex</i>)
NET	Necrólise epidérmica tóxica

NK	Células natural killers (<i>Natural Killer Cell</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PASI	Índice de gravidade e extensão da psoríase (<i>Area and Severity Index</i>)
pDC	Células dendríticas plasmocitóides (<i>Plasmacytoid dendritic cells</i>)
PEG	Proteínas com polietilenoglicol
PGA	Avaliação Médica Global (<i>Physician Global Assessment</i>)
PSORS	Gene de suscetibilidade à psoríase
PUVA	Psoraleno e radiação UVA (<i>Psoralen Ultra-Violet A</i>)
SJS	Síndrome de Stevens-Johnson (<i>Stevens Johnson Syndrome</i>)
TH1	Célula T do tipo 1
TH17	Célula T do tipo 17
TLR9	Receptor toll-like 9
TNF	Fator de necrose tumoral (<i>tumor necrosis factor alpha</i>)
UV	Radiação ultravioleta
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	13
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 – Aspecto Histórico	15
2.2 – Etiologia	16
2.3 – Patogênese	17
2.4 – Apresentações Clínicas	18
2.5 – Diagnóstico e avaliação da severidade	26
2.6 – Comorbidades	27
2.7 – Abordagem Terapêutica	28
3 – OBJETIVOS	46
3.1 Geral	46
3.2 Específicos	46
4 – MATEIRAL E MÉTODOS	47
5 – DISCUSSÃO	48
5.1 – Preocupações de segurança comuns no uso de imunobiológicos	48
6 – CONCLUSÃO.....	58
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
8 – ANEXOS.....	70

1 – INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica, não contagiosa, que apresenta predominantemente manifestações cutâneas, ungueais e articulares,¹ e é caracterizada pela proliferação excessiva e diferenciação aberrante de queratinócitos. É uma doença prevalente, afetando cerca 3% da população mundial.² O início da psoríase possui um padrão bimodal, com o primeiro e o segundo pico em torno dos 30-39 e 60-69 anos de idade, respectivamente,³ podendo causar um grande impacto na qualidade de vida.⁴ Por ser uma doença de inflamação sistêmica, a psoríase está associada a múltiplas comorbidades, incluindo doenças cardiovasculares e malignidade. O diagnóstico é principalmente clínico e poucas vezes é necessária uma biópsia de pele.⁵ Embora a etiologia da psoríase permaneça desconhecida, acredita-se que a doença tenha causa multifatorial, com vários componentes-chave, incluindo suscetibilidade genética, gatilhos ambientais em combinação com rompimento da barreira cutânea e disfunção imunológica.⁶

A psoríase caracteriza-se pelo surgimento de placas eritemato-escamosas, de dimensões variadas, com bordas bem delimitadas e graus variáveis de acúmulo de escamas. As escamas são branco-prateadas, secas, aderidas e deixam pontilhado sanguinolento ao serem removidas. As formas clínicas da psoríase têm características peculiares, mas podem ser sobrepostas e estar ou não associadas à artrite psoriaca: crônica em placas (ou vulgar), em gotas (gutata), pustulosa, eritrodérmica, invertida (flexora) e ungueal. A psoríase crônica em placas é a apresentação mais frequente (75%-90%), sendo a descamação o principal sinal relatado (92%). Cerca de 80% dos casos são considerados leves a moderados e melhoram com tratamento tópico; os casos considerados graves correspondem a 20%-30% e frequentemente necessitam de terapêutica sistêmica.¹

A patogênese da psoríase parece ser impulsionada pela interação entre células imunes inatas, células imunes adaptativas e queratinócitos, em um processo mediado por citocinas,⁷ que desempenham um papel proeminente no desenvolvimento das lesões psoriáticas clássicas. A resposta imune é celular; as células T do tipo 1 (TH1) e do tipo 17 (TH17) são ativadas por interleucina (IL) -12 e IL-23 secretadas por células apresentadoras de antígeno na pele.

Por meio de várias citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α - *Tumor necrosis factor alpha*), essas células causam um estado inflamatório crônico e alteram a hiperproliferação epidérmica, diferenciação, apoptose e neoangiogênese que produzem os achados cutâneos observados nesta doença.⁸

No passado, quando apenas o tratamento tópico, a fototerapia e a terapia sistêmica oral estavam disponíveis, alguns pacientes podiam obter satisfação limitada devido à sua eficácia insuficiente e a eventos adversos. O advento dos produtos biológicos trouxe uma mudança de paradigma no tratamento e no entendimento da patogênese da psoríase.⁹ As terapias biológicas mais recentes têm como alvo as vias de sinalização e citocinas identificadas na patogênese da psoríase e proporcionam uma melhora clínica notável⁸. Certas terapias com o uso de imunobiológicos podem ser mais adequadas para determinados subconjuntos da população de pacientes e nem todos os pacientes podem responder bem à terapia com uso de imunobiológicos escolhida inicialmente. Portanto, é imperativo entender os principais benefícios e limitações de cada terapia.¹⁰

Devido à natureza crônica da doença, a maioria dos pacientes necessita de terapia à longo prazo,¹¹ e portanto, a demanda de substituição de medicamentos biológicos está aumentando devido à maior expectativa do paciente e à diminuição da eficácia no uso a longo prazo. Além disso, os efeitos adversos induzidos pelas medicações biológicas podem requerer que a devida medicação seja substituída.¹²

Aqui, nessa pesquisa, pretende-se realizar uma revisão narrativa atualizada sobre o emprego dos imunobiológicos em pacientes com psoríase moderada a grave, considerando os principais benefícios da terapia de acordo com o perfil clínico do paciente e as suas possíveis complicações, e dessa forma, auxiliar na compreensão do manejo farmacológico relacionado ao uso de imunobiológicos.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ASPECTO HISTÓRICO

O termo psoríase vem do grego “psoriasis”, que significa erupção sarnenta. Os primeiros relatos acerca da doença apontam para Hipócrates (460-375 a.C.), que classificou como “as doenças secas e descamativas” e “erupções escamosas” referindo-se a psoríase e lepra, ambas denominadas como “lopoi” (de lepo, descamar). Foi Galeno (133-200 d. C.) quem criou a palavra psoríase, que deriva do grego “psora”= prurido.¹³

Até meados do século XVIII, as doenças como psoríase e hanseníase eram tratadas e qualificadas como iguais, portanto os pacientes que sofriam destes problemas também sofriam com o preconceito e a marginalização da sociedade, uma vez que, desde os primórdios quem adquirisse hanseníase seria considerado como imundo.¹⁴ Coube a Robert Willan, no início do século XIX, a caracterização mais precisa, bem como a descrição de suas diferentes variantes clínicas.¹³ Apenas em 1841, Ferdinand von Hebra descreveu como diferenciar entre psoríase e lepra, dividindo em dois termos lepra graecorum e psora leprosa.^{15, 16}

Durante o século seguinte acreditou-se que a psoríase era causada pela proliferação excessiva de células da pele e a inflamação crônica era apenas o efeito colateral.¹⁷ Antes de 1980, a psoríase era entendida como uma doença principalmente dos queratinócitos. Nos próximos 20 anos, o papel do sistema imunológico foi reconhecido e atualmente é considerado uma doença imunomediada envolvendo a ativação da imunidade inata e adaptativa.¹⁸

2.2 ETIOLOGIA

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, com diferenciação irregular dos queratinócitos basais, o que contribui para o aumento da sua proliferação.¹⁹ A etiologia do distúrbio é incerta, mas acredita-se que certos gatilhos ambientais perturbem a homeostase do sistema imunológico da pele em indivíduos geneticamente predispostos, levando a uma ativação imunológica prejudicada em pacientes com psoríase.^{19,20}

Dentre as influências ambientais, relacionadas no desencadeamento da psoríase, destacam-se; alguns traumas, queimaduras ou irritantes químicos que podem ativar o desenvolvimento de psoríase. O álcool, tabaco, obesidade, e certos fármacos como β -bloqueantes, lítio, anti-inflamatórios não esteroides e anti-maláricos podem induzir a dermatose ou agravá-la. Também as infecções do trato respiratório superior, especialmente amigdalites e faringites provocadas por *Streptococcus*, são fortemente associadas à indução e agravamento da psoríase. Por último, o stress, tanto físico como emocional, atua diretamente no aparecimento e agravamento da doença, ao interferir no processo inflamatório e proliferativo das células de defesa nessa enfermidade.^{21,22}

A psoríase é uma doença inflamatória da pele caracterizada por célula T impulsionado hiperplasia epidérmica. As células T que se infiltram nas lesões cutâneas da psoríase exibem um fenótipo T-helper / célula citotóxica 17 e conduzem a inflamação psoriática através de um padrão complexo de citocinas com as citocinas de assinatura IL-17A, IL-22 e IFN- γ .²³

Mais de 40 loci têm sido associados a uma maior suscetibilidade de desenvolvimento de psoríase, cada um com múltiplos genes que estão relacionados com a função de barreira da pele, assim como com a imunidade inata e adquirida. O envolvimento destes genes e das respectivas proteínas codificadas demonstra a relação entre as alterações no sistema imunitário e a patogênese da psoríase.²²

A psoríase é multifatorial e tem uma predisposição genética complexa. Para descobrir genes candidatos mais específicos para a psoríase, estudos clássicos de ligação foram conduzidos. Até o momento, 13 locais de suscetibilidade à psoríase (PSORS) 1-13 foram identificados como associados à psoríase. PSORS1 é o locus replicado com mais frequência para a psoríase e está localizado no cromossomo 6p 21.3. O antígeno leucocitário humano (HLA - *Human leukocyte antigen*) - Cw6 (C*06:02) é o principal gene de risco de psoríase em populações caucasianas. Ele está localizado no locus de suscetibilidade à psoríase dentro do Complexo principal de histocompatibilidade (MHC - *Major histocompatibility complex*) no cromossomo 6, que é responsável por aproximadamente 50% do risco de doença.^{23,24}

A falta de concordância no aparecimento de psoríase em gêmeos monozigóticos (observa-se o desenvolvimento de psoríase em ambos os irmãos em cerca de 67% dos casos), associada ao facto de existirem doentes com psoríase sem antecedentes familiares, sugere que a patologia não obedece somente a fatores genéticos, ficando assim evidente a relevância da influência externa no desencadeamento e evolução da psoríase.²²

2.3 PATOGÊNESE

A principal característica da psoríase é a inflamação sustentada que leva a proliferação descontrolada de queratinócitos e diferenciação disfuncional. Distúrbios nas respostas imunes inatas e adaptativas cutâneas são responsáveis pelo desenvolvimento e sustentação da inflamação psoriática.²⁵ Na patologia celular e molecular, a psoríase é considerada uma doença cutânea mediada por células T, envolvendo células T helper Th1 e Th17 para promover a inflamação pela produção de citocinas, incluindo TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-17A, IL-22, e IL-23.²⁶

A patogênese da psoríase pode ser conceituada em uma fase de iniciação possivelmente desencadeada por trauma (fenômeno de Koebner), infecção ou drogas e uma fase de manutenção caracterizada por uma progressão clínica crônica.²⁵ Alguns dos gatilhos

da psoríase são conhecidos por perturbar ou estressar os queratinócitos na epiderme que por sua vez libera o próprio ácido desoxirribonucléico (DNA - *Deoxyribonucleic acid*) e o peptídeo anti-microbiano LL-37 (catelicidina). Além do próprio DNA, o DNA derivado de patógenos é capaz de formar um complexo com LL-37. O complexo se liga ao receptor toll-like 9 (TLR9) nas células dendríticas plasmocitóides (pDC - *Plasmacytoid dendritic cells*) na derme.²⁷ A ativação das pDC é chave para iniciar o desenvolvimento da placa psoriática, e é caracterizada pela produção de IFN do tipo 1 (IFN- α e IFN- β).²⁵ A sinalização do IFN tipo 1 estimula a migração das células dendríticas mieloides para os linfonodos de drenagem locais. Ao contato com as células T naive em repouso, elas secretam citocinas, incluindo TNF- α , IL-12 e IL-23.²⁷ A IL-12 induz a diferenciação das células T naive para células Th1. A IL-23 é fundamental para a sobrevivência e proliferação das células Th17 e Th22. As células Th1 secretam IFN- γ e TNF- α ; as células Th22 secretam IL-22; e as células Th17 secretam IL-17, IL-22 e TNF- α . Entre essas vias de sinalização, a ativação mediada por IL-23 da via Th17 é considerada predominante.²⁸

A secreção de IL-17 e IL-22 pelas células Th17 estimulam a proliferação dos queratinócitos. O TNF- α também facilita a proliferação dos queratinócitos, a adesão entre as células, além do crescimento e invasividade dos fibroblastos dérmicos nas lesões psoriásicas. Esta proliferação epidérmica com diferenciação anormal, infiltrado inflamatório e vasculatura alterada resulta em manifestações cutâneas de placas eritematosas com escamas prateadas.²⁹

2.4 APRESENTAÇÕES CLÍNICAS

Devido à frequência da doença em todo o mundo e às suas características clínicas, a psoríase despertou o interesse de muitos cientistas na academia e também na pesquisa industrial.³⁰ Existem cinco subtipos de psoríase: vulgar (placa), gutata, pustular, inversa e eritrodérmica. A variação mais comum da psoríase é a psoríase em placas, que afeta aproximadamente 85% -90% dos pacientes com psoríase.⁶

