

CAPÍTULO 11

IMUNOBIOLÓGICOS NA PSORÍASE

Luna Azulay-Abulafia¹
Paulo Antônio Oldani Felix²

Colaboradores
Alexandre Gripp³
Igor Brum Cursi⁴

Faculdade de Medicina da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

-
- ¹ Professora Adjunta da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Professora da Faculdade de Medicina da Universidade Gama Filho
Doutora em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro
Preceptora do Curso de Pós-Graduação em Dermatologia do Instituto de Dermatologia - Professor Rubem Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro e da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira
 - ² Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia
Dermatologista do Hospital dos Servidores do Estado - MS/RJ
Responsável pelo ambulatório de psoríase do HSE-MS/RJ
 - ³ Professor Assistente de Dermatologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Preceptor do Curso de Pós-Graduação em Dermatologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Mestrando em Dermatologia pela Universidade Federal Fluminense
Ex Professor de Dermatologia da Universidade Gama Filho
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e Associação Médica Brasileira
 - ⁴ Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia
Professor Substituto do Serviço de Dermatologia do HUPE/UERJ
Médico Dermatologista do Ambulatório de Biológicos do Serviço de Dermatologia do HUPE/UERJ

Introdução

Os agentes biológicos são moléculas de natureza proteica, semelhantes a proteínas animais ou humanos, sendo susceptíveis à digestão no trato gastrointestinal. Apresentam tamanho molecular relativamente grande, sendo, por isso, administradas por via parenteral (subcutânea, intramuscular ou intravenosa) e não oral. Até o presente momento, não foi desenvolvida tecnologia que permita seu uso per os. São proteínas recombinantes, criadas por engenharia genética, que podem ser anticorpos monoclonais, proteínas de fusão ou citocinas humanas recombinantes. Nas duas primeiras categorias, estão incluídos os novos medicamentos, já aprovados para o tratamento da psoríase e da artrite psoriásica, no Brasil. Eles bloqueiam, neutralizam ou antagonizam alvos específicos do processo inflamatório.

Os anticorpos monoclonais podem ser: quiméricos, humanizados ou humanos. Os primeiros são obtidos, combinando a parte variável de uma imunoglobulina (Ig), oriunda de rato, e a parte constante de origem humana; os humanizados são gerados através da substituição de aminoácidos individuais por sequências específicas de anticorpos monoclonais murinos, num arcabouço humano, e os humanos são gerados através da engenharia genética, em ratos, de onde são obtidas sequências específicas de anticorpos. Esses anticorpos se ligam, tanto ao TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) circulante quanto ao transmembrana (adalimumabe e infliximabe), ou a receptores celulares (efalizumabe).

Já as proteínas de fusão são resultado da união da porção Fc, constante de uma IgG humana, com o domínio extracelular, de um receptor de superfície de células com atividade imune. Essa molécula, assim constituída, se liga a receptores complementares da superfície de outras células

imunes, bloqueando a ligação da verdadeira molécula participante do curso da resposta normal (alefacepte), ou liga-se a citocinas, como o TNF- α circulante, a linfotoxina α e fracamente a TNF- α da membrana celular (etanercepte).

Desse modo, tanto os anticorpos monoclonais como as proteínas de fusão bloqueiam a emissão dos sinais necessários para a propagação da resposta imune.

A nomenclatura dos biológicos se baseia na utilização de sufixos, que identificam a sua natureza: anticorpo monoclonal ou proteína de fusão.

- **ximabe** = anticorpo monoclonal quimérico;
- **zumabe** = anticorpo monoclonal humanizado.
- **humabe** = anticorpo monoclonal humano;
- **cepte** = proteína de fusão

Os agentes biológicos foram desenhados para agir segundo diferentes estratégias:

Estratégia I: Depleção das células T e subconjuntos das células T;

Estratégia II: Bloquear a ativação das células T e/ou sua migração até o tecido;

Estratégia III: Desvio imune das células T e modificação do equilíbrio Th1/Th2;

Estratégia IV: Bloqueio das citocinas inflamatórias, entre elas o TNF- α .

As proteínas de fusão atuam tanto no bloqueio da ativação linfocitária (alefacepte), quanto no bloqueio de citocinas como o TNF- α solúvel (etanercepte). Os anticorpos monoclonais também podem ligar-se tanto a citocinas (infliximabe, adalimumabe) quanto a receptores da superfície de células (efalizumabe).

