

doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i5p486-492>

Efeitos adversos do uso de imunobiológicos no tratamento da psoríase: uma revisão integrativa

Adverse effects of immunobiological use in the treatment of psoriasis: an integrative review

Mariana Oliveira Fernandes¹, Lucas Ferreira Gomes Pereira¹, Leticia Vilela Portugal Monteiro¹, Henrique José do Nascimento², Walter Luiz Moraes Sampaio da Fonseca³

Fernandes MO, Pereira LFG, Monteiro LVP, Nascimento HJ, Fonseca WLMS. Efeitos adversos do uso de imunobiológicos no tratamento da psoríase: uma revisão integrativa / *Adverse effects of immunobiological use in the treatment of psoriasis: an integrative review*. Rev Med (São Paulo). 2018 set.-out.;97(5):486-92.

RESUMO: A psoríase é uma doença sistêmica e inflamatória que apresenta evolução de intensidades variadas, relaciona-se a um grande impacto físico e psicológico. Nos casos moderados a graves da enfermidade, o uso de imunobiológicos é a terapêutica de escolha uma vez que o tratamento tradicional não apresente resultados satisfatórios. No entanto, como o emprego destes medicamentos é relativamente recente nesta doença, devido aos efeitos colaterais ainda não totalmente esclarecidos e custo elevado, seu uso é recomendado por especialistas com cautela. Com o objetivo de estudar os efeitos adversos dos imunobiológicos (Etanercepte, Adalimumabe, Infliximabe, Efalizumabe e Ustekinumabe) foi realizada uma revisão integrativa da literatura, na qual foram selecionados, após a adequação aos critérios de inclusão e exclusão, 5 dos 66 artigos obtidos. Após a análise dos dados, concluiu-se que, ela deve ser usada com cautela e seguindo os protocolos nacionais e internacionais, devido a grande variedade de efeitos adversos encontrados.

Descritores: Psoríase; Psoríase/terapia; Efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos; Terapia biológica/efeitos adversos.

ABSTRACT: Psoriasis is a systemic and inflammatory disease that comes up with varied intensities, and is related to a great physical and psychological impact. In moderate to severe cases of the disease, the use of immunobiologicals is the therapy of choice since the traditional treatment does not present satisfactory results. However, as the use of these drugs is relatively recent in this disease, due to side effects not yet fully clarified and high cost, its use is cautiously recommended only by experts. In order to study the adverse effects of the immunobiologicals (Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Efalizumab e Ustekinumab) an integrative review of the literature was carried out, in which 5 of the 66 articles obtained were selected, after adjusting for inclusion and exclusion criteria. After analyzing the data, it was concluded that it should be used with caution and following the national and international protocols, due to the wide variety of adverse effects found.

Keywords: Psoriasis; Psoriasis/therapy; Drug-related side effects and adverse reactions; Biological therapy/adverse effects.

1. Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA. ORCID: MO Fernandes - <https://orcid.org/0000-0002-3134-7096>; LFG Pereira - <https://orcid.org/0000-0002-7802-8877>; LVP Monteiro - <https://orcid.org/0000-0003-0822-7827>, Email: marioliveirafernandes@hotmail.com, lucas_pereira@hotmail.com.
2. Graduação em Medicina pela Universidade Federal Fluminense – UFF. Mestrado Interdisciplinar em Políticas de Educação e Saúde, Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6824-1925>. E-mail: hjnasc@hotmail.com.
3. Graduação em Medicina pela Universidade Federal Fluminense – UFF. Mestrado Profissional em Ensino em Ciências da Saúde e do Meio Ambiente, Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4635-0017>. E-mail: walter.luiz.fonseca@gmail.com.

Endereço para correspondência: Mariana Oliveira Fernandes. Rua dos Navegantes, 2475, apto 1601. Boa Viagem, Recife, PE. CEP: 51020-011.

INTRODUÇÃO

Cerca de 125 milhões de pessoas são acometidas por psoríase mundialmente, correspondendo à 2,2% da população¹. No Brasil, não há um estudo específico sobre sua prevalência, porém acredita-se que 1% dos brasileiros possuam a patologia, que tem por definição ser uma doença dermatológica crônica e autoimune, com influência genética e diferentes formas de se expressar clinicamente¹.

A psoríase apresenta, na maioria dos casos, uma evolução benigna, porém quando há exacerbação clínica da morbidade, está relacionada ao maior impacto ainda maior nos âmbitos físicos e psíquicos do paciente, com a redução da sua qualidade de vida². O tratamento da psoríase é instituído com base no Índice da Área e Severidade da Psoríase (PASI); que procura quantificar a gravidade da doença, avaliando as quatro regiões (cabeça, tronco, membros superiores e inferiores) de acordo com a intensidade do eritema, espessura e descamação das lesões³.