A apresentação clínica da psoríase pode variar ao longo da vida do paciente, com diferenças observadas entre as variantes adulto, adolescente e infantil. Embora as crianças possam ter psoríase em placas como os adultos, as lesões pediátricas tendem a ser menores, mais finas e menos escamosas, especialmente na doença de início recente.³¹

Psoríase Vulgar

Quase 90% dos indivíduos têm psoríase vulgar e a maioria das pesquisas até o momento investigou essa forma da doença.²⁰ A marca registrada da psoríase em placas clássica são placas bem demarcadas, simétricas e eritematosas com escamas prateadas sobrepostas (Figura 1).⁵ O “sinal de Auspitz” é comum aparecer nesta forma da doença, sendo caracterizado pela hemorragia que se observa como consequência da remoção das escamas, que é provocada, muitas vezes, pelo prurido associado.²² As placas geralmente estão localizadas no couro cabeludo, tronco, nádegas e extremidades, mas podem ocorrer em qualquer parte do corpo.⁵

Figura 1 - Psoríase vulgar



Fonte: Boehncke WH, Schön MP.³²

Aproximadamente um terço dos pacientes tem doença moderada a grave, que afeta mais de 10% da área de superfície corporal e geralmente necessita de medicamentos sistêmicos. Novas evidências indicam que os fenótipos distintos têm perfis imunogenéticos diferentes, o que provavelmente influenciará as escolhas de tratamento.²⁰ A gravidade da doença pode ser útil para orientar o manejo e é classificada como leve, moderada e grave.⁵

Psoríase gutata

A psoríase gutata é uma variante distinta da psoríase que é classicamente desencadeada por infecção estreptocócica (faringite ou perianal) e é mais comum em crianças e adolescentes do que em adultos.³³ É menos comum que a psoríase em placas, (representa apenas 2% dos casos existentes de psoríase) e a sua aparência caracteriza-se por pequenas lesões arredondadas e vermelhas que se localizam preferencialmente no tronco, braços e pernas (Figura 2).²² Estas são frequentemente referidas como “semelhantes a gotas” e respondem bem a tratamentos tópicos e fototerapias.³³

Figura 2 - Psoríase Gutata



Fonte: Kim WB, Jerome D, Yeung J.⁵

A imunopatogênese exata da psoríase gutata não é clara. No entanto, este subtipo de psoríase compartilha várias características com a psoríase em placas, incluindo uma associação com infecções por estreptococos do grupo A e o alelo do HLA - C * 06: 02 .³⁴

O diagnóstico de psoríase gutata geralmente pode ser feito apenas com base na história e no clínico. Um título elevado de antiestreptolisina O, anti-DNase B ou estreptozima pode indicar uma infecção estreptocócica recente, orientando ainda mais o diagnóstico de psoríase gutata.³³

A psoríase gutata pode causar coceira e ter um efeito profundo na auto-estima, especialmente na faixa etária psicologicamente vulnerável em que ocorre mais comumente.³⁵ Embora a maioria dos casos de psoríase gutata seja autolimitada, casos mais graves requerem tratamento com esteróides tópicos, fototerapia ou medicamentos imunossupressores. O uso de medicamentos biológicos para o tratamento da psoríase gutata recalcitrante não foi estudado sistematicamente.³⁴

Psoríase pustulosa

A psoríase pustulosa é um subtipo raro e grave de psoríase, cerca de 5% das pessoas apresentam esse caso.^{14,20} É caracterizada clinicamente pela presença de pústulas estéreis na pele variavelmente eritematosa e histologicamente por infiltração neutrofílica dérmica difusa e micropústulas na epiderme.²⁰ É geralmente observada na palma das mãos e na ponta dos dedos.¹⁷

Essas condições podem se manifestar com episódios agudos de pustulação cutânea e distúrbios sistêmicos (psoríase pustulosa generalizada) ou erupções pustulosas crônicas que afetam as palmas das mãos e plantas dos pés (pustulose palmoplantar) ou as pontas dos dedos das mãos e dos pés (acrodermatite contínua do Hallopeau) (Figura 3).³⁶

Acrodermatite contínua de Hallopeau (ACH - *Acrodermatitis continua of Hallopeau*) é uma erupção pustulosa estéril rara, considerada uma forma localizada de psoríase pustulosa. Se apresenta com pústulas sensíveis e eritema subjacente na ponta de um dedo. Geralmente ocorre após trauma local ou infecção. A progressão natural da ACH é crônica e progressiva, frequentemente resultando em complicações irreversíveis, como onicodistrofia que pode resultar em anoníquia, bem como osteíte que pode resultar em osteólise das falanges distais.³⁷

A psoríase pustulosa pode surgir por vários motivos, como uma espécie de complicação relacionada à psoríase em placa, como resultado de excesso de medicamentos, ou como um problema derivado da interrupção de um tratamento realizado com frequência e de forma rotineira.¹⁴

Segundo estudos genéticos, demonstrou ter uma etiologia distinta da psoríase vulgar. Em particular, foi demonstrada a falta de associação da psoríase pustular com o locus *PSORS1*, em notável contraste com a psoríase vulgar.²⁰

Figura 3 - Três variantes da psoríase pustulosa: psoríase pustulosa generalizada, psoríase palmoplantar e acrodermite contínua de Hallopeau (da esquerda para a direita).



Fonte: Boehncke WH, Schön MP.³²

Psoríase inversa

A psoríase inversa, também chamada de psoríase intertriginosa ou psoríase de dobras cutâneas, é uma forma incomum de psoríase, que ocorre tipicamente em áreas flexurais - virilha, axila, umbigo, fenda interglútea e genitália externa. As lesões cutâneas são placas bem demarcadas, lisas, eritematosas, não tão escamosas e infiltradas como na psoríase clássica em placa, com aspecto brilhante (Figura 4).³⁸

Figura 4 - Psoríase inversa



Fonte: Boehncke WH, Schön MP.³²

Psoríase eritrodérmica

A psoríase eritrodérmica é uma variante rara e grave da psoríase que ocorre em 1-2% dos pacientes afetados.³⁹ É caracterizada por eritema cutâneo generalizado, descamação, pústulas ou esfoliação em mais de 75% da superfície corporal e histologicamente por um infiltrado perivascular epidérmico de linfócitos e eosinófilos, capilares dilatados e hiperqueratose.^{39,40} A patogênese da psoríase eritrodérmica não é bem compreendida; no entanto, vários estudos sugerem que a doença está associada a um fenótipo predominantemente T helper 2 (Th2).⁴⁰

É uma apresentação dramática que pode surgir de psoríase, dermatite atópica, linfoma cutâneo de células T ou reações medicamentosas, mas é idiopática em cerca de 25% dos casos.⁴¹ Está bem documentado que iniciar ou descontinuar de forma abrupta corticosteroides orais e/ou tópicos ou a interrupção abrupta de agentes biológicos para psoríase pode causar um surto de psoríase eritrodérmica.³⁹

Alterações ungueais são muito comuns na psoríase eritrodérmica e podem variar de leves pontilhada para onicodistrofia grave. Além disso, os pacientes podem ter sintomas sistêmicos de febre, taquicardia, fadiga, mal-estar, calafrios, desidratação, linfadenopatia, artralgia, mialgia, insônia, suores, diarreia, constipação, alterações de peso, alodínia e, raramente, insuficiência cardíaca de alto débito (devido à perda excessiva de água e edema) e caquexia.⁴⁰

O diagnóstico diferencial inclui outros casos potencialmente fatais condições dermatológicas: reações medicamentosas, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SJS - *Stevens johnson syndrome*) e necrólise epidérmica tóxica (NET).⁴¹

Figura 5 - Psoríase eritrodérmica



Fonte: Boehncke WH, Schön MP.³²

Psoríase artropática

A artrite psoriática (APs) é uma doença inflamatória musculoesquelética associada à psoríase cutânea. Afeta homens e mulheres quase igualmente, com pico de idade entre 40 e 50 anos. Cerca de 20–30% dos pacientes com psoríase desenvolverão artrite psoriática.⁴²

As manifestações clínicas clássicas da APs incluem inchaço, sensibilidade, rigidez e dor nas articulações e tecidos circundantes (Figura 6). Dactilite (“dedo em salsicha”) é uma característica marcante da APs que envolve edema das articulações, tendões, ligamentos e tecido sinovial nas mãos e / ou pés.⁴³

É responsável por cerca de 20% dos encaminhamentos para a clínica de artrite precoce e apresenta um desafio significativo de diagnóstico e tratamento. O diagnóstico precoce é importante para prevenir a incapacidade funcional de longo prazo e para garantir o manejo ideal da artrite e das principais comorbidades.⁴⁴

Figura 6 - Psoríase artropática.



Fonte: Boehncke WH, Schön MP.³²

2.5 DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO CLÍNICA DA SEVERIDADE

O diagnóstico de psoríase geralmente é clínico. O exame físico deve incluir um exame da lesão primária e de outras áreas comuns afetadas pela psoríase, incluindo o couro cabeludo. As unhas e as articulações devem ser examinadas quanto a quaisquer alterações consistentes com psoríase, e uma história familiar deve ser obtida para elucidar o diagnóstico. O diagnóstico pode ser apoiado pelo sinal de Auspitz ou fenômeno de Koebner. Por fim, se ainda houver dúvida quanto ao diagnóstico, uma biópsia por punção pode ser realizada.⁴⁵

A classificação da psoríase em função da gravidade da doença não está estabelecida de forma uniforme, existindo diversos tipos. Os índices de gravidade que avaliam a extensão e severidade clínica da doença são fundamentais para a escolha da terapêutica a aplicar.⁴⁶

Numerosos sistemas de pontuação têm sido propostos para medir a percentagem de pele coberta pelas lesões psoriáticas.²² O mais utilizado tem sido o índice de gravidade e extensão da psoríase (PASI - *Psoriasis Area Severity Index*) no qual o avaliador deve observar o eritema, espessura, descamação e a porcentagem da área afetada de quatro regiões (cabeça / pescoço, tronco, membros inferiores e superiores) e calcular a pontuação, que varia de 0 a 72.^{22,47} Esta avaliação, devido à sua complexidade, não é comum na prática clínica, sendo a psoríase clinicamente classificada como leve se as lesões atingirem menos de 2% da superfície corporal, moderada caso envolvam 2 a 10% e severa quando acometam mais de 10%.⁴⁶

A avaliação médica global (PGA - *Physician global assessment*) é outra ferramenta de medição simplificada que avalia apenas as características da lesão, medindo grau de eritema, descamação e espessura das lesões de psoríase de todo o corpo, graduando em uma escala de seis pontos, variando de 0 (não lesão) a 6 (grave); entretanto, não fornece informações sobre a extensão da doença.⁴⁷ É importante notar que uma das limitações do PASI e do PGA é que pode haver alta variabilidade interobservador.⁴⁸

Existem ainda outros 2 métodos que servem como base de orientação ao diagnóstico da psoríase juntamente com o PASI, obtendo-se, assim, um resultado mais fiável. Os outros dois métodos existentes são superfície da área corporal acometida (BSA - *Body Surface Area*), que avalia a superfície corporal com lesões e, se este valor for superior a 10 palmos, considera-se estar perante um tipo de psoríase grave com indicação para terapêutica oral ou injetável. O outro método é o índice de qualidade de vida em dermatologia (DLQI - *Dermatology Life Quality Index*) no qual são colocadas perguntas ao doente para avaliar o impacto da doença na vida do mesmo.⁴⁶

2.6 COMORBIDADES

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, associada a várias comorbidades. Algumas décadas atrás, era considerada uma doença exclusiva de pele, mas hoje é considerada uma doença multissistêmica. Estudos têm demonstrado a associação da psoríase com doença inflamatória intestinal, uveíte, distúrbios psiquiátricos, síndrome metabólica e seus componentes e doenças cardiovasculares.⁴⁹

A ligação direta entre psoríase e muitas das doenças associadas possivelmente é a presença de inflamação crônica e, em particular, os níveis elevados de TNF- α . No entanto, vários outros fatores podem desempenhar papéis importantes e confundir essa associação. As citocinas inflamatórias produzidas na pele no paciente com psoríase acabam por cair na circulação, em quantidade proporcional à severidade da doença, causando efeitos sistemicamente. O estado inflamatório crônico leva a um aumento da secreção de citocinas inflamatórias, causando um estado de resistência à insulina, disfunção da célula endotelial e favorecimento da aterosclerose.⁵⁰

As comorbidades são muito comuns em pacientes com psoríase e sua presença tem implicações práticas importantes para o manejo clínico dos pacientes.⁴⁹ A abordagem da psoríase deve incluir a identificação de fatores de risco cardiovascular e doenças metabólicas, a adaptação de tratamentos às comorbidades existentes, bem como a avaliação de distúrbios

psicológicos / psiquiátricos existentes, a fim de alcançar um controle de longo prazo da doença e melhorar a qualidade de vida. O tratamento precoce e agressivo da psoríase grave, APs e comorbidades associadas podem influenciar o bem-estar e provavelmente a longevidade dos pacientes.⁵¹

2.7 ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Agentes Tópicos

A terapia tópica como monoterapia é útil em pacientes com psoríase com doença leve. Os agentes tópicos também são usados como adjuvantes para doenças moderadas a graves que estão sendo tratadas simultaneamente com luz ultravioleta ou medicamentos sistêmicos.⁵² A escolha do agente tópico depende da área anatômica, tamanho e espessura da placa, e se o agente está sendo usado para iniciação ou manutenção da terapia.⁴⁵