Principais Agentes Biológicos e Suas Indicações

	ALEFACEPTE	EFAUZUMABE	ETANERCEPTE	ADALIMUMABE	INFLIXIMABE
Psoríase	✓	✓	✓	✓	✓
Artrite Psoriásica	-	-	✓	✓	✓
Artrite reumatóide	-	-	✓	✓	✓
Artrite crônica juvenil	-	-	✓	-	-
Espondilite anquilosante	-	-	✓	✓	✓
Doença de Crohn	-	-	-	✓	✓

No Brasil, apenas o adalimumabe, o infliximabe e o etanercepte têm seu uso aprovado para o tratamento da psoríase e artrite psoriásica.

Agentes Biológicos Usados em Dermatologia

Adalimumabe (Humira®)

O adalimumabe (Humira®) é um anticorpo monoclonal, totalmente humano, anti TNF- α , pronto para uso, não necessitando reconstituição. Deve ser usado, via subcutânea, na dose inicial de 80mg, seguida de uma dose de 40mg, uma semana após. Na seqüência, deverá ser usado 40mg a cada 15 dias. Estudos mostram que 71% (ESTUDO REVEAL) e 80% (ESTUDO CHAMPION) dos pacientes atingiram o PASI 75 após 16 semanas de uso. Além disso, 60% mostraram PGA (*physician global assessment*) ausente ou mínimo na sem 24 (ESTUDO REVEAL) e de 73,1%, na semana 16 (ESTUDO CHAMPION). O estudo CHAMPION mostrou queda de, em média 8,4 e 10,8, no DLQI nas semanas 12 e 16, respectivamente. O adalimumabe pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexate.

Estudos de segurança mostram que o adalimumabe apresentou um perfil de segurança bom após 10 anos de uso, apresentando efeitos colaterais de leve intensidade, como reação no local da injeção e infecções das vias aérea superiores como os mais frequentes. Alguns casos de infecções, linfomas e doença autoimune foram descritos, porém, na artrite reumatoide (AR), foi verificada uma diminuição na mortalidade nos pacientes tratados com adalimumabe. Na psoríase, os estudos mostram perfil de segurança e eficácia semelhante ao da AR, ainda que o número de pacientes tratados seja muito inferior.

Seu uso está aprovado para o tratamento da psoríase e artrite psoriásica no Brasil.

Etanercepte (Enbrel®)

O etanercepte (Enbrel®) é uma proteína de fusão humanizada, que consiste em uma porção extracelular do receptor de 75 kilodáltons (kDa) do TNF- α , ligada à porção Fc de uma IgG1. É um bloqueador competitivo do TNF- α , principalmente, o solúvel. É usado na artrite reumatoide desde 1998, sendo sua administração feita via subcutânea, autoaplicada. Atualmente, para a psoríase, o protocolo de uso indica a dose de 50 mg, duas vezes por semana, durante

12 semanas, seguido de 25mg duas vezes por semana. É comercializado, em frascos de 25mg e 50 mg. É indicado para pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica, tendo resposta efetiva em ambas. Essa medicação tem um perfil de segurança melhor em relação aos anticorpos monoclonais antiTNF- α . 44% dos pacientes atingiram PASI 75, com a dose de 25mg, 2 vezes por semana, e 59%, na dose de 50 mg, 2 vezes por semana.

A segurança a longo prazo ainda não está bem estabelecida, mas existem estudos que mostram que a incidência de efeitos adversos sérios e infecção foi semelhante tanto no grupo placebo quanto no grupo que recebeu etanercepte 50mg/sem. (Arch Dermatol. 2007).

O etanercepte teve seu uso avaliado em crianças, demonstrando redução de PASI e avaliação global médica (PGA) significativamente maiores que o grupo placebo. Por este motivo, foi aprovado na Europa, para ser usado em psoríase infantil, acima de oito anos de idade. No Brasil, a medicação é aprovada para crianças, a partir de 4 anos, para artrite idiopática juvenil.

O estudo CRYSTEL, que comparou a eficácia e segurança do uso contínuo e intermitente do etanercepte na psoríase durante 24 semanas, demonstrou que, em ambos os grupos, houve melhora do PASI, PGA e taxa de satisfação do paciente, porém o grupo que recebeu a medicação continuamente, obteve melhores resultados; os pacientes que receberam etanercepte de forma intermitente mantiveram a resposta com a reintrodução do tratamento, dado já demonstrado por Moore et al. (JAAD 2007) e Gordon et al (J. dermatol treatment. 2006).