Recentemente, a Associação Britânica de Dermatologistas sugere que o uso contínuo de tratamento por drogas biológicas, ocorra com um PASI maior do que 10 e um Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI) maior do que 15³. O tratamento imunobiológico para psoríase só é recomendado a partir das formas moderadas e severas, após a tentativa e falha da fototerapia, de acordo com os guias terapêuticos nacionais e internacionais².

De acordo com o Consenso Brasileiro de Psoríase (2012) a terapia com este tipo de medicação deve ser considerada em pacientes com: Psoríase Recalcitrante; Intolerância ou fracasso da terapia sistêmica clássica; pacientes com grave deterioração da qualidade de vida e/ou incapacidade física; Artrite psoriásica; Comprometimento articular axial, dactilite e entesite¹.

Atualmente, os medicamentos aprovados, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Brasil, a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) (2012) são: Inibidores de TNF α (Adalimumabe, Etanercepte e Infliximabe) e Anti-Interleucinas 12/23 (Ustekinumabe). Estes apresentam alta efetividade e um bom perfil de segurança, sendo usados como base terapêutica para casos moderados a graves de psoríase⁴. No entanto, ainda é necessário conhecer mais sobre os efeitos adversos desses medicamentos no tratamento dessa patologia devido seu recente emprego para tal finalidade¹.

MÉTODOS

Os descritores “efeitos colaterais e reações adversas a medicamentos”, “terapia biológica” e “psoríase” guiaram nossa pesquisa de estudos. Esta revisão integrativa da literatura sobre o uso de imunobiológicos no tratamento da psoríase foi realizada através da pesquisa dos descritores em ciências da saúde na Biblioteca Virtual da Saúde (BVS).

Crerios de eleição e exclusão

Consideramos todos os artigos de pesquisa e revisão bibliográfica avaliando os efeitos colaterais da terapia com imunobiológicos no tratamento da psoríase disponibilizados na íntegra, publicados e indexados pelos descritores instituídos. Foram excluídos artigos cujos: a) se encontrassem duplicados e/ou indisponíveis; b) títulos não correspondiam ao tema do estudo; c) resumos não correspondiam ao tema do estudo; d) textos não correspondiam ao tema do estudo.

Fonte de dados e pesquisas

A busca foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: LILACS/BIREME, SciELO, PubMed e COCHRANE. As bases de dados foram pesquisadas para estudos disponíveis publicados desde o início até 11 de abril de 2018.

A busca foi realizada utilizando múltiplas combinações dos seguintes descritores: “Efeitos colaterais e reações adversas a medicamentos”, “Terapia biológica” e “psoríase”. Não houveram restrições com relação ao idioma ou ano de publicação.

Seleção dos estudos

Usando a combinação dos descritores nas bases de dados informadas, os pesquisadores selecionaram de forma independente todos os títulos e resumos identificados pela pesquisa bibliográfica. Não obtiveram artigos de texto completo de todos os estudos potencialmente elegíveis, sendo esses considerados indisponíveis para o estudo. Os trabalhos disponíveis, foram selecionados e avaliados pelos critérios de exclusão e inclusão. Os autores, resolveram o desacordo através de discussão, com adjudicação de terceiros, se necessário.

RESULTADOS

A partir da pesquisa nos bancos de dados, obtivemos um total de 66 artigos. Destes, 04 eram duplicatas, 21 foram excluídos devido ao título, 19 eliminados na análise do resumo e pela leitura dos trabalhos e 16 deles apresentavam indisponibilidade do texto completo. Ao final das exclusões, permaneceram 05 artigos para a realização do presente trabalho.

Dentre os cinco estudos incluídos: uma revisão de literatura, um série de casos, um relato de caso, um análise de dados retrospectiva e um estudo clínico multicêntrico. A seguir, os dados serão apresentados e classificados de acordo com os tipos de efeitos adversos, objetivando melhor o entendimento da discussão.

Na Tabela 1 estão apresentados os artigos de acordo com autores, ano de publicação, título e tipo de publicação.