Os emolientes limitam a evaporação da água da pele, aumentando a hidratação do estrato córneo. Os agentes ceratolíticos, incluindo ácido salicílico, ureia e α -hidroxiácidos (ácido glicólico e ácido láctico) podem ter algum benefício clínico para lesões de psoríase hiperkeratótica, incluindo a redução de eritema, descamação e prurido. A eficácia do ácido salicílico para reduzir incrustações é apoiada pela maior quantidade de evidências e é mais comumente usado para essa indicação. Outro benefício dos agentes ceratolíticos é o aumento associado da penetração de outros agentes tópicos ativos.⁴⁵

Os corticosteroides tópicos costumam ser bem tolerados e eficazes para pacientes com psoríase leve. Em várias formulações, dosagens e combinações são uma terapia inicial eficaz para o controle rápido dos sintomas. Por exemplo, o ácido salicílico, um agente ceratolítico, pode ser combinado com a terapia com esteróides para ajudar a tratar as placas com escamas mais espessas, para melhor penetração do medicamento.⁵ Os corticosteroides atuam como

vasoconstritores, antiproliferativos, antiinflamatórios e imunossupressores. Eles se ligam ao receptor de corticosteroide intracelular e regulam a transcrição gênica de numerosos genes, particularmente aqueles que codificam citocinas pró-inflamatórias.⁵² Embora incomum, o uso em longo prazo é complicado por possíveis efeitos colaterais de alterações cutâneas locais, taquifilaxia e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.⁵

O tazaroteno é um derivado da vitamina A de aplicação tópica, utilizado em gel ou creme na concentração de 0,05% ou 0,1%. É o primeiro retinóide desenvolvido sinteticamente indicado para o tratamento tópico da psoríase. Atua ligando-se seletivamente ao ácido retinóico β e γ na membrana celular dos queratinócitos, reduzindo a hiperproliferação e inflamação epidérmica.^{45,52} É menos eficaz que os análogos da vitamina D3, podendo o seu efeito ser aumentada quando em associação com a fototerapia.⁴⁶ Há evidências limitadas de sua eficácia como monoterapia, muitas vezes devido à irritação de contato e por isso, é geralmente usado em combinação com um corticosteroide tópico.⁴⁵

Os inibidores de calcineurina tópicos estão atualmente disponíveis como pomada de tacrolimo (0,03% e 0,1%) e creme de pimecrolimo (1%). Embora não haja aprovação da agência federal do departamento de saúde e serviços humanos dos Estados Unidos (FDA - *Food and Drug Administration*) para seu uso na psoríase, eles podem ser usados como medicação poupadora de esteróides tópicos para o tratamento agudo e de manutenção de placas na face, genitais ou áreas intertriginosas. Ao contrário dos corticosteroides tópicos, o uso prolongado não resulta em absorção aumentada e afinamento da pele.⁵³

Os análogos da vitamina D (calcipotriol, calcitriol e tacalcitol) têm um bom perfil de segurança em longo prazo, tornando-os a escolha ideal para terapia de manutenção e para uso em combinação com fototerapia.⁴⁵ Eles podem diminuir o conteúdo e a distribuição de IL-6, bem como a quantidade de linfócitos T na epiderme ativada em pacientes com psoríase. Os mecanismos de inibição da hiperplasia e indução da diferenciação das células da pele ainda não estão claros.¹⁷ O calcipotrio é um agente tópico de primeira linha para o tratamento da psoríase em placas e da psoríase do couro cabeludo moderadamente grave. Os efeitos colaterais incluem dermatite irritante leve e raramente hipercalcemia com o uso excessivo.⁵

A antralina exerce sua ação através de alterações na hiperproliferação, queratinização e inflamação. Entretanto tem um efeito irritante na pele saudável ao redor das lesões e com frequência apresenta uma coloração cinzento acastanhada das áreas afetadas que podem durar por semanas após o tratamento, também mancham as unhas, cabelo, roupas, lençóis e objetos pessoais do paciente.¹⁴

Fototerapia

A radiação ultravioleta (UV) controla as lesões psoriáticas da pele ao direcionar as células epidérmicas hiperproliferativas e as células T. A fototerapia é recomendada como terapia de primeira linha para psoríase moderada a grave, quando o envolvimento da pele é muito extenso para a terapia tópica isolada ou quando tem envolvimento limitado da pele, mas com sintomas debilitantes (psoríase grave das palmas das mãos, plantas dos pés e couro cabeludo).⁵⁴

A terapia com UVB é geralmente para lesões que cobrem pelo menos 10% da superfície corporal. Em alguns casos específicos, por exemplo, psoríase palmoplantar que cobre muito menos a superfície do corpo também pode ser tratada com luz ultravioleta. Em comparação com a luz ultravioleta B de banda larga (BB-UVB, 290-320 nm), a ultravioleta B de banda estreita (NB-UVB, 311 nm) elimina as lesões psoriáticas mais rapidamente e produz remissões mais longas com um bom perfil de segurança.⁵⁵

A terapia com Psoraleno e radiação UVA (PUVA - *Psoralen Ultra-Violet A*), ou psoraleno mais radiação ultravioleta A, é um dos tratamentos mais antigos e eficazes para a psoríase. Existem três tipos de terapia PUVA: PUVA sistêmico (metoxsaleno tomado por via oral), PUVA de imersão para as mãos e pés (metoxsaleno dissolvido em água para imersão das mãos / pés) e PUVA de banho (metoxsaleno dissolvido em uma banheira para imersão de corpo inteiro).⁵⁶ Tanto o NB-UVB quanto o PUVA são igualmente eficazes; no entanto, NB-UVB é a fototerapia de primeira linha mais comumente usada por causa de um perfil de fotodano reduzido.⁴⁵

Agentes sistêmicos

A acitretina é um retinoide sintético de segunda geração e amplamente utilizado para psoríase vulgar moderada a grave. Acredita-se que a acitretina funcione regulando a diferenciação e proliferação de queratinócitos epidérmicos e impactando no número e função das células Th1 e Th17. No entanto, deve ser escolhido com cautela por seus possíveis riscos elevados de perfil lipídico sérico e eventos cardiovasculares.⁵⁷

A dose de acitretina recomendada é 0,5 mg/kg/dia a 1,0mg/kg/dia, em tomada única após a refeição, podendo ser aumentada até um máximo de 75 mg/dia. Os efeitos colaterais comuns incluem secura mucocutânea, queilite, conjuntivite, efúvio, fotossensibilidade, dor muscular e irritabilidade.⁵⁸ Além disso, a acitretina tem potencial teratogênico; portanto, em mulheres em idade reprodutiva, deve ser iniciado no segundo ao terceiro dia de um período menstrual. A contracepção deve ser iniciada 1 mês antes e continuada até 3 anos após a descontinuação da acitretina.⁴⁵

A ciclosporina é um agente imunossupressor que atua inibindo a fase inicial da ativação das células T CD4 +, o que leva a um bloqueio na síntese da interleucina 2 pelo complexo ciclofilina -ciclosporina, evitando assim a proliferação de células T que é a chave para a patogênese da psoríase.⁴ Está indicada em casos graves de psoríase quando as terapias convencionais (tratamentos tópicos, acitretina, metotrexato, fotoquimioterapia) não se verificarem eficientes ou forem contraindicadas.⁴⁶

A dose de ciclosporina preconizada em adultos é de 2,5 a 5,0 mg/kg/dia, recorrendo a duas tomas diárias. Os efeitos adversos incluem nefrotoxicidade, hipertensão, níveis elevados de triglicerídeos, hiperplasia gengival, tremores, hipomagnesemia, hipercalemia, inúmeras interações medicamentosas e doenças malignas, como câncer de pele e linfoma.⁵ O tratamento está contraindicado em caso de insuficiência renal, hipertensão não controlada, tuberculose ativa ou outra infecção e algumas doenças malignas atuais e passadas.⁵⁸

O metotrexato é um dos medicamentos sistêmicos mais utilizados no tratamento da psoríase moderada a grave. Foi introduzido como agente antipsoriático em 1951 e aprovado pelo FDA com essa indicação em 1972.⁵⁹ É um inibidor da biossíntese de folato, usado por suas propriedades citostáticas e antiinflamatórias no tratamento de psoríase moderadamente a severa, bem como na artrite psoriática.⁵

Na prática clínica, o metotrexato é administrado por via oral de 15 a 25 mg / semana.⁴ Dentre os efeitos colaterais temos a hepatotoxicidade, náuseas, vômitos, diarreia e fadiga.⁵ A administração de ácido fólico oral (1-5mg, pelo menos uma vez na semana em dia diverso do uso do metotrexato) diminui efeitos gastrointestinais.⁵⁴ Comprometimento hepático (consumo excessivo de álcool e hepatite B ou C ativa), gravidez e tuberculose ou outra infecção ativa são contra-indicações absolutas ao uso do metotrexato.⁴⁵

Imunobiológicos

As drogas biológicas são agentes produzidos por técnicas de biotecnologia e se assemelham a estruturas biológicas como anticorpos, receptores e fatores envolvidos nas vias de transdução de sinal. Geralmente possuem ação altamente específica para alvos moleculares seletivos, combinando eficácia e segurança.⁶⁰

Em comparação com os inibidores de pequenas moléculas, os imunobiológicos são proteínas de grande peso molecular que precisam ser injetados, uma vez que se degradariam no trato gastrointestinal se administrados por via oral. Enquanto as drogas de pequenas moléculas são capazes de atravessar a membrana celular, os produtos biológicos atuam fora ou na superfície das células.²⁷

Os principais mecanismos pelos quais essas drogas interferem no sistema imunológico são:

- Interferência na produção ou função das citocinas;
- Bloqueio da via de sinalização necessária para ativação das células T;
- Depleção de células B, que desempenham um papel fundamental na maioria das doenças imunomediadas.⁶⁰

A nomenclatura para anticorpos monoclonais e proteínas de fusão segue o conjunto de regras estabelecido pela denominação comum internacional (INN-International Nonproprietary Names) selecionado pela Organização Mundial da Saúde (OMS).²⁷ A nomenclatura dos imunobiológicos se baseia na utilização de sufixos, que identificam sua natureza:

- **cepte** = proteína de fusão
- **mabe** = anticorpo monoclonal
- **ximabe** = anticorpo monoclonal quimérico
- **zumabe** = anticorpo monoclonal humanizado
- **mumabe** = anticorpo monoclonal humano.⁶¹

Atualmente, os imunobiológicos têm como alvo duas vias cruciais no desenvolvimento e cronicidade da placa psoriática: a sinalização de TNF- α e o eixo IL-23/Th-17.²² Os imunobiológicos direcionados ao TNF- α são frequentemente referidos como imunobiológicos de primeira geração: etanercepte, infliximabe e adalimumabe. Os imunobiológicos de segunda geração surgiram a partir de 2009 com anticorpos direcionados à via IL-23/Th17: ustekinumabe, secukinumabe, ixekizumabe, brodalumabe, guselcumabe.²⁷ A resposta a esses agentes é heterogênea – encontrar o melhor biológico para o paciente individual é um processo de tentativa e erro, que pode levar a um longo período de eficácia clínica subótima e custos desnecessários.⁶²

Cada vez mais produtos biológicos estão disponíveis, proporcionando um tratamento seguro e eficaz da psoríase. Porém, alguns pacientes ainda são refratários aos tratamentos ou apresentam perda secundária de eficácia ao primeiro biológico. A falha primária do primeiro biológico é definida como a incapacidade de atingir o desfecho primário em determinado momento. A falha secundária é definida pela diminuição da eficácia apesar da eficácia inicial, que pode ser devido à imunogenicidade (como o anticorpo antidrogas [ADA]), modificação imunológica ou perda gradual de eficácia após atingir um pico depois da dose inicial. Além disso, os eventos adversos e a intolerância são outras razões para interromper os produtos biológicos.⁶³

Inibidores de TNF- α

O fator de necrose tumoral (TNF)- α foi identificado como uma citocina chave na mediação da inflamação cutânea na patogênese da psoríase. Os inibidores de TNF são medicamentos eficazes, aprovados pela FDA, para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave.⁶⁴ Os imunobiológicos anti-TNF são bem tolerados e eficazes. No entanto, eles também são caros e podem causar efeitos adversos graves, e nem todos os pacientes respondem a esse tratamento.⁶⁵ Existem atualmente quatro drogas desta categoria: etanercepte, infliximabe, adalimumabe e certolizumabe.²⁵

Essas drogas são particularmente empregadas para tratar a artrite psoriática e apresentam eficácia similar. No tratamento da psoríase, eles mostram diferentes taxas de respostas PASI75: 52% para etanercepte, 59% para adalimumabe e 80% para infliximabe. O infliximabe mostra superioridade em termos de eficácia quando comparado com os outros inibidores de TNF- α , e quando comparado com o ustekinumabe, mostrou um desempenho semelhante.²⁵

O etanercepte é único na categoria dos imunobiológicos por não ser um anticorpo monoclonal, mas sim uma proteína de fusão humana recombinante. A porção do receptor para o ligante TNF- α é fundida à porção Fc de um anticorpo IgG1.²⁵ Sua estrutura é diferente da

maioria dos outros imunobiológicos, que são anticorpos, levando a diferenças em características como imunogenicidade, farmacodinâmica e meia-vida sérica.⁶⁶