Infliximabe (Remicade®)

O infliximabe (Remicade®) é um anticorpo monoclonal quimérico, que se liga especificamente ao TNF- α . Na psoríase, a dose é de 5 mg/kg, com aplicação endovenosa. Depois da sua adequada diluição, deve ser infundido lentamente por, no mínimo, 2 horas, repetindo-se a infusão 2 e 6 semanas após, na fase de indução e a cada oito semanas em esquema de manutenção. A melhora da psoríase ocorre logo nas primeiras semanas do seu uso. O infliximabe pode ser usado, juntamente com o metotrexato. Aquela medicação é de rápida ação, sendo especialmente indicada em quadros graves, tanto cutâneos quanto articulares.

O uso do infliximabe, em dose baseada no peso real do paciente, permite uma melhor resposta terapêutica.

O resultado do estudo SPIRIT (JAAD 2004) mostra PASI 75, em 88% dos pacientes, na semana 10, na dose de 5mg/kg/dose, e no estudo EXPRESS (BJS 2006), esse percentual foi de 84%.

No estudo SPIRIT2 (BR J Dermatol 2005), no qual foi avaliado impacto na qualidade de vida, foi demonstrada uma queda de, em média, 10 pontos no índice de qualidade de vida (DLQI) na 10ª semana de tratamento, dado confirmado pelo estudo EXPRESS, onde houve queda de, em média 10 pontos, no DLQI na semana 10, e esta redução foi mantida na semana.²⁴

Outros três medicamentos biológicos, não usados no Brasil, o primeiro, porque foi interrompido, os outros dois porque ainda não estão aprovados no nosso país:

Efalizumabe (Raptiva)

O efalizumabe (Raptiva[®]) é um anticorpo monoclonal murino, porém, do tipo humanizado, dirigido contra CD11a, uma subunidade, que junto com o CD18 formam o LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen-1*). O ligante natural do LFA-1 é o ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), uma molécula de adesão existente nas células apresentadoras de antígeno, na parede endotelial e queratinócitos. Ao se ligar ao CD11, o efalizumabe impede que ocorra a interação do LFA-1 do linfócito T com o ICAM-1, impedindo, desta forma, a ligação do linfócito às células apresentadoras de antígeno, bloqueando a diferenciação linfocitária. Também impede a ligação do linfócito com as células endoteliais, não permitindo sua diapedese para o tecido, interferindo dessa forma na patogênese da psoríase. Esta ligação é irreversível, mas não depleta linfócitos, podendo, inclusive, aumentar seu número, durante a terapêutica.

O medicamento é autoaplicado, via subcutânea, na dose inicial e única de 0,7mg/kg, na primeira semana, seguido de 1mg/Kg semanal. O início do seu efeito terapêutico é rápido, ocorrendo nas primeiras semanas. Está contraindicado na psoríase com acometimento articular. Pode ocorrer rebote com a suspensão da medicação.

O seu uso, em alguns países, está proscrito pelo surgimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Alefacepte (Amevive)

O alefacepte (Amevive[®]) é uma proteína de fusão humana, que consiste em uma porção do LFA-3 (*lymphocyte*

function-associated antigen-3), ligada à porção Fc da imunoglobulina IgG1. Essa proteína se liga ao receptor CD2, da superfície dos linfócitos T, inibindo sua ligação ao LFA-3, da célula apresentadora de antígeno. Assim, impede a ativação e proliferação de células T. Atua sobre células T, de memória, porém poupa as células T naïves. O alefacepte, quando se liga a receptores CD2, em células T, de memória e interage com células natural killer, facilita a apoptose dessas células, sendo este, outro mecanismo de ação proposto.

Sua administração deve ser semanal, via intramuscular, 15mg por semana, ou intravenosa, 7,5 mg por semana, inicialmente, durante 12 semanas, com um período de observação de mais 12 semanas. O paciente pode continuar, melhorando nas oito semanas seguintes, à última dose. É necessária a contagem de linfócitos CD4, antes do início da terapia, e a cada duas semanas, já que o efeito adverso pode ser a linfopenia.

O alefacepte tem um início de ação mais lento, alcançando seu pico em aproximadamente 16 semanas. Segundo alguns estudos, a remissão obtida é prolongada, sendo um medicamento interessante para manutenção dos resultados terapêuticos obtidos. Não ocorre rebote, quando interrompido o seu uso. Atinge uma redução do PASI em 75% (PASI 75), em 27% dos pacientes, após doze semanas de tratamento.

É opinião de consenso que essa medicação, pouco ativa e de alto custo, não deva ser empregada para o tratamento da psoríase no Brasil, onde não está aprovada.