Tabela 1. Estudos selecionados

AUTOR	ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO
Hoffmann et al.	2017	Routine Laboratory Parameter Dynamics and Laboratory Adverse Events in Psoriasis Patients on Long-term Treatment with Adalimumab, Etanercept, and Ustekinumab	Análise de dados retrospectiva
Campanati et al.	2016	Biologic Therapy in Psoriasis: Safety Profile	Revisão de literatura
Wei-Ting Chou e Tsen-Fang Tsai	2013	Recurrent Erythema Annulare Centrifugum During Ustekinumab Treatment in a Psoriatic Patient	Relato de caso
Sánchez-Regaña et al.	2009	Adverse Reactions During Biological Therapy for Psoriasis: Results of a Survey of the Spanish Psoriasis Group	Estudo clínico multicêntrico
Lowes et al.	2007	Eruptive papules during efalizumab (anti-CD11a) therapy of psoriasis vulgaris: a case series	Série de casos

DISCUSSÃO

Por ser uma doença inflamatória crônica e sistêmica, a psoríase, além de possuir grande impacto social e psicológico, pode tornar-se incapacitante. Ainda há uma dificuldade por parte dos profissionais de saúde em tratar essa doença, por conta das suas diversas apresentações clínicas, além de estar intimamente ligada ao emocional do paciente. O tratamento inicial em formas moderadas a graves, segundo a diretriz terapêutica nacional e guias internacionais, é pela fototerapia, que em caso de falha, é substituído por medicamentos sistêmicos⁴. Em última instância, são usados os chamados “biológicos”, os quais revolucionaram o tratamento sistêmico da doença. Essa nova fase é considerada um avanço, mas tem como barreira o seu elevado custo. A SBD solicita a inclusão desse tratamento ao SUS, no entanto, por conta do seu restrito número de indicações associado ao elevado valor financeiro ao governo, o seu acesso pela população acaba sendo restringido. A Sociedade apoia ações que visem minimizar os danos psicológicos e sociais que essa doença acarreta; e o Ministério, por meio dos princípios éticos da universalidade, integralidade e equidade, poderia assegurar a população o acesso a essa medicação.

Os imunobiológicos demonstram segurança e alta eficácia terapêutica, sendo classificados em duas categorias: os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), representados pelo Etanercepte, Adalimumabe e Infliximabe; e o inibidor da interleucina (IL) 12/23, representado pelo Ustekinumabe⁵.

O Adalimumabe é um anticorpo humano IgG1 que possui uma grande afinidade e especificidade para TNF- α . Deve ser usado, via subcutânea, na dose inicial de 80mg, seguida de uma dose de 40mg, uma semana após. Ele pode ser utilizado de forma isolada ou combinado com o metotrexate. Estudos de segurança apontam que o adalimumabe apresenta um bom perfil de segurança após uma década de uso, apresentando efeitos colaterais de leve intensidade⁶.

O Etanercepte é uma proteína humana dímera

recombinante, atuando como um bloqueador competitivo e irreversível do TNF- α . É utilizado para o tratamento da artrite reumatoide desde a década de 90, no entanto seu uso para psoríase passou a ser prescrito mais recentemente, com resposta efetiva. Seu protocolo de uso indica a dose de 50 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas, seguido de 25mg duas vezes por semana. Essa medicação possui um perfil de segurança melhor em relação aos anticorpos monoclonais anti TNF α , no entanto, a segurança a longo prazo ainda não está bem estabelecida. Há estudos que demonstram que a incidência de efeitos adversos sérios e infecção foi semelhante tanto no grupo placebo quanto no grupo que recebeu Etanercepte 50mg/sem⁶.

O Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico, que se liga especificamente ao TNF α . Na psoríase, a dose é de 5 mg/kg, com aplicação endovenosa, repetindo a dose de infusão 2 e 6 semanas após a primeira dose. A melhora da sintomatologia da psoríase ocorre logo nas primeiras semanas do seu uso. O Infliximabe, assim como o Adalimumabe, pode ser usado combinado ao Metotrexate⁷.

O Efalizumabe é um anticorpo anti-CD11a monoclonal e humanizado. Ele atua inativando o CD11a; ao ligar-se ao CD11, o Efalizumabe bloqueia a diferenciação linfocitária. Também impede a ligação do linfócito com as células endoteliais, interferindo na patogênese da psoríase. O medicamento é aplicado via subcutânea, na dose inicial única de 0,7mg/kg, na primeira semana, seguido de 1mg/Kg por semana. O tratamento tem duração de 12 semanas, podendo ser postergado em pacientes com boa resposta a droga. Ele está contraindicado na artrite psoríase e pode ocorrer efeito rebote com a sua suspensão. Em fevereiro de 2009, o EMEA suspendeu a sua comercialização após três casos confirmados e um caso suspeito de leucoencefalopatia multifocal progressiva⁸.