O etanercepte está atualmente aprovado para o tratamento de psoríase em placas em adultos e crianças (pacientes pediátricos com idade ≥ 4 anos), artrite psoriática, artrite reumatóide, artrite reumatóide juvenil, e espondilite anquilosante.⁶⁷

A dose aprovada de etanercepte é de 50 mg administrada por via subcutânea duas vezes por semana nas primeiras 12 semanas, seguido por 50 mg uma vez por semana depois disso.²⁷ A dose recomendada na faixa pediátrica (6-18 anos) é de 0,8 mg/kg, uma vez por semana, em pacientes com menos que 62,5 kg, não devendo ultrapassar 50 mg por semana. O desfecho de PASI75 é esperado na semana 12.¹

Os resultados dos estudos clínicos da fase III relataram que o etanercepte 50 mg duas vezes por semana resultou na obtenção de PASI75 na semana 12 em 47-49% dos pacientes em comparação com placebo (3-5%).¹⁸ Medicamentos biológicos utilizados como monoterapia podem nem sempre induzir o clareamento completo nos pacientes. Quando clinicamente necessário, o etanercepte pode ser combinado com agentes tópicos, como esteróides e análogos da vitamina D.⁶⁷

Tal como acontece com outros agentes biológicos, o etanercepte pode ser combinado com agentes sistêmicos, como com a acitretina para aumentar a eficácia. A adição da acitretina pode permitir a redução da dosagem de etanercepte e também inibir o desenvolvimento de carcinoma cutâneo de células escamosas (CCE) em pacientes suscetíveis com base em sua eficácia para prevenção de CCE cutâneo em outros grupos de alto risco.⁶⁷

O etanercepte tem segurança e tolerabilidade bem estabelecidas, com taxas de efeitos adversos e infecções semelhantes ao placebo.⁶⁶

O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico compreendendo uma região variável de camundongo e uma região IgG1-a constante humana. Ele se liga com alta especificidade, afinidade e avidéz ao TNF- α e, por meio de suas atividades inibitórias, neutralizantes e citotóxicas, interfere com o mecanismo patológico da psoríase e outras doenças inflamatórias que são caracterizados por superprodução de TNF.⁶⁸

O infliximabe é aprovado para o tratamento em adultos da psoríase, artrite psoriática e espondilite anquilosante. Adicionalmente, tem a aprovação do FDA para o tratamento da doença de Crohn e da colite ulcerativa tanto em adultos quanto em crianças.⁶⁷

Em termos de eficácia, o infliximabe demonstra uma performance favorável; em uma meta-análise de inibidores de TNF- α e ustequinumabe, o infliximabe e o ustequinumabe foram os tratamentos mais eficazes com um desempenho semelhante.

A dose inicial recomendada de infliximabe é uma infusão intravenosa de 5 mg/kg administrado na semana 0, 2 e 6, e posteriormente, é administrado a cada 8 semanas.²⁷ Dois estudos de fase III relataram que infliximabe 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 resultou em respostas PASI75 na semana 10 de 75,5% e 80% em comparação com 1,9% e 3,0% com placebo.²⁷

O infliximabe é eficaz no tratamento da psoríase em placas, ungueal e no couro cabeludo. Existem várias séries de casos e relatos de uma rápida resposta do infliximabe quando utilizado para tratar outras variantes da psoríase, como eritrodérmico, pustular generalizado e psoríase pustular palmoplantar.⁶⁷

O infliximabe pode ser utilizado em combinação com outros agentes sistêmicos como a acitretina. O uso da acitretina também pode reduzir o desenvolvimento de CCE cutâneo em pacientes suscetíveis com base em sua eficácia para a prevenção de CCE cutâneo em grupos de alto risco.⁶⁷

A composição quimérica do infliximabe pode tornar a droga mais imunogênica em comparação com o etanercepte e o adalimumabe. Em teoria, isso pode levar ao aumento da produção de ADA neutralizantes e o risco de reações à infusão. As reações de infusão imediata incluem, por exemplo, prurido, rubor, hipertensão, cefaléia e erupção cutânea, enquanto as reações tardias são menos frequentes e são do tipo da doença do soro. Além disso, o infliximabe utilizado como monoterapia é mais frequentemente associado a reações de infusão.²⁷

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano do isotipo IgG1 que se liga ao TNF- α solúvel ou transmembrana, assim como o infliximabe.²⁷ O adalimumabe está atualmente aprovado para dez indicações (isto é, psoríase em adultos, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil, espondilite anquilosante, artrite reumatóide em adultos, doença de Crohn em adultos e crianças, colite ulcerativa, hidradenite supurativa e uveíte).⁶⁷

O fármaco é de uso subcutâneo e a dose inicial recomendada é de 80 mg (duas injeções). Em seguida, doses de 40 mg são administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial. O desfecho de PASI75 é esperado na semana 16.¹ Os resultados de um estudo de fase III mostraram que, com adalimumabe 80 mg na semana 0, seguido por 40 mg na semana 1 e depois a cada duas semanas, 71% alcançaram um PASI75 na semana 16 em comparação com 7% no grupo placebo.²⁷

O adalimumabe é eficaz no tratamento da psoríase palmoplantar, ungueal e do couro cabeludo. Além disso, em várias séries de casos o adalimumabe tem sido usado com sucesso para tratar psoríase eritrodérmica e pustular generalizada. O adalimumabe pode ser combinado com esteróides tópicos e um análogo da vitamina D tópico para aumentar a resposta⁶⁷.

O certolizumabe pegol é um fragmento Fab' peguilado de um anticorpo monoclonal humanizado contra o TNF- α . Peguilação é a conjugação covalente de proteínas com polietilenoglicol (PEG), e é atribuída uma série de melhorias biofarmacêuticas, incluindo aumento da meia-vida e redução da imunogenicidade.²⁵ Como o certolizumabe não possui uma região Fc de IgG, ele não se liga ao receptor Fc neonatal para IgG (FcRn), e consequentemente não é esperado que sofra transferência mediada por FcRn através da placenta, mostrando uma mínima transferência placentária de certolizumabe de mães para os bebês.⁶⁹ Assim, o certolizumabe pegol está aprovado para uso durante a gravidez e amamentação.²⁵

O certolizumabe é aprovado pela FDA para o tratamento da psoríase em placas, artrite psoriática, doença de Crohn, espondilite anquilosante e artrite reumatóide. A dosagem aprovada para psoríase moderada a grave é de 400 mg (administrado como 2 injeções subcutâneas de 200 mg cada) a cada duas semanas.⁶⁷

O certolizumabe pegol foi um tratamento eficaz e geralmente bem tolerado nos principais ensaios clínicos de fase III em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, apresentando uma eficácia mantida e nenhum novo sinal de risco identificado durante o uso de longo prazo.⁷⁰

Inibidores de IL-12/IL-23

O ustekinumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1 que bloqueia especificamente a subunidade compartilhada p40 da IL-12 e IL-23. Assim, inibe a ação dessas duas citocinas, secretadas pelas células dendríticas mieloides após a ativação e diferenciação de células T naive em células Th1 e Th17.²⁷

O ustekinumabe é aprovado pela FDA para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em paciente com idade a partir de 12 anos, artrite psoriática e doença de

Crohn. A dose inicial de ustequinumabe para pacientes adultos pesando 100 kg ou menos é de 45 mg administrado por via subcutânea inicialmente e 4 semanas depois, seguido por 45 mg administrado por via subcutânea a cada 12 semanas. Para pacientes com peso superior a 100 kg, a dosagem é de 90 mg administrada por via subcutânea inicialmente e 4 semanas depois, seguido por 90 mg administrados a cada 12 semanas. Para pacientes de 12 a 17 anos com peso inferior a 60 kg, a dose é de 0,75 mg/kg. Para adolescentes pesando de 60 a 100 kg, a dose é de 45 mg, e para aqueles com peso superior a 100 kg a dose é de 90 mg. A frequência das doses é a mesma dos adultos.⁶⁷

Dois estudos de fase III em pacientes com psoríase demonstraram que o tratamento com 90 mg de ustequinumabe nas semanas 0 e 4 resultaram em respostas PASI75 na semana 12 de 66,4% e 75,7%, respectivamente, em comparação com 3,1% e 3,7% no grupo placebo. Com tratamento contínuo, de 90 mg a cada 12 semanas, foram alcançadas respostas PASI75 semelhantes nos dois estudos, com 78,5% e 78,6% na semana 28.²⁷

Vários estudos e séries de casos mostraram que o ustequinumabe é eficaz no tratamento da psoríase palmoplantar, ungueal e do couro cabeludo. Existem vários relatos de ustequinumabe sendo utilizado com sucesso para tratar outras variantes da psoríase, como a eritrodérmica, anular e psoríase pustulosa generalizada. A eficácia do ustequinumabe para o tratamento de gutata (pós-infecciosa) e psoríase invertida é desconhecida. Assim como os inibidores de TNF- α , o ustequinumabe pode ser combinado com outros agentes sistêmicos para aumentar a eficácia do tratamento.⁶⁷

Os efeitos adversos mais comuns são infecções do trato respiratório superior, nasofaringite, prurido, infecções dentais, cefaléia, fadiga, reação no local da injeção, náuseas, vômitos e diarreias.⁷¹

Inibidores de IL-17

O secuquimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1, totalmente humano, que seletivamente neutraliza a IL-17A. A IL-17A é uma citocina pró-inflamatória produzida principalmente por células T helper 17 (Th17), e também é produzida por células natural killers (NK - *Natural Killer Cell*), mastócitos e neutrófilos.⁷²

É aprovado pela FDA para o tratamento da psoríase em placas em adultos, artrite psoriática e espondilite anquilosante. A dose inicial de secuquimumabe é de 300 mg por injeção subcutânea administrada nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguido por 300 mg a cada 4 semanas.⁶⁷

Em estudos de fase III, a proporção de pacientes que alcançaram o PASI75 na semana 12 com 300 mg de secuquimumabe (administrado uma vez por semana durante 4 semanas, começando na semana 0, depois a cada 4 semanas) foi de 75,9-86,7%, comparado com 0-4,9% do grupo com placebo. Estudos comparativos demonstraram que o secuquimumabe é superior em comparação com o etanercepte e o ustequimumabe. Em comparação com os imunobiológicos mais antigos, o secuquimumabe tem um início de ação mais rápido. A droga é altamente eficaz e, em comparação com o ustequimumabe, o secuquimumabe tem taxas de resposta PASI90 e PASI100 superiores.²⁷

Pacientes com psoríase recebendo secuquimumabe devem ser monitorizados para candidíase mucocutânea, que ocorre a uma taxa de 3,55 / 100 indivíduos – anos com secuquimumabe 300mg. Essas infecções, no entanto, tendem a ser de natureza leve a moderada, facilmente tratadas e geralmente não interferem na manutenção da terapia.⁷²

O tratamento com secuquimumabe é geralmente bem tolerado, os eventos adversos mais comuns são nasofaringite, cefaléia e infecções do trato respiratório superior.⁷³

O ixequizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4 que se liga seletivamente a IL-17A humana.⁷⁴ É aprovado pela FDA para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em adultos que são candidatos para terapia sistêmica ou fototerapia e para artrite psoriática.⁶⁷

A dose inicial de ixequinumabe é de 160 mg administrado por via subcutânea, seguida por 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12. A dose de manutenção do ixequinumabe é de 80 mg a cada 4 semanas. No entanto, alguns pacientes podem exigir uma dose de 80 mg a cada 2 semanas para manter a resposta ao tratamento.⁶⁷

Em estudos de fase III, a resposta PASI75 nos pacientes tratados com 160 mg de ixequinumabe como dose inicial seguido de 80 mg a cada 2 semanas foram 87,3% e 89,7% na semana 12 (para alguns pacientes, o efeito já foi observado logo na semana 1), e foi significativamente maior do que no placebo (7,3% e 2,4%).²⁷

O ixequinumabe foi considerado eficaz no tratamento de outras formas de psoríase, como de couro cabeludo, palmoplantar (não pustulosa), ungueal, eritrodérmico, psoríase pustular generalizada e inversa.⁶⁷

Os eventos adversos mais comuns com ixequinumabe foram reações leves a moderadas no local da injeção, que ocorreram em 16,8% das pessoas que receberam tratamento quinzenal. Isso foi seguido por infecção do trato respiratório superior (14%), náusea (2%), dor orofaríngea (1,4%) e infecção por tinea (1,5%). Como há um risco aumentado de infecção, recomenda-se cautela se o ixequinumabe for administrado a pessoas com infecção crônica ou ativa. Os pacientes devem ser testados para tuberculose antes do tratamento e vacinas vivas não são recomendadas.⁷⁵

O brodalumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga com alta afinidade à IL-17RA, o que leva a uma interrupção na via da IL-17 ao bloquear a atividade das IL-17A, IL-17F, IL-17A/F, e IL-17E.⁷⁶ Nos pacientes com psoríase moderada a grave, uma única dose subcutânea de brodalumabe foi associada a melhorias rápidas e significativas nos níveis de RNAm da pele lesionada para vários fatores derivados de queratinócitos modulados pela IL-17.⁷⁷

É indicado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em adultos que são candidatos para terapia sistêmica ou fototerapia e falharam em responder ou perderam resposta para outras terapias sistêmicas. A dose de brodalumabe é de 210 mg administrada por injeção subcutânea nas semanas 0, 1 e 2, seguido por 210 mg a cada 2 semanas.⁶⁷