Ustekinumabe (Stelara[®])

Recentemente, o ustekinumabe (Stelara[®]) foi aprovado para uso em alguns países. É um anticorpo humano, contra a porção P40 das interleucinas 12 e 23 (IL12 e IL23), que são citocinas e têm importante papel na ligação da resposta imunológica inata com a adaptativa. A inibição destas citocinas impede a diferenciação dos linfócitos T em linfócitos Th1 e Th17, as duas principais vias imunológicas envolvidas na patogênese da psoríase.

Os estudos clínicos vêm mostrando resultados bastante animadores, com grandes reduções do PASI em 12 semanas, além da comodidade posológica. Aplicado subcutâneo, na dose de 45 mg, na semana 0, 4, e então, de 12 em 12 semanas. Segue tabela com os principais medicamentos imunobiológicos. Não é possível a comparação entre esses agentes, já que não foram realizados estudos com esse objetivo.

Principais Medicamentos Imunobiológicos

Medicação	Meia-vida	Dose	Eficácia	Contraindicações/ Efeitos colaterais	Monitorização / observações
Etanercepte (anti-TNF- α). Proteína de fusão. Aprovado para PsO, PsA, ARJ, AR e espondilite anquilosante no Brasil	3 dias	50mg duas vezes por semana durante 12 semanas, seguido de 25mg duas vezes por semana, via subcutânea	Na dose de 25mg 2x/sem PASI 75 com 12 sem 34% PASI 75 com 24 sem 44% Na dose de 50mg 2x/sem PASI 75 com 12 sem 59% PASI 50 com 12 sem 74%; com 24 sem: 77%	Infecções Tuberculose Doenças neurológicas Pancitopenia Reações locais onde a injeção e aplicada Agravamento de Insuficiência Cardíaca Congestiva	PPD e Radiografia de tórax a cada ano Hemograma, bioquímica, enzimas hepáticas a cada 6 meses ou de acordo com o critério médico Contraindicada vacinação com vírus vivos
Infliximabe (anti-TNF- α). Anticorpo monoclonal quimérico. Aprovado para PSO e PSA Doença de Crohn, AR e espondilite anquilosante Adalimumabe (anti-TNF- α)	25 dias	5mg/kg por infusão na semana 0, 2, 6 e após a cada 8 semanas	ESTUDO SPIRIT PASI 75 na 10ª sem: 88% Queda de 10 pontos no DLQI na sem 10 ESTUDO EXPRESS PASI 75 na 10ª sem: 80,4% Queda de 10 pontos no DLQI na sem 10 e manutenção do DLQI na sem 24	Reações infusionais agudas ou retardadas Infecções, malignidade ou doença linfoproliferativa, agravamento de insuficiência cardíaca congestiva	PPD e Radiografia de tórax antes de iniciar o tratamento e a cada ano Hemograma, bioquímica, enzimas hepáticas a cada 6 meses ou de acordo com o critério médico Contraindicada vacinação com vírus vivos
Anticorpo monoclonal. Aprovado para AR, PsO, PsA, ARJ, nos EUA e na Europa; aprovado no Brasil para PSA e PSO Efalizumabe Anticorpo monoclonal humanizado (ntiCD11a) Aprovado para PsO no Brasil, EUA e Europa	14 dias	80mg via subcutânea seguida de 40mg uma semana após, doses subsequentes de 40mg quinzenalmente 0,7mg/kg na primeira semana; 1mg/kg nas semanas seguintes durante o tratamento	ESTUDO REVEAL PASI 75 16 sem 71% adalimumabe 6,5% placebo ESTUDO CHAMPION	Tuberculose Malignidade, doenças hemolinfoproliferativas Infecções ativas ou crônicas	PPD e Radiografia de tórax antes de iniciar o tratamento e a cada ano Hemograma, bioquímica, enzimas hepáticas a cada 6 meses ou de acordo com o critério médico Contraindicada vacinação com vírus vivos
Ustekinumabe	10 semanas	45mg na semana 0, 4 e então de 12 em 12 semanas	PASI 75 16 sem 80% adalimumabe 36% MTX 19% placebo PASI 75 com 12 semanas: 27% PASI 75 com 24 semanas: 44%	Rebote 18% Alteração do padrão de psoríase Contraindicado na artrite psoriásica	Contagem de plaquetas Proscrito em alguns países
			ESTUDO PHOENIX 1 Aplicação na sem 0 e 4 PASI 75 na sem 12 67,1% 45 mg de ustekinumabe 66,4% 90mg de ustekinumabe 3,1% placebo	Ainda não aprovado no Brasil	

PsO psoríase; PSA Artrite psoriásica; ARJ Artrite reumatoide juvenil; AR Artrite reumatoide

Pacientes Elegíveis para o Tratamento com Biológicos

Os medicamentos biológicos podem ser usados como monoterapia ou em combinação com outras modalidades terapêuticas (fototerapia/fotoquimioterapia) ou outros medicamentos como acitretina e metotrexato.