De forma mais recente, o Ustekinumabe foi aprovado para uso em alguns países, já estando disponível no Brasil. É um anticorpo humano, contra a porção P40 das interleucinas 12 e 23. A inibição destas citocinas impede a diferenciação dos linfócitos T em linfócitos Th1 e Th17,

estes atuando nas duas principais vias patogênicas da psoríase. Os estudos clínicos vêm mostrando resultados positivos, com grandes reduções do PASI em 12 semanas, além da comodidade posológica. O medicamento é aplicado de forma subcutânea, na dose de 45 mg, na primeira e na quarta semana, e então de 12 em 12 semanas⁹.

A partir da pesquisa nos bancos de dados já citados, iremos expor separadamente os efeitos adversos evidenciados pelos artigos selecionados, com o objetivo de facilitar a exposição e análise dos dados colhidos na pesquisa.

Reações adversas

Locais

Os pacientes em uso dos imunobiológicos tiveram as respectivas taxas de ocorrência de efeitos locais: Adalimumabe (n = 62) com 8%, Efalizumabe (n = 306) com 4,2% e Etanercepte (n = 439) com 2,96%. Os pacientes analisados na pesquisa em questão apresentaram reações leve e moderadas no local da injeção, que não foram especificadas pelos autores do trabalho⁵.

Menter et al.¹¹ relatou que, no estudo randomizado REVEAL com 1212 pacientes, 92 apresentaram reações no local de aplicação em pacientes sob uso de Adalimumabe, sem caracterizá-las.

Infecções

De acordo com o estudo de Regaña et al.⁵ (n = 988), 12,8% evoluíram com quadros infecciosos. A droga com maior número de casos registrados de infecção é o Infliximabe (n = 181), com 13,8%. A maioria das infecções corresponderam as infecções de vias aéreas superiores (IVAS), seguida de gastroenterite e infecções do trato urinário. Esta também foi a única droga associada a ocorrência de tuberculose pulmonar.

Papp et al.¹² realizou um estudo randomizado e controlado, em fase 3, com 1056 pacientes sob terapêutica vigente de Etanercepte, sendo a nasofaringite e as IVAS os acometimentos mais frequentes. Além destes, outros 09 casos foram relatados, mas dessa vez com característica grave: meningite viral, enterite, diverticulite, bronquite, celulite, apendicite e choque séptico. Não houveram casos de infecções oportunistas relatadas no estudo.

Em relação ao uso de Adalimumabe, um estudo randomizado duplo-cego incluindo 147 pacientes, de Gordon et al.¹³, constatou que os efeitos adversos mais comuns foram, mais uma vez as IVAS e a nasofaringite, correspondentes à 11% e 13% respectivamente. Também foi notificado 12 infecções graves (predominantemente celulite e abscesso).

Em um outro estudo randomizado com 835 pacientes¹⁴ o Infliximabe foi bem tolerado pela maioria dos pacientes. A incidência de uma ou mais infecções foi constatado em 86% dos pacientes em uso da droga. Apenas

um paciente foi diagnosticado com infecção grave: herpes zoster. Já os pacientes sob terapia de Ustekinumabe, a lista de efeitos adversos é liderada, mais uma vez pelas IVAS, seguido de nasofaringite, cefaleia e artralgia.

Alterações laboratoriais

Os parâmetros laboratoriais alterados em pacientes em uso de Adalimumabe, Etanercepte, Ustekinumabe, de acordo com Hoffmann et al.¹⁵, foram os marcadores inflamatórios sistêmicos, principalmente o aumento dos poli-morfonucleares. Além disso, notou-se também o aumento dos triglicerídeos e alterações das enzimas hepáticas. A maioria dos parâmetros analisados no estudo, manifestaram-se de forma precoce, mas não demandaram intervenções, por conta do seu caráter autolimitado.

Ao final do trabalho, conclui-se que é necessário o acompanhamento contínuo de enzimas hepáticas e triglicerídeos em pacientes sob uso de drogas imunobiológicas.

Campanati et al.¹¹ também constatou, em um dos estudos¹⁶ randomizados analisados (N = 835), 3 a 5% dos pacientes em uso de Infliximabe apresentaram um aumento significativo das enzimas hepáticas (ALT e AST).

Já Regaña et al.⁵ evidenciou a presença de anticorpos antinucleares com o uso do Infliximabe e o Etanercepte. Com o uso do Efalizumabe, notou-se aumento leucocitário. Apenas em 01 caso houve alteração laboratorial ao uso de Adalimumabe, com presença de trombocitose.

Artrite/ artralgia

Dos cinco estudos selecionados nessa pesquisa, apenas dois^{5,11} relataram artrite como efeito adverso. A manifestação clínica ocorreu na forma de recidiva