Em comparação com o secuquinumabe e o ixequinumabe que têm como alvo a IL-17A isoladamente, a capacidade do brodalumabe para bloquear os efeitos de mais citocinas IL-17 envolvidas na psoríase, interagindo com IL-17RA pode contribuir para uma maior eficácia.²⁷

Em estudos clínicos, as reações adversas mais comumente relatadas nas primeiras 12 semanas de tratamento foram artralgia, cefaléia, fadiga, diarreia, dor orofaríngea, náusea, mialgia, reações no local da injeção, influenza, neutropenia e infecções por tinha.⁷⁸ O brodalumabe é contraindicado em pacientes com doença de Crohn e em pacientes com infecções ativas importantes (por exemplo, tuberculose ativa). Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com brodalumabe. Ideação e comportamento suicida foram relatados em pacientes recebendo brodalumabe, porém não foi estabelecida uma relação causal.⁷⁷

Inibidores de IL-23

O guselcumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano de IgG1 λ que se liga seletivamente, com alta afinidade e especificidade à subunidade p19 do IL-23 e impede sua interação com seu receptor de superfície celular, subsequentemente bloqueando a ativação da sinalização da via mediada por IL-23 e da liberação de citocinas pró-inflamatórias.⁷⁹

A dose para pacientes com psoríase em placas maiores de 18 anos é 100 mg via subcutânea nas semanas 0 e 4 (indução), seguido por 100 mg a cada oito semanas (manutenção). Seu metabolismo se dá no próprio plasma, através do catabolismo em pequenos peptídeos.⁷¹

Um estudo randomizado controlado de fase III (VOYAGE 2) comparou o guselcumabe com adalimumabe ou placebo para o tratamento da psoríase moderada a grave.⁸⁰ Na semana 16, uma porcentagem maior de pacientes recebendo guselcumabe atingiu PASI90 (70,0% vs 46,8% vs 2,4%) do que os pacientes que receberam adalimumabe e placebo, respectivamente. Dos pacientes que não responderam ao adalimumabe que mudaram para guselcumabe, 66,1% alcançaram PASI90 na semana 48. Também foi demonstrado que o guselcumabe melhora a resposta em pacientes que respondem inadequadamente ao ustekinumabe.⁶⁷

Nos estudos de fase III, os eventos adversos mais comumente reportados foram nasofaringite, cefaléia e infecções do trato respiratório superior. As taxas de infecção foram semelhantes entre os grupos. Não houve relatos de malignidade até a semana 16.⁸¹

O tildraquizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 / Ig κ que tem como alvo a subunidade p19 da IL-23 e bloqueia a via de sinalização IL-23 / Th17.⁸² A IL-23 produzida a partir das células dendríticas durante a patogênese da psoríase estimula as células

produtoras de IL-17, incluindo as células T helper CD4+, a um processo que leva à resposta inflamatória, resultando na hiperploriferação de queratinócitos.⁸³

A dose recomendada é de 100 mg administrada por via subcutânea nas semanas 0 e 4 e depois a cada 12 semanas.⁶⁷

No estudo de fase III reSURFACE 2 foram comparados grupos de pacientes utilizando tildraquizumabe 200 mg, tildraquizumabe 100 mg, placebo e etanercepte. Na semana 12, 66% no grupo do tildraquizumabe 200 mg e 61% no grupo do tildraquizumabe 100 mg atingiram o PASI75, comparados com 6% no grupo placebo e 48% no grupo do etanercepte.⁶⁷

Os estudos reSURFACE 1 e reSURFACE 2 fornecem suporte para um perfil de segurança encorajador. O evento adverso mais comum na semana 12 foi nasofaringite, ocorrendo em 7/12% (resultados combinados para os grupos de tildraquizumabe 100 mg e 200 mg), 5/8% (grupo de placebo) e 12% (grupo de etanercepte). Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos de tratamento para eventos adversos de interesse especial, como infecções graves, eventos cardíacos adversos confirmados, hipersensibilidade relacionada ao medicamento, e malignidades. As doenças malignas observadas consistiam principalmente em cânceres de pele não melanoma.⁸⁴

O risanquizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado projetado especificamente para se ligar com alta seletividade a subunidade p19 da IL-23. Interage com alta afinidade com a IL-23 para superar a ligação de alta afinidade desta interleucina com o receptor de IL-23, possuindo a capacidade de garantir uma neutralização prolongada da IL-23 com uma taxa de administração de uma vez mensalmente.⁸⁵

A dose inicial é 150 mg por via subcutânea nas semanas 0 e 4, e a dose de manutenção é de 150 mg por via subcutânea a cada 12 semanas.⁷¹

Dois estudos de fase III, UltIMMa-1 e UltIMMa-2, relataram a segurança e eficácia do risanquizumabe versus placebo e ustequinumabe em pacientes com psoríase moderada a grave ao longo de 52 semanas. O risanquizumabe teve uma maior eficácia e segurança semelhante em comparação com o placebo e ustequinumabe.⁸⁶

Ambos os ensaios UltIMMa-1 e UltIMMa-2 mostraram respostas sustentadas ao tratamento com risanquizumabe por 52 semanas, com respostas PASI 90 observada em 80,6-81,9% dos pacientes, em comparação com 44,0-50,5% dos pacientes tratados com ustequinumabe. O PASI 100 na semana 52 foi registrado em 56,3-59,5% dos pacientes tratados com risanquizumabe, em comparação com 21,0-30,3% dos pacientes tratados com ustequinumabe. A frequência de eventos adversos emergentes do tratamento em UltIMMa-1 e UltIMMa-2 foi semelhante nos grupos de risanquizumabe, placebo e ustequinumabe, ao longo da duração do estudo.⁸⁵

O risanquizumabe pode aumentar o risco de infecções: infecções do trato respiratório superior e infecções por tinha ocorreram com mais frequência. Assim como nos outros imunobiológicos, o tratamento com risanquizumabe não deve ser iniciado em pacientes com qualquer infecção ativa.⁸⁷ Infecções foram relatadas em 75,5% dos pacientes que receberam risanquizumabe por até 40 semanas. A maioria (97,7%) foi de gravidade leve ou moderada, enquanto 1,7% dos pacientes experienciaram infecções sérias. Infecções fúngicas ocorreram em 5,2% dos pacientes, sendo a tinha a mais comum. Menos de 0,5% dos pacientes tiveram infecções oportunistas ou herpes zoster. As taxas de depressão e ideação suicida foram baixas (1%).⁸⁸

3 – OBJETIVOS

3.1 GERAL

Esse trabalho tem por objetivo geral promover uma revisão narrativa sobre os aspectos fisiopatológicos e da terapêutica com o uso de imunobiológicos na psoríase.

3.2 ESPECÍFICOS

- Revisar aspectos clínicos e fisiopatológicos da psoríase.
- Apresentar métodos de estratificação da gravidade da psoríase e métodos de avaliação dos resultados terapêuticos.
- Demonstrar o papel dos imunobiológicos na terapêutica da psoríase do ponto de vista clínico.
- Identificar as complicações associadas ao uso de imunobiológicos.

4 – MATERIAIS E METÓDOS

Trata-se de uma revisão não sistemática da literatura, exploratória com abordagem qualitativa, buscando informações através de levantamento bibliográfico de artigos científicos publicados nas bases de dados da Pubmed (*National Library of Medicine*), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), e Biblioteca Cochrane. A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando artigos publicados entre 2015 e 2020, sendo utilizadas como palavras de busca: *psoriasis*, *psoriasis/treatment*, *psoriasis/biologics*.

5 – DISCUSSÃO

5.1 Preocupações de segurança comuns no uso de imunobiológicos

Reações no sítio de injeção

As reações no local de injeção (ISRs - *Injection Site Reaction*) são um fenômeno local definido como um conjunto de sintomas, incluindo edema, eritema, prurido e dor no local da injeção. As ISRs são uma das principais complicações de todos os agentes imunobiológicos auto-injetáveis aprovados pela FDA, tanto em adultos quanto em crianças, com estudos mostrando uma taxa de incidência de 0,5 – 40%.

As ISRs podem ser divididas em dois grupos de acordo com seu mecanismo de ação: reações irritativas (imediatas) e reações alérgicas (imediatas ou tardias) ao excipiente ou ao próprio princípio ativo.⁸⁹

As ISRs podem se manifestar como eritema, prurido, hematomas, dor, edema e/ou irritação no local da injeção. Geralmente são reações leves, que aparecem durante a primeira semana após cada injeção e se manifestam durante o primeiro ou segundo mês de tratamento. Com o etanercepte, por exemplo, as ISRs ocorrem em até 37% dos pacientes, são imediatamente evidentes ou aparecem dentro de 24 – 48 horas. A duração média da reação é de 3 a 5 dias e há uma diminuição gradual na frequência e gravidade das ISRs com a continuação das injeções.^{89,90} Como são transitórias, essas reações geralmente não levam à interrupção do tratamento. Na maioria dos casos, elas se resolvem espontaneamente, mas, quando necessário, os sintomas são tratados com corticoesteróides tópicos e anti-histamínicos.⁹⁰

O infliximabe é o único inibidor de TNF- α administrado por via intravenosa, e os eventos adversos associados a este medicamento são as reações infusionais. Na prática

clínica, as reações infusionais com infliximabe são comuns e ocorrem entre 10 e 40% dos pacientes. Elas podem ser agudas, ocorrendo durante a infusão, ou tardias, aparecendo entre 24 horas e 14 dias após a administração do medicamento. No caso de reações agudas, a apresentação clínica inclui aperto no peito, tontura, dispnéia, cefaléia, pressão arterial elevada ou baixa, náuseas, sudorese e temperatura elevada durante a infusão. Reações tardias se apresentam como dor articular, mialgia, sintomas gripais, cefaléia, astenia ou urticária. A reação infusional aguda muitas vezes requer a descontinuação do tratamento, embora eventos adversos graves sejam raros. Pré-medicação com anti-histamínicos e corticoesteróides é atualmente o padrão ouro para minimizar o risco de reações infusionais.⁹⁰

Figura 7 - Reação à infusão de tipo imediato ao infliximabe apresentando-se como erupção purpúrica.



Fonte: Soong L, Sotoodian B, Brassard A.⁹¹

Nos ensaios clínicos randomizados do ustekinumabe, a incidência de ISRs foi baixa – 1,0% com ustekinumabe versus 0,4% com placebo. Em revisões disponíveis relacionadas aos medicamentos anti-IL-17A, os ensaios clínicos demonstraram uma menor incidência de

ISRs com secuquinumabe do que a registrada para etanercepte (0,7 versus 11,1%) mas a diferença não foi significativa. Com os novos agentes anti-p19, não foi relatada uma incidência maior de ISRs nos grupos de tratamento.⁹⁰

Reativação dos vírus da hepatite B e C

A reativação da hepatite B (HBV - *Hepatitis B Virus*) associada a terapias imunossupressoras e imunobiológicas está emergindo para ser uma causa importante de morbimortalidade em pacientes com exposição atual ou prévia à infecção pelo vírus da hepatite B.⁹²

O tratamento com inibidores de TNF- α apresenta algum risco nesse cenário porque o TNF- α parece inibir a replicação viral e estimular a ação citotóxica das células T. A maioria dos casos de reativação do HBV ocorreram em pacientes com doenças reumáticas ou doenças inflamatórias intestinais. No entanto, há menos experiência com o uso de inibidores de TNF- α na psoríase.⁹⁰

A relação entre o HBV e o ustequinumabe é menos compreendida. Acredita-se que a IL-12 desempenha um papel fundamental na ativação e manutenção da resposta imune celular efetiva que medeia a eliminação de patógenos intracelulares, o que significa que sua inibição pode contribuir para a reativação do HBV.⁹⁰

Muita pouca experiência clínica está disponível para os novos medicamentos anti-IL-17A. Embora não tenham sido observadas reativações de HBV, sabe-se que o IL-17 desempenha um papel importante na supressão da atividade do HBV.⁹⁰

O manejo do vírus da hepatite C (HCV - *Hepatitis C Virus*) em pacientes em terapia imunobiológica é menos problemático do que com o HBV. Na realidade, os casos de

reativação do HCV são raros. Relativamente poucos dados estão disponíveis sobre o uso de drogas imunobiológicas em pacientes com psoríase e infecção por HCV.⁹⁰

O agravamento das infecções virais, como pelo HCV, pode ser esperado após a inibição do TNF- α . Além dos inibidores de TNF α , pouco se sabe sobre a atividade do ustequinumabe nas infecções por HCV. A evidência atual sugere que a IL-12 pode desempenhar um papel no combate ao HCV durante as fases aguda ou crônica da infecção.⁹⁰

Atualmente não há dados disponíveis sobre a segurança dos novos agentes IL-17A e anti-p19 em pacientes com HCV.⁹⁰

Malignidade

Devido ao fato de que pacientes com história de malignidade são geralmente excluídos de ensaios clínicos, os dados sobre o efeito de um tratamento com produtos biológicos em uma possível recorrência do tumor são bastante limitados. Embora a exposição de longo prazo (≥ 12 meses) aos inibidores de TNF possam estar geralmente associados a um maior risco de malignidade, como linfomas e câncer de pele não melanoma.⁹²

A falta de dados publicados sobre pacientes com malignidade prévia que receberam ustequinumabe ou secuquinumabe torna difícil de traçar suposições seguras sobre a administração desses agentes nesta população de pacientes em particular. No que diz respeito ao ustequinumabe, até agora nenhuma associação clara com neoplasias novas ou recorrentes foram documentadas, e a incidência de malignidade em pacientes tratados com ustequinumabe parecem ser comparáveis à população geral.⁹²