Ao longo dos anos, vários critérios foram usados para a indicação de medicamentos biológicos.

Segundo o *British Association of Dermatologist Guideline* (Smith CH et al. Br J Dermatol 2005;153:486-497): Os candidatos ao uso dessas medicações são os pacientes que apresentam:

- Doença grave* por seis meses, resistente a tratamento, com indicação de terapia sistêmica

E um dos seguintes critérios:

- Risco ou desenvolvimento de toxicidade à droga
- Intolerância, contraindicação ou falha terapêutica** a tratamento clássico
- Doença grave, instável, ou com risco de vida

*Psoríase grave é aquela que apresenta PASI > 10, DLQI > 10 OU BSA > 10.

**Falha terapêutica é definida como BSA e/ou PASI inalterado, piorado ou menos de 50% de melhora, ou DLQI inalterado, piorado ou com diminuição menor do que 5 pontos, em pacientes que estejam sendo tratados de forma correta por três meses (foto ou fotoquimioterapia 3 vezes por semana, metotrexato 25mg/semana subcutâneo ou intramuscular ou ciclosporina 2,5 a 5mg/Kg/dia).

Na publicação da Sociedade Alemã de Dermatologia intitulado "Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris" (*Journal of the German Society of Dermatology*, Supplement 3'2007 ;Volume 5), os biológicos

somente devem ser indicados quando as outras terapias já estabelecidas e mais baratas se mostrarem ineficazes ou não toleradas, ou não disponíveis sendo aspecto econômico é reforçado nesta publicação.

Já o "Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis" publicado na revista da Sociedade Americana de Dermatologia (JAAD VOLUME 58, NUMBER 5 2008) não deixa claro o algoritmo a seguir para a indicação do uso dos biológicos.

No consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia (2006) a terapia biológica pode ser considerada nos seguintes casos:

- Psoríase recalcitrante;
- Intolerância ou fracasso a terapia sistêmica; Contraindicação a terapia sistêmica clássica;

Pacientes com grave deterioração da qualidade de vida e/ou incapacidade física

Artrite psoríase, especialmente nos casos com destruição articular;

Avaliação Inicial e Acompanhamento dos Pacientes em Uso de Biológicos.

História clínica completa e exame físico:

Enfoque para contato ou passado de tuberculose, outras infecções, doença desmielinizante, insuficiência cardíaca congestiva; malignidade nos últimos 5 anos, exceto câncer cutâneo não-melanoma.

Grade para o acompanhamento:

Abaixo a ficha padrão, desenvolvida pelo Grupo Brasileiro de Biológicos, em que estão indicados os dados que devem ser registrados em cada consulta.

GRADE DE ACOMPANHAMENTO CLÍNICO-LABORATORIAL (GBB)	PRÉ-	SEM 0	SEM 2	SEM 4	SEM 6	SEM 8	SEM 12	SEM 24	1 ANO	18	2 ANOS	3 ANOS
	TRATAMENTO									MESES		
BIOLÓGICO/DOSE	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
MEDICAMENTO ASSOCIADO												
CUIDADOS PRÉVIOS AO INÍCIO DO TRATAMENTO												
PPD												
RX DE TÓRAX												
QUIMIOPROFILAXIA PARA TB												
DUM												
MÉTODO ANTICONCEPTIVO												
EXAMES LABORATORIAIS												
EXAMES LABORATORIAIS DE ROTINA												
VHS												
PCR												
FAN												
HEPATITE B												
HEPATITE C												
HIV I E II												
PSA												

Obs: Os espaços em branco são os que devem ser preenchidos nas datas correspondentes.

Importante: investigação para tuberculose latente.