Os dados sobre a segurança do secuquimumabe indicam que, até o momento, a incidência de tumores malignos ou inespecíficos relatados em pacientes utilizando este agente é comparável às taxas esperadas para pacientes com psoríase em geral.⁹²

Imunogenicidade

Os imunobiológicos são dramaticamente eficazes para a psoríase; no entanto, uma parte substancial dos pacientes não respondem ou perdem a resposta ao longo do tempo. A presença de ADA foi identificada como um dos contribuintes importantes para o fracasso de tratamento e aumento dos riscos adversos. A formação do complexo imune entre o ADA e os imunobiológicos é um risco potencial para a redução dos níveis séricos e aumento da depuração do imunobiológico.⁹

As porcentagens de pacientes com ADA recebendo imunobiológicos para psoríase são as seguintes: 5,4 – 43,6% para infliximabe, 6,6 – 44,8% para adalimumabe, 3,8 – 5,5% para ustequinumabe, 0,3% para secuquimumabe, 9,0% para ixequinumabe e 1,8 – 2,3% para brodalumabe. O secuquimumabe quase não apresenta imunogenicidade, que pode ser motivo para alta eficácia após a reinicialização de secuquimumabe em pacientes que interromperam secuquimumabe uma vez.⁹

Eventos cardiovasculares

Há evidências abundantes da associação entre psoríase moderada a grave e uma maior prevalência de fatores de risco cardiovascular. Consequentemente, os pacientes com psoríase têm um risco aumentado de morbidade e mortalidade relacionada ao infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica.⁹⁰

A associação do TNF- α com a inflamação e aterosclerose é bem estabelecida. Os mecanismos incluem o comprometimento direto da função endotelial via supressão da óxido nítrico sintetase, ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), produção de espécies reativas de oxigênio e ativação plaquetária. Os anti-TNF avaliados na redução do risco cardíaco incluem o infliximabe, etanercepte e adalimumabe.⁹³

Os resultados de vários estudos apoiam a hipótese de que a terapia biológica pode beneficiar a saúde cardiovascular. Em um estudo de coorte, a incidência de infarto do miocárdio foi significativamente menor (44%) em pacientes em uso de inibidores de TNF, em comparação com aqueles realizando tratamento tópico para psoríase.⁹⁰

No entanto, efeitos adversos foram relatados em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV. Em um ensaio com infliximabe na dose de 10 mg/kg (mais alta que as doses usadas na psoríase), a mortalidade foi maior no grupo tratado com infliximabe do que no grupo controle. Como resultado dessas descobertas, os respectivos resumos das características dos imunobiológicos incluem uma contraindicação para o uso de inibidores de TNF em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA).⁹⁰

O estudo CARIMA avaliou marcadores de risco cardiovascular em pacientes com psoríase em placas moderada a grave tratados com secukinumabe por 1 ano. Na semana 52 do tratamento, foi observado um aumento significativo da dilatação mediada por fluxo (FMD) absoluta da artéria braquial de 2,1% em comparação com a linha de base. Em conclusão, o CARIMA mostrou que a FMD foi menor em pacientes com psoríase em comparação com voluntários saudáveis e que o tratamento da psoríase em placas com terapia anti-IL-17A pode resultar em uma melhora do FMD em 52 semanas sem alterações pró-aterogênicas da parede do vaso ou alterações nos biomarcadores cardiovasculares. Este estudo forneceu evidências de que o anti-IL-17A pode promover a saúde cardiovascular em populações com risco aumentado de doença arterial coronariana pela psoríase, mas isso precisa ser confirmado em estudos mais amplos.⁷³

Eventos adversos dos inibidores de TNF- α

Apesar dos benefícios associados a classe dos inibidores de TNF- α , os riscos relacionados ao bloqueio da via do TNF devem ser reconhecidos. O início da terapia anti-TNF- α está relacionado com o desenvolvimento de múltiplos efeitos adversos incluindo doenças cardiovasculares, neoplasias, lupus e infecções graves que podem colocar em perigo a vida do paciente. Uma alta predisposição a certas infecções, particularmente a tuberculose, é uma das complicações mais frequentes do bloqueio da via do TNF.⁹⁴

Tuberculose

Os resultados de um estudo forneceram evidências de que o uso de drogas anti-TNF afeta significativamente o risco de eventos adversos infecciosos. Em particular, foi encontrado um aumento na ocorrência de quaisquer infecções (20%), infecções graves (40%), e tuberculose (250%) associada ao uso do medicamento anti-TNF, enquanto os dados para as infecções oportunistas foram escassos.⁹⁵

O TNF aumenta a capacidade fagocítica dos macrófagos e melhora a eliminação intracelular das micobactérias por meio da geração de intermediários de nitrogênio e oxigênio reativos, que atuam de forma sinérgica com o interferon (IFN) – γ . O TNF- α também está envolvido nas alterações patológicas da infecção tuberculosa latente (LTB), especialmente na manutenção da formação e função do granuloma que previne que a micobactéria se dissemine para o sangue. Esses mecanismos imunológicos mediados por TNF podem explicar o motivo do aumento do risco de tuberculose em pacientes recebendo tratamentos com agentes anti-TNF.⁹⁶ Pacientes recebendo tratamento anti-TNF- α não apenas têm um risco aumentado de reativação de tuberculose, mas também possuem um risco aumentado para evoluções ruins (por exemplo, meningite, doença disseminada, doença fulminante ou morte) se ocorrer o desenvolvimento de tuberculose ativa. A tuberculose associada à terapia anti-TNF- α é mais

propensa a envolver locais extrapulmonares e ter uma apresentação disseminada do que outras casos de tuberculose.⁹⁷ Quando os tratamentos anti-TNF- α são considerados, o risco aumentado de tuberculose deve fazer parte do processo de tomada de decisão do tratamento. O tratamento anti-tuberculose precisa ser indicado assim que houver suspeita de diagnóstico clínico de tuberculose, mesmo se o paciente previamente testou negativo para ILTB ou tem história de tratamento para tuberculose. A maioria das autoridades recomendam que a terapia anti-TNF- α seja descontinuada no momento do diagnóstico de tuberculose, pelo menos temporariamente.^{96,97}

Desordens desmielinizantes

Quando os níveis de TNF- α diminuem ou são neutralizados, a tolerância aos autoantígenos é enfraquecida. Isto por sua vez permite que as células T autorreativas se liguem aos autoantígenos nas bainhas de mielina, levando à produção de interferon- γ e subsequente desmielinização. No entanto, apesar das várias hipóteses sobre o papel dos inibidores de TNF no sistema nervoso, muito poucos casos de doenças desmielinizantes foram relatados em pacientes que receberam esses medicamentos.⁹⁰

A droga mais frequentemente associada a distúrbios desmielinizantes foi o infliximabe, seguido do etanercepte e adalimumabe. As síndromes mais comuns foram polineuropatia desmielinizante, esclerose múltipla, neurite óptica, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, síndrome de Guillain-Barré e neuropatia frênica bilateral. A maioria dos pacientes se recuperaram sem sequelas após a retirada do medicamento e alguns necessitaram de tratamento com corticoesteróides ou imunoglobulinas intravenosas.⁹⁰

Algumas diretrizes recomendam evitar inibidores de TNF em pacientes com história pessoal de distúrbios desmielinizantes, como esclerose múltipla e neuropatia periférica.⁹⁸

A Associação Britânica de Dermatologistas recomenda o teste de autoanticorpo basal antes do tratamento com inibidores de TNF e apenas recomenda a retestagem caso sintomas clínicos se desenvolvam.⁹⁹

Eventos adversos peculiares dos inibidores de IL-12/23 e IL-17

Os imunobiológicos que tem como alvo as vias da IL-23/Th17, incluindo o ustekinumabe, secuquinumabe, ixequinumabe, brodalumabe e guselcumabe, oferecem uma eficácia e segurança superiores em comparação com as terapias sistêmicas convencionais e os inibidores de TNF- α . Eles não têm avisos nas caixas indicando alto risco de infecções graves e malignidades, mas eles fazem efeitos adversos comuns que foram relatados em ensaios clínicos que são limitados a infecções leves do trato respiratório superior, nasofaringite e cefaléia.¹⁰

Um dos efeitos adversos comuns dos inibidores de IL-17 é a candidíase mucocutânea, oral e vaginal, mas essas infecções geralmente não levam à interrupção dos inibidores de IL-17. Outros efeitos adversos de interesse – embora raros – são neutropenia e doença inflamatória intestinal. Além disso, há discussão sobre a associação do brodalumabe com depressão e suicídio.⁹

A incidência de neutropenia em pacientes tratados com secuquinumabe, ixequinumabe e brodalumabe é baixa, mas maior do que em aqueles pacientes que utilizaram placebo. Apesar de algumas evidências indicarem que a neutropenia durante a terapia com anti-IL17 é rara, é recomendado monitorar a ocorrência de neutropenia periodicamente nos pacientes em tratamento.⁹

Levando em consideração que a psoríase é associada a uma maior prevalência de síndrome metabólica, diabetes, hiperlipidemia e, conseqüentemente, de um maior risco cardiovascular devido à disfunção endotelial pela inflamação sistêmica, um estudo forneceu

evidências de que a terapia anti-IL-17A possivelmente pode reduzir a ocorrência de injúria cardiovascular em uma população com risco aumentado de doença arterial coronariana pela psoríase.⁷³

Os inibidores de IL-17 são relacionados à exacerbação da doença inflamatória intestinal. No tratamento de pacientes diagnosticados com doença de Crohn ou colite ulcerativa, ou que tenham história indicativa de doença inflamatória intestinal, imunobiológicos além dos inibidores de IL-17 devem ser considerados.⁹

O risco de reativação de infecções latentes, como tuberculose e vírus da hepatite B (HBV), é maior em pacientes que fazem uso de inibidores do TNF- α . Ainda não há evidências suficientes para avaliar esse risco no caso de outros grupos terapêuticos, tais como os anti-p40, anti-IL-17A e anti-p19.⁹⁰

6 – CONCLUSÃO

A psoríase é um problema de saúde global e o advento dos imunobiológicos revolucionou o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Por décadas o PASI 75 foi o índice padrão ouro para determinar a gravidade da psoríase e avaliar a resposta terapêutica. Hoje, com o progresso dos tratamentos sistêmicos para psoríase através do desenvolvimento dos imunobiológicos, o PASI 90 e PASI 100 se tornaram medidas realistas na avaliação do sucesso do tratamento da psoríase. Apesar de no início ter existido uma grande preocupação acerca dos efeitos adversos e possíveis complicações derivados do uso de imunobiológicos, hoje se sabe que o tratamento com imunobiológicos pode ser realizado com bastante segurança quando se realiza um monitoramento apropriado do paciente.

A prática clínica baseada em evidências no manejo dos pacientes com psoríase moderada a grave deve acompanhar o ritmo do repertório de possíveis terapias que vêm rapidamente surgindo. No entanto, apenas estudos clínicos e vigilância de longo prazo poderão assegurar a eficácia e segurança dessas novas terapias.

Devido às comorbidades relacionadas a psoríase, como a associação com fatores de risco cardiovascular e síndrome metabólica, vale ressaltar a importância do médico não dermatologista de saber manejar um doente com psoríase moderada a grave, sendo capaz de reconhecer os efeitos adversos mais comuns, como o maior risco de infecções, e as peculiaridades das drogas imunobiológicas disponíveis.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. Brasília (DF);2019.
2. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med.* 2020;93(1):97-110.
3. Iskandar IYK, Parisi R, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Global Psoriasis Atlas. Systematic review examining changes over time and variation in the incidence and prevalence of psoriasis by age and gender. *Br J Dermatol.* 2020
4. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD011535.
5. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician.* 2017;63(4):278-285.
6. Fontáñez NA, Soler DC, McCormick TS. Current Knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis (Auckl).* 2016;6:7-32
7. Martins AM, Ascenso A, Ribeiro HM, Marto J. The Brain-Skin Connection and the Pathogenesis of Psoriasis: A Review with a Focus on the Serotonergic System. *Cells.* 2020;9(4):796.
8. Hugh JM, Weinberg JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis.* 2018;102(5S):6-12.
9. Kamata M, Tada Y. Safety of biologics in psoriasis. *J Dermatol.* 2018;45(3):279-286.
10. Kim HJ, Lebwohl MG. Biologics and Psoriasis: The Beat Goes On. *Dermatol Clin.* 2019;37(1):29-36.

11. Yasmeeen N, Sawyer LM, Malottki K, Levin LÂ, Apol ED, Jemec GB. Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *J Dermatolog Treat.* 2020;1-15.
12. Tsai YC, Tsai TF. Switching biologics in psoriasis – practical guidance and evidence to support. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020
13. Vianna M, editor. MOEXP: trabalhos ensino superior e pós-graduação. Anais da 9ª Mostra de Ensino, Extensão e Pesquisa do IFRS Campus Osório ; 2019. Osório, RS. 413 p.
14. Cardoso MMG. Psoríase: Mecanismo da doença e abordagens terapêuticas [Monografia de conclusão de curso]. Rio de Janeiro: Centro Universitário IBMR; 2017. 47 p. Graduação em Biomedicina.
15. Aniyathodiyil PU. Von Hebra - Lenda da dermatologia. *J Skin Sex Transm Dis* 2020; 2 (1): 35-6.
16. Reis AA. Psoríase: aspectos de comprometimento articular em relação com aspectos clínicos [Dissertação]. Campinas: PUC - Campinas; 2017. 52 p. Mestrado em Ciências da Saúde.
17. Meng S, Lin Z, Wang Y, Wang Z, Li P, Zheng Y. Psoriasis therapy by Chinese medicine and modern agents. *Chin Med.* 2018 Mar 23;13:16.
18. Vide J, Magina S. Moderate to severe psoriasis treatment challenges through the era of biological drugs. *An Bras Dermatol.* 2017 Sep-Oct;92(5):668-674.
19. Lanna C, Mancini M, Gaziano R, Cannizzaro MV, Galluzzo M, Talamonti M, et al. Imunidade cutânea e sua desregulação na psoríase. *Ciclo de célula.* Out 2019; 18 (20): 2581-2589.
20. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol.* 2016 Jan;38(1):11-27.
21. FERREIRA, F. et al. - Stress influence on development and evolution of psoriasis. *Brazilian Journal os Surgery and Clinical Research*, 15 (2016), 87-90.

22. Magalhães TNMP. Psoríase: abordagem terapêutica e perspectivas futuras [Monografia]. Coimbra: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra; 2017. 32 p.
23. Prinz JC. Autoimmune aspects of psoriasis: Heritability and autoantigens. *Autoimmun Rev.* 2017 Sep;16(9):970-979.
24. Woo YR, Cho DH, Park HJ. Molecular Mechanisms and Management of a Cutaneous Inflammatory Disorder: Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017 Dec 11;18(12):2684.
25. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 23;20(6):1475
26. Takahashi T, Yamasaki K. Psoriasis and Antimicrobial Peptides. *Int J Mol Sci.* 2020 Set 16;21(18):E6791.
27. Rønholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2297.
28. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA.* 2020 Mai 19;323(19):1945-1960
29. Lockwood SJ, Prens LM, Kimball AB. Adverse Reactions to Biologics in Psoriasis. *Curr Probl Dermatol.* 2018;53:1-14
30. Eberle FC, Brück J, Holstein J, Hirahara K, Ghoreschi K. Recent advances in understanding psoriasis. *F1000Res.* 2016 Apr 28;5:F1000 Faculty Rev-770.
31. Cather JC, Young M, Bergman MJ. Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017 Mar;10(3):S16-S25.
32. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015 Sep 5;386(9997):983-94.

33. Saleh D, Tanner LS. Guttate Psoriasis. 2020 Aug 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 29494104.
34. Brummer GC, Hawkes JE, Duffin KC. Ustekinumab-induced remission of recalcitrant guttate psoriasis: A case series. *JAAD Case Rep*. 2017 Sep 1;3(5):432-435.
35. Chalmers R, O'Sullivan T, Owen CM, Griffiths CE. WITHDRAWN: Interventions for guttate psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 9;4(4):CD001213.
36. Twelves S, Mostafa A, Dand N, Burri E, Farkas K, Wilson R, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Mar;143(3):1021-1026.
37. Smith MP, Ly K, Thibodeaux Q, Bhutani T, Liao W, Beck KM. Acrodermatitis continua of Hallopeau: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2019 Aug 9;9:65-72.
38. Dopytalska K, Sobolewski P, Błaszczak A, Szymańska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia*. 2018;56(6):392-398.
39. Ellis J, Lew J, Brahmbhatt S, Gordon S, Denunzio T. Erythrodermic Psoriasis Causing Uric Acid Crystal Nephropathy. *Case Rep Med*. 2019 Mar 28;2019:8165808.
40. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2016;6:93-104.v
41. Heinrich M, Cook E, Roach J, Juarez RM, Payne D, Atkins R, Stetson C. Erythrodermic psoriasis secondary to systemic corticosteroids. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2019 Nov 11;33(1):113-114.
42. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res*. 2019 Sep 20;8:F1000 Faculty Rev-1665.
43. Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care*. 2016 Jun;22(8 Suppl):s216-24.

44. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. Clin Med (Lond). 2017 Feb;17(1):65-70.
45. Brandon A, Mufti A, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Cutaneous Psoriasis: A Review. Adv Skin Wound Care. 2019 Feb;32(2):58-69.
46. Sousa CC. A psoríase [Dissertação de Mestrado]. Porto: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa; 2018. 50 p
47. Arnone M, Takahashi MDF, Carvalho AVE, Bernardo WM, Bressan AL, Ramos AMC, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2019 Apr;94(2 Suppl 1):76-107.
48. Kimmel GW, Lebwohl M. Psoriasis: Overview and Diagnosis. Psoríase baseada em evidências. 01 de julho de 2018: 1-16.
49. Machado-Pinto J, Diniz Mdos S, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities. An Bras Dermatol. 2016 Jan-Feb;91(1):8-14.
50. Santos VP, Ferreira FR, Medeiros AP, Mandelbaum SH. Coexistência de psoríase e comorbidades relacionadas à síndrome metabólica. Rev Soc Bras Clin Med. 2016 abr-jun;14(2):95-100
51. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. An Bras Dermatol. 2015 Jan-Feb;90(1):9-20.
52. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. Indian Dermatol Online J. 2017 Jul-Aug;8(4):235-245.
53. Chiricozzi A., Pimpinelli N., Ricceri F, et al. Treatment of psoriasis with topical agents: recommendations from a Tuscan Consensus. Dermatol Ther 2017; 30 (6): e12549.
54. Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis treatment. Am J Manag Care. 2016 Jun;22(8 Suppl):s225-37.

55. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci.* 2018 Jan;33(1):173-180.
56. Farahnik B, Nakamura M, Singh RK, Abrouk M, Zhu TH, Lee KM, et al. The Patient's Guide to Psoriasis Treatment. Part 2: PUVA Phototherapy. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016 Sep;6(3):315-24.
57. Zhou X, Zhu W, Shen M, He Y, Peng C, Kuang Y, Su J, Zhao S, Chen X, Chen W. Frizzled-related proteins 4 (SFRP4) rs1802073G allele predicts the elevated serum lipid levels during acitretin treatment in psoriatic patients from Hunan, China. *PeerJ.* 2018 Apr 13;6:e4637.
58. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018 May;16(5):645-669
59. Souza CF, Suarez OM, Silva TF, Gorenstein AC, Quintella LP, Avelleira JC. Ulcerations due to methotrexate toxicity in a psoriasis patient. *An Bras Dermatol.* 2016 May-Jun;91(3):375-7
60. Moroncini G, Calogera G, Benfaremo D, Gabrielli A. Biologics in Inflammatory Immune-mediated Systemic Diseases. *Current Pharmaceutical Biotechnology.* 2017;18(12), 1008–1016.
61. World Health Organization. International Nonproprietary Names (INN) for Biological and Biotechnological Substances. Disponível online: <https://www.who.int/medicines/services/inn/BioReview2019.pdf>. Acessado em 14 de setembro de 2020).
62. van Vugt LJ, van den Reek JMPA, Coenen MJH, de Jong EMGJ. A systematic review of pharmacogenetic studies on the response to biologics in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):86-94
63. Wang TS, Tsai TF. Biologics switch in psoriasis. *Immunotherapy.* 2019;11(6), 531-541.

64. Chima M, Lebwohl M. TNF inhibitors for psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2018 Set;37(3):134-142
65. Ovejero-Benito MC, Muñoz-Aceituno E, Reolid A, Saiz-Rodríguez M, Abad-Santos F, Daudén E. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Abr 19(2):209-222
66. Prinz JC, Puig L, Girolomoni G. Treatment of psoriasis with etanercept: the typical patient profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Jul;30(7):1092-9
67. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevich D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Abr 80(4):1029-1072
68. Subedi S, Gong Y, Chen Y, Shi Y. Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: efficacy, loss of efficacy, and adverse events. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Jul 23;13:2491-2502
69. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Węglowska J, Piguet V, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol.* 2018 Ago;79(2):266-276.e5
70. Lee A, Scott LJ. Certolizumab Pegol: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *BioDrugs.* 2020 Abr;34(2):235-244
71. Consenso Brasileiro de Psoríase 2020 – Algoritmo de Tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia 2020.
72. Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Out;15(10):1413-20

73. von Stebut E, Reich K, Thaçi D, Koenig W, Pinter A, Körber A, et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J Invest Dermatol.* 2019 Mai;139(5):1054-1062
74. Syed YY. Ixekizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Fev;18(1):147-158
75. Ixekizumab for psoriasis. *Aust Prescr.* 2018 Fev;41(1):27-28
76. Galluzzo M, D'adamio S, Bianchi L, Talamonti M. Brodalumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016 Dez;12(12):1255-1271
77. Blair HA. Brodalumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Drugs.* 2018 Mar;78(4):495-504
78. Beck KM, Koo J. Brodalumab for the treatment of plaque psoriasis: up-to-date. *Expert Opin Biol Ther.* 2019 Abr;19(4):287-292
79. Al-Salama ZT, Scott LJ. Guselkumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Dez;19(6):907-918
80. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):418-431
81. Nakamura M, Lee K, Jeon C, Sekhon S, Afifi L, Yan D, et al. Guselkumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017 Set;7(3):281-292

82. Mui UN, Patel RR, Vangipuram R, Tying SK. Tildrakizumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Skin Therapy Lett.* 2019 Nov;24(6):1-4
83. Sinclair R, Thirthar Palanivelu V. Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 Jan;15(1):5-12
84. Bangert C, Kopp T. Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. *Immunotherapy.* 2018 Set;10(13):1105-1122
85. Chiricozzi A, Antonioli L, Panduri S, Fornai M, Romanelli M, Blandizzi C. Risankizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2019 Jan;19(1):1-8
86. Cline A, Feldman SR. Risankizumab for psoriasis. *Lancet.* 2018 Ago 25;392(10148):616-617
87. Gu C, Yang J. Risankizumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019 Set;12(9):851-857
88. Serrano L, Maloney V, Gordon KB. Risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Immunotherapy.* 2019 Nov;11(16):1357-1370
89. Thomaidou E, Ramot Y. Injection site reactions with the use of biological agents. *Dermatol Ther.* 2019 Mar;32(2):e12817
90. Carrascosa JM, Del-Alcazar E. New therapies versus first-generation biologic drugs in psoriasis: a review of adverse events and their management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Apr;14(4):259-273
91. Soong L, Sotoodian B, Brassard A. Immediate-type infliximab infusion reaction presenting as purpura. *JAAD Case Rep.* 2018 Jun 20;4(6):596-598

92. Plachouri KM, Georgiou S. Challenges in the treatment of psoriasis with biologics: vaccination, history of malignancy, human immunodeficiency virus (HIV) infection, and pediatric psoriasis. *Int J Dermatol*. 2019 Set;58(9):1008-1013
93. Van Taunay JS, Albelda MT, Frias JC, Lipinski MJ. Biologics and Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018 Ago;72(2):77-85
94. Torres-Castiblanco JL, Carrillo JA, Hincapié-Urrego D, Rojas-Villarraga A. [Tuberculosis in the era of anti-TNF-alpha therapy: Why does the risk still exist?]. *Biomedica*. 2018 Mar 15;38(1):17-26
95. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, Pecoraro V, González-Lorenzo M, Bastiampillai AJ, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dez;15(sup1):11-34
96. Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, Yu M. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017 Mar 22;7(3):e012567
97. Dobler CC. Biologic Agents and Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2016 Dez;4(6)
98. Zhu TH, Nakamura M, Abrouk M, Farahnik B, Koo J, Bhutani T. Demyelinating disorders secondary to TNF-inhibitor therapy for the treatment of psoriasis: A review. *J Dermatolog Treat*. 2016 Out;27(5):406-13
99. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. 2017 Set;177(3):628-636
100. Ilumetri: tildraquizumabe. Espanha: European Medicines Agency. Abril de 2019. Bula de remédio

101.Kyntheum: brodalumabe. Dinamarca: European Medicines Agency. Julho de 2020. Bula de remédio

8 – ANEXOS

ANEXO A: Ficha técnica do etanercepte

Nome comercial	Enbrel®; Brenzys™ (Etanercepte biossimilar)
Mecanismo de ação	Inibe a ligação do TNF e da linfotoxina-alfa aos receptores de TNF na superfície celular
Meia-vida	80 horas
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite B, C e HIV), hemograma, provas de função renal e hepática, PCR, teste de gravidez, rotina de urina. Acompanhamento: hemograma, função hepática e renal. PPD/IGRA anualmente para pacientes que nunca trataram TB latente.
Dose inicial	Faixa etária pediátrica (6 – 18 anos): 0,80 mg/kg (máximo de 50 mg), SC, uma vez na semana Adultos acima de 62,5 kg: 50 – 100 mg, SC, uma vez na semana por 12 semanas. Brenzys™ é contraindicado para uso em crianças menores de 18 anos de idade.
Dose de manutenção	50 mg, SC uma vez por semana
Ajuste de dose	Não é necessário
Contraindicações absolutas	Reação alérgica ao medicamento, tuberculose ou infecções ativas em curso, doenças desmielinizantes, insuficiência cardíaca classe III e IV NYHA, menores de 2 anos de idade

Efeitos adversos específicos	Lupus induzido por anti-TNF, doenças desmielinizantes e descompensação da insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III e IV NYHA)
Efeitos adversos comuns	Infecções do trato respiratório superior, prurido
Interações medicamentosas	Não utilizar com anti-IL1 ou anti-IL1R
Vacinas	Os pacientes tratados com etanercepte não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante 4 – 5 meias-vidas, após interrompido o tratamento.