Todos os biológicos usados, no tratamento da psoríase, principalmente os anticorpos antiTNF- α , podem levar a reativação da infecção pelo M. tuberculosis, sendo mandatária uma história detalhada de passado ou contato com tuberculose, além da

realização de RX de tórax e PPD. Abaixo o fluxograma para a profilaxia da tuberculose:

Contraindicações:

As contraindicações ao uso dos biológicos são semelhantes tanto para os anticélulas T como os anticitocinas.(vide quadro abaixo)

<ul style="list-style-type: none"> ⊙ Antagonista cels T <ul style="list-style-type: none"> • BK ativo • Infecções agudas ou crônicas • Neoplasia (HPP ou atual) • Vacina virus vivo • Gravidez e lactação 	<ul style="list-style-type: none"> ⊙ Anti-TNFα <ul style="list-style-type: none"> • BK ativo • Infecção aguda ou crônica • ICC grau III-IV NYHA • D. desmielinizante • Neoplasia (HPP ou atual) • Vacina virus vivo • Gravidez e lactação
--	--

Situações Especiais

Além da tuberculose, outras infecções agudas ou crônicas podem ser agravadas ou desencadeadas pelo uso dos biológicos, sendo importante sua detecção precoce e, muitas vezes, sendo necessária a suspensão dos mesmos para o tratamento das infecções.

Estudos demonstram segurança no uso dos antiTNF- α em pacientes com hepatite C, inclusive estudos controlados do uso do etanercepte em combinação com interferon e ribavirina mostraram a melhora clínica e nas enzimas hepáticas, sem modificar a carga viral. Já nos casos de infecção pelo vírus da hepatite B, em princípio, o uso dos antiTNF- α está contraindicado, já que foram observados casos de reativação do vírus da hepatite B em portadores, alguns dos quais evoluíram para óbito.

Na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), estudos preliminares mostram que os antiTNF- α são eficazes no tratamento da psoríase e AR, sem aumentar as taxas de morbimortalidade pelo HIV. Além disso, foi demonstrado aumento dos níveis de TNF- α , em todos os estágios da infecção pelo HIV, sugerindo que este podia ser

responsável pela apoptose dos linfócitos CD4, o que explicaria a melhora observada de alguns sintomas da infecção pelo HIV, como: aftose, caquexia, demência, fadiga e a febre, e em alguns pacientes, diminuição da carga viral

A vacinação com micro-organismos vivo atenuado (vide tabela abaixo) deve ser evitada, sendo necessária a suspensão do tratamento antes e após a vacinação, por tempos que variam conforme a meia-vida de cada agente. O tempo necessário da suspensão prévia ainda não está bem estabelecido, no entanto, alguns autores aconselham a suspensão de pelo menos o dobro da meia-vida antes da vacinação ou de procedimentos cirúrgicos eletivos. (vide tabela abaixo com a meia-vida dos agentes biológicos). As vacinas inativadas podem ser usadas, porém com risco de imunização incompleta.

Pacientes em uso de etanercepte e infliximabe podem não responder adequadamente à vacinação pneumocócica, sendo indicada a vacinação prévia ao tratamento, já que a vacinação contra influenza se mostrou eficaz, apesar dos níveis de anticorpos serem menores nos pacientes em uso de antiTNF- α do que nos tratados com terapias clássicas (Metotrexato, DMARDS).

Vacinas vivas atenuadas	Vacinas mortas ou inativadas
Tríplice viral (sarampo, rubéola, caxumba)	Difteria, Tétano
Varicela	Coqueluche
BCG	Hepatite A e B
Febre amarela	Gripe parenteral
Poliomielite oral	Meningococo
Febre tifóide oral	Pneumococo
Cólera Oral	Haemophilus influenza B
Gripe intranasal	Poliomielite parenteral Febre tifóide parenteral Cólera parenteral Raiva Encefalite japonesa

Recomendações quanto às vacinas e agentes biológicos:

- A vacina anti-influenza parece segura durante a terapia anti-TNF;
- A vacina antipneumocócica deve ser administrada pelo menos 2 semanas antes do anti-TNF;
- As vacinas antipneumocócica, antimeningocócica e anti-hepatite B devem ser administradas antes do início do anti-TNF;
- Considerar a vacina contra hepatite A em pacientes moradores em comunidades com alta incidência e para homens homossexuais;
- Evitar vacinas de micro-organismos vivos (BCG, caxumba, rubéola, catapora, febre amarela, poliomielite oral) durante a terapia com anti-TNFs e rituximabe e abatacepte;
- Evitar vacinas de micro-organismos vivos por 2 e 3 meses após o tratamento com infliximabe e abatacepte, respectivamente.

A conduta a ser tomada em cirurgias em pacientes usando biológicos ainda não está bem estabelecida. Teoricamente, esses medicamentos podem afetar a cicatrização e a hemostasia, podendo aumentar o risco de infecção pós-operatória. Por outro lado, existem evidências de que cirurgias ortopédicas não estão associadas a maiores taxas de complicações em pacientes com artrite reumatoide tratados com agentes anti-TNF, muito embora, essa questão específica também seja controversa.

Os medicamentos biológicos anti-TNF alfa são considerados Categoria B para gravidez, o que significa que estudos em animais não indicam risco para o feto, todavia não há estudos na mulher grávida.

Não são encontrados, na literatura científica, ensaios adequados e bem controlados que avaliem o uso desses medicamentos durante a gestação, especialmente, em pacientes portadoras de psoríase ou artrite psoriásica. Entretanto, encontramos relatos e séries de casos que descrevem o uso dos biológicos: adalimumabe, etanercepte e infliximabe em gestantes portadoras de doença de Crohn e artrite reumatoide.

Há relatos de casos do surgimento da síndrome de VACTERL (um acrônimo usado para defeitos nas vértebras, atresia anal, fistula traqueoesofágica com atresia de esôfago e displasia radial) em uma criança nascida de mãe, tratada com etanercepte durante a gestação. Alguns autores conse-

lham o acompanhamento a longo prazo das crianças nascidas de mães em uso de biológicos anti-TNF alfa para detecção de casos incompletos da síndrome. Estudos mostram que as intercorrências, durante a gravidez, em grupo de mulheres expostas aos anti-TNF alfa, são semelhantes àquelas não-expostas.

Esses medicamentos só devem ser usados na gravidez, se os benefícios justificarem os potenciais riscos à gestante e ao feto, e mulheres em idade reprodutiva devem ser orientadas a não engravidar durante o tratamento com medicamentos biológicos.

Ainda não se sabe se os anti-TNF- α são excretados pelo leite materno, e se são absorvidos por via oral, devendo-se evitar o aleitamento por mulheres em uso destes fármacos.

Não existem estudos em pacientes portadores de insuficiência hepática e/ou renal, não havendo, portanto, recomendação de dose.

Eventos Adversos

Anti-TNF- α

Adalimumabe

O efeito adverso, mais frequente, foi reação no local da injeção. Os estudos mostram que a taxa de interrupção do tratamento, por efeitos adversos foi semelhante ao grupo placebo, ficando abaixo de 2%, e as taxas de infecções graves e malignidades foram baixas, ao contrário do encontrado nos pacientes com AR, onde se encontrou taxas de infecções sérias aumentadas. (Estudo REVEAL e CHAMPION) Foram descritos um caso de tuberculose e insuficiência cardíaca nos estudos.

Etanercepte

O efeito colateral, mais frequente, foi o de reação no local da injeção. Infecções de vias aéreas superiores e outras podem ocorrer, devendo-se ter cautela em pacientes propensos a essas complicações, como em portadores de diabetes mellitus. Os casos de tuberculose foram raros.

Infliximabe

É associado a efeitos agudos durante a infusão e à reação de hipersensibilidade tardia. Dentre os primeiros, podem ocorrer febre ou calafrios, prurido ou urticária, reações cardiopulmonares (dor torácica primária, hipotensão, hipertensão ou dispneia), dentre outros. Em geral, as reações agudas

estão relacionadas à velocidade da infusão. Os pacientes, ao produzirem anticorpos contra o Infliximabe, têm maior chance de desenvolver reações, durante a infusão. Raramente pode ocorrer o desenvolvimento de síndrome lúpus-símile, inclusive com aumento de FAN. Passados 3 a 4 dias da infusão, ainda podem surgir mialgia, febre, prurido, edema na face, mãos e pés, urticária, dentre outros. Foi vista, com frequência aumentada, a incidência de tuberculose nesses pacientes submetidos ao infliximabe, o que é aspecto relevante no nosso meio.

Anticélulas T **Efalizumabe**

Após a aplicação das primeiras duas injeções subcutâneas, aproximadamente 30% dos pacientes podem apresentar efeitos adversos agudos, como: cefaleia, febre, calafrios, náuseas, vômitos ou mialgia. Esses sintomas aparecem nas primeiras horas a dois dias após a injeção. Alguns pacientes apresentaram artrite ou mudança de padrão da psoríase, entre a 13ª e 24ª semana. A interrupção do tratamento leva a uma

recidiva da doença, em 60 a 80 dias. Alguns estudos demonstram o nível de melhora do PASI com a continuidade do tratamento. A piora de 125% do PASI inicial (rebote) ocorreu em 14% dos casos em alguns estudos. Esta medicação é contraindicada em artrite psoriásica. Recentemente, foi relatada a associação do uso deste medicamento com a leucoencefalopatia multifocal progressiva. Assim, já foi proscrito em alguns países.

Conclusões

Os biológicos são medicamentos de primeira linha podendo ser considerados como primeira opção terapêutica em casos selecionados. O alto custo desses medicamentos deve ser considerado, porém seus resultados mostram grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, promovendo não somente a melhora física como o bem estar psicossocial.