Fonte: Heinrich M, Cook E, Roach J .⁴¹

ANEXO B: Ficha técnica do Infliximabe

Nome comercial	Remicade®; Remsima® (Infliximabe biossimilar)
Mecanismo de ação	Bloqueio do TNF- α solúvel e transmembrana
Meia-vida	8 – 9,5 dias
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite B, C e HIV), hemograma, provas de função renal e hepática Sugere-se PPD/IGRA anualmente para pacientes que nunca trataram TB latente.
Dose inicial	5 mg/kg EV, nas semanas 0, 2 e 6
Dose de manutenção	5 mg/kg EV, a cada oito semanas
Ajuste de dose	Não é necessário
Contraindicações absolutas	Reação alérgica ao medicamento, tuberculose ou infecções ativas em curso, doenças desmielinizantes, insuficiência cardíaca classe III e IV NYHA
Efeitos adversos específicos	Lupus induzido por anti-TNF, aumento do risco de tuberculose e descompensação da insuficiência cardíaca

	moderada a grave (classe III e IV NYHA)
Efeitos adversos comuns	Infecções do trato respiratório superior, cefaléia, fadiga, reação no local da injeção, reações infusoriais
Interações medicamentosas	Risco de toxicidade com administração conjunta com anti-IL1 ou anti-IL1R, infecções graves e neutropenia Risco aumentado de infecções se associado a abatacepte
Vacinas	Os pacientes tratados com secuquinumabe não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante 4 – 5 meias-vidas, após interrompido o tratamento.

Fonte: Heinrich M, Cook E, Roach J .⁴¹

ANEXO C: Ficha técnica do Adalimumabe

Nome comercial	Humira®ac; Amgevita® e Hyrimoz® (Adalimumabe biossimilares)
Mecanismo de ação	Anticorpo monoclonal IgG1 anti TNF
Meia-vida	14 dias (varia entre 10 a 20 dias)
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite B, C e HIV), hemograma, provas de função renal e hepática, PCR Acompanhamento: hemograma, função hepática e renal após 4 semanas, 12 semanas de tratamento e, em seguida, a cada três meses. PCR a cada três meses. PPD/IGRA anualmente para pacientes que nunca trataram TB latente.
Dose inicial	80 mg, SC, na semana 0 e 40 mg, sete dias após
Dose de manutenção	40 mg, SC em semanas alternadas

Ajuste de dose	Não é necessário
Contraindicações absolutas	Reação alérgica ao medicamento, tuberculose ou infecções ativas em curso, doenças desmielinizantes, insuficiência cardíaca classe III e IV NYHA
Efeitos adversos específicos	Lupus induzido por anti-TNF, doenças desmielinizantes e descompensação da insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III e IV NYHA)
Efeitos adversos comuns	Infecções do trato respiratório superior e inferior
Interações medicamentosas	Não utilizar com anti-IL1 ou anti-IL1R
Vacinas	Os pacientes tratados com adalimumabe não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante 4 – 5 meias-vidas, após interrompido o tratamento.

Fonte: Heinrich M, Cook E, Roach J.⁴¹

ANEXO D: Ficha técnica do Certolizumabe pegol

Nome comercial	Cimzia®
Mecanismo de ação	Anticorpo monoclonal humanizado anti-TNF sem o fragmento Fc e com o Fab envolto por polietilenoglicol
Meia-vida	14 dias
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite B, C e HIV), hemograma, provas de função renal e hepática, PCR, teste de gravidez, rotina de urina Acompanhamento no primeiro ano a cada três meses e, a partir do segundo ano, de acordo com o perfil clínico do paciente. Sugere-se PPD/IGRA anualmente para pacientes

	que nunca trataram TB latente.
Dose inicial	400 mg (duas seringas de 200 mg), SC, nas semanas 0, 2 e 4
Dose de manutenção	200 mg, SC a cada duas semanas se ≤ 90 kg 400 mg, SC a cada duas semanas se > 90 kg
Ajuste de dose	Sim (descrito acima)
Contraindicações absolutas	Reação alérgica ao medicamento, tuberculose ou infecções ativas em curso, doenças desmielinizantes, insuficiência cardíaca classe III e IV NYHA
Efeitos adversos específicos	Lupus induzido por anti-TNF, doenças desmielinizantes e descompensação da insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III e IV NYHA)
Efeitos adversos comuns	Infecções do trato respiratório superior, micoses superficiais, cefaléia, fadiga e reação no local da injeção
Interações medicamentosas	Nenhuma específica
Vacinas	Os pacientes tratados com certolizumabe não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante 4 – 5 meias-vidas, após interrompido o tratamento.

Fonte: Heinrich M, Cook E, Roach J .⁴¹

ANEXO E: Ficha técnica do Ustequinumabe

Nome comercial	Stelara®
Mecanismo de ação	Bloqueio das IL-12 e IL-23 pela ligação a sua subunidade p40
Meia-vida	21 dias

Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite B, C e HIV), hemograma, provas de função renal e hepática Acompanhamento: hemograma, função hepática e renal. PPD/IGRA anualmente para pacientes que nunca trataram TB latente. Os demais exames no 3º e 6º mês e após, a cada seis meses
Dose inicial	45/90 mg (>100 kg), SC, nas semanas 0, e 4 <18 anos: ≤60 kg – 0,75 mg/kg; entre >60 e ≤100kg – 45 mg; >100 kg – 90 mg
Dose de manutenção	A dose de acordo com o peso, a cada 12 semanas
Ajuste de dose	Em pacientes com resposta inadequada, na dose de 45 mg, pode-se considerar aumentar a dose para 90 mg a cada 12 semanas e, se necessário, diminuir também o intervalo para 8 semanas.
Contraindicações absolutas	Reação alérgica ao medicamento Tuberculose ativa Infecções ativas
Efeitos adversos comuns	Infecções do trato respiratório superior, nasofaringite, prurido, infecções dentais, mal-estar, cefaléia, fadiga, reação no local da injeção, náuseas, vômitos e diarreia.
Interações medicamentosas	Nenhuma específica
Vacinas	Os pacientes tratados com ustequinumabe não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante 4 – 5 meias-vidas, após interrompido o tratamento.

Fonte: Heinrich M, Cook E, Roach J.⁴¹

ANEXO F: Ficha técnica do Secuquinumabe

Nome comercial	Cosentyx®
Mecanismo de ação	Bloqueio da IL-17A
Meia-vida	27 dias
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite B, C e HIV), hemograma, provas de função renal e hepática Acompanhamento: hemograma, função hepática e renal. PPD/IGRA anualmente para pacientes que nunca trataram TB latente.
Dose inicial	300 mg, SC, nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4
Dose de manutenção	300 mg, SC a cada quatro semanas
Ajuste de dose	Não é necessário
Contraindicações absolutas	Reação alérgica ao medicamento Tuberculose ativa Infecções ativas
Efeitos adversos específicos	Infecções fúngicas, trombocitopenia, neutropenia
Efeitos adversos comuns	Infecções do trato respiratório superior (nasofaringite, rinite), herpes oral, diarreia, urticária, rinorréia
Interações medicamentosas	Nenhuma específica
Vacinas	Os pacientes tratados com secuquinumabe não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante 4 – 5 meias-vidas, após interrompido o tratamento.

ANEXO G: Ficha técnica do Ixequizumabe

Nome comercial	Taltz®
Mecanismo de ação	Bloqueio da IL-17A
Meia-vida	13 dias
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite B, C e HIV), hemograma, provas de função renal e hepática Sugere-se PPD/IGRA anual se negativo
Dose inicial	160 mg, SC, na semana 0, 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12
Dose de manutenção	80 mg, SC a cada quatro semanas
Ajuste de dose	Não é necessário
Contraindicações absolutas	Reação alérgica ao medicamento Tuberculose ativa Infecções ativas
Efeitos adversos específicos	Candidíase, trombocitopenia, neutropenia
Efeitos adversos comuns	Infecções do trato respiratório superior, micoses superficiais, náusea e reação no local da injeção
Interações medicamentosas	Benzodiazepínicos, inibidores de bomba de prótons, varfarina e outras metabolizadas pela via CYP-450
Vacinas	Os pacientes tratados com ixequizumabe não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante 4 – 5 meias-vidas, após interrompido o tratamento.

ANEXO H: Ficha técnica do Brodalumabe

Nome comercial	Siliq®, Kyntheum®
Mecanismo de ação	Bloqueio das IL-17A-F
Meia-vida	10 - 11 dias
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite B, C e HIV), hemograma, provas de função renal e hepática Acompanhamento: hemograma, função hepática e renal. PPD/IGRA anualmente para pacientes que nunca trataram TB latente.
Dose inicial	210 mg, SC, na semana 0, 1 e 2
Dose de manutenção	210 mg, SC a cada duas semanas
Ajuste de dose	Não é necessário
Contraindicações absolutas	Reação alérgica ao medicamento Tuberculose ativa Infecções ativas Doença de Crohn
Efeitos adversos específicos	Ideação e comportamento suicida, neutropenia, candidíase, trombocitopenia
Efeitos adversos comuns	Infecções do trato respiratório superior, artralgia, micoses superficiais, herpes simples, cefaléia, urticária, gastroenterites, reação no local da injeção
Interações medicamentosas	Benzodiazepínicos, varfarina e outras metabolizadas pela via CYP-450
Vacinas	Os pacientes tratados com brodalumabe não devem receber

vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante 4 – 5 meias-vidas, após interrompido o tratamento.

Fonte: Kyntheum: brodalumabe. Dinamarca: European Medicines Agency. Julho de 2020. Bula de remédio.¹⁰¹

ANEXO I: Ficha técnica do Guselcumabe

Nome comercial	Tremfya®
Mecanismo de ação	Bloqueio da IL-23 pela ligação a sua unidade p19
Meia-vida	17 dias
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite B, C e HIV), hemograma, provas de função renal e hepática Acompanhamento: hemograma, função hepática e renal. PPD/IGRA anualmente para pacientes que nunca trataram TB latente. Outros exames laboratoriais devem ser guiados por sinais e sintomas.
Dose inicial	100 mg, SC, nas semanas 0 e 4
Dose de manutenção	100 mg, SC a cada oito semanas
Ajuste de dose	Não é necessário
Contraindicações absolutas	Reação alérgica ao medicamento Tuberculose ativa Infecções ativas
Efeitos adversos comuns	Infecções do trato respiratório superior, micoses superficiais, herpes simples cefaléia, urticária, gastroenterites, reação no local da injeção

Interações medicamentosas	Benzodiazepínicos, inibidores de bomba de prótons, varfarina e outras metabolizadas pela via CYP-450
Vacinas	Os pacientes tratados com guselcumabe não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante 4 – 5 meias-vidas, após interrompido o tratamento.

Fonte: Heinrich M, Cook E, Roach J .⁴¹

ANEXO J: Ficha técnica do Tildraquizumabe

Nome comercial	Ilumya®, Ilumetri®
Mecanismo de ação	Bloqueio da IL-23 pela ligação a sua unidade p19
Meia-vida	23 – 24 dias
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite B, C e HIV), hemograma, provas de função renal e hepática Acompanhamento: hemograma, função hepática e renal. PPD/IGRA anualmente para pacientes que nunca trataram TB latente. Outros exames laboratoriais devem ser guiados por sinais e sintomas.
Dose inicial	100 mg, SC, nas semanas 0 e 4
Dose de manutenção	100 mg, SC a cada 12 semanas
Ajuste de dose	Não é necessário
Contraindicações absolutas	Reação alérgica ao medicamento Tuberculose ativa Infecções graves em curso

Efeitos adversos comuns	Infecções do trato respiratório superior, micoses superficiais, cefaléia, gastroenterite, reação no local da injeção
Interações medicamentosas	Nenhuma específica
Vacinas	Os pacientes tratados com tildraquizumabe não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes. Não devem receber vacinas vivas durante o tratamento e durante, pelo menos, 17 semanas após o tratamento.

Fonte: Ilumetri: tildraquizumabe. Espanha: European Medicines Agency. Abril de 2019. Bula de remédio .¹⁰⁰

ANEXO K: Ficha técnica do Risanquizumabe

Nome comercial	Skyrizi®
Mecanismo de ação	Bloqueio da IL-23 pela ligação a sua unidade p19
Meia-vida	28 – 29 dias
Monitorização laboratorial	Inicial: PPD/IGRA, RX tórax, sorologias (hepatite B, C e HIV), hemograma, provas de função renal e hepática Acompanhamento: PPD/IGRA anualmente para pacientes que nunca trataram TB latente. Outros exames laboratoriais devem ser guiados por sinais e sintomas.
Dose inicial	150 mg, SC, nas semanas 0 e 4
Dose de manutenção	150 mg, SC a cada 12 semanas
Ajuste de dose	Não é necessário
Contraindicações absolutas	Reação alérgica ao medicamento

	Tuberculose ativa
	Infecções graves em curso
Efeitos adversos comuns	Infecções do trato respiratório superior, micoses superficiais, cefaléia, fadiga, reação no local da injeção
Interações medicamentosas	Nenhuma específica
Vacinas	Os pacientes tratados com risanquizumabe não devem receber vacinas de vírus vivo ou atenuados quatro semanas antes, durante 4 – 5 meias-vidas, após interrompido o tratamento.

Fonte: Heinrich M, Cook E, Roach J .⁴¹