Além dos biológicos em uso atualmente, muitas outras drogas similares foram sintetizadas e se encontram em várias fases de estudos clínicos. ☞

REFERÊNCIAS

1. Krueger GG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:1-23.
2. Arruda L, Ypiranga S, Martins GA. Tratamento Sistêmico da Psoríase- Imunomoduladores Biológicos. *An bras Dermatol.* 2004;79:393-408.
3. Callen JP, Krueger GG, Lebwohl M, et al. AAD Consensus statement on psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:897-99.
4. Sterry W, Barker J, Boehncke W, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol.* 2004; 151(suppl. 69): 8-17.
5. Callen JP. New psoriasis treatment based upon a deeper understanding of the pathogenesis of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: a personal appraisal of their use in practice. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:351-6.
6. Krueger GG, Callis KP. Development and use of alefacept to treat psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:87-97.
7. Antoni C, Manger B. Infliximab for psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:S122-25.
8. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy L, et al. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48: S29-35.
9. Gottlieb AB, Leonardi CL, Goffe BS, et al. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: a summary of safety, based on an integrated multistudy database. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54: S92-100.
10. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005;152:1304-12.
11. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumabe no tratamento de pacientes com artrite psoriática ativa moderada a grave. *Arthritis & Rheumatism,* 2005;52: 3279-89.
12. Jullien D, Prinz JC, Langley RGB, et al. T-cell modulation for the treatment of chronic plaque psoriasis with efalizumab (Raptiva™): mechanisms of action. *Dermatology.* 2004;208:297-306.
13. Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, et al. Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: Outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine.* 2009; 76: 28-34.
14. Menter A, Gordon K, Carey W, et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005;141:31-38.
15. Vinet E, Pineau C, Gordon C, et al. Anti-TNF Therapy and Pregnancy Outcomes in Women With Inflammatory Arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5:27-34.
16. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, et al. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:608-11.
17. Roux CH, Brocq O, Breuil V, et al. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:695-8.
18. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, et al. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:283-8.
19. Nast A, Kopp I, Augustin M, et al. Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *Dtsch Dermatol Ges.* 2007; 5:1-119.
20. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. GUIDELINES British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol.* 2005;153:486-97.
21. Menter A, Gottlieb A, Feldman S, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58:826-64.
22. Reich K. Efficacy and Safety of Ustekinumab, a Human Monoclonal Interleukin-12/-23 Monoclonal Antibody, in Patients with Psoriasis: Results from the Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase-III-trials PHOENIX 1 and PHOENIX 2. *Aktuelle Derm.* 2009; 35: 29-34.

23. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet*. 2000; 356: 385-90.
24. Gottlieb A, Evans R, Li S, et al. In?iximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:534-42.
25. Feldman R, Gordon K, Bala M, et al. In?iximab treatment results in signi?cant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2005;152:954-60.
26. Reich K, Nestle F, Papp K, et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;154:1161-8.
27. Reich K, Nestle F, Papp K, et al. In?iximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005; 366:1367-74.
28. Gordon K, Gottlieb A, Leonardi C, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatol Treatment*. 2006; 17: 9–17.
29. Moore A, Gordon K, Gottlieb A, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:598-603.
30. Tyring S, Gordon K, Poulin Y, et al. Long-term Safety and Efficacy of 50 mg of Etanercept Twice Weekly in Patients With Psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007;143:719-26.
31. Ortonne J-P, Griffiths C, Dauden E, et al. Efficacy and Safety of Continuous Versus Paused Etanercept treatment in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis Over 54 Weeks: The CRYSTEL Study. *Expert Rev Dermatol*. 2008;3: 657-65.
32. Paller A, Siegfried E, Langley R, et al. Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2008;358:241-51.
33. Croom K, McCormack P. Adalimumab in plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10:43-50.
34. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008;158: 558–66.
35. Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:125-35.
36. Saketkoo L. Impact of biologic agents on infectious disease. *Infect Dis Clin N Am*. 2006; 20: 931-61.
37. Visvanthan S, Keenan GF, Baker DG, et al. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol*. 2007;34:952-7.
38. Toussiro E, Wendling D. Bacillus calmette-guérin vaccination in a patient treated with infliximab. *J Rheumatol*. 2005;32:2500-1.
39. Elkayam O, Caspi D, Reitblat, et al. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:283-8.
40. Fomin I, Caspi D, Levy V, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:191-4.
41. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:106-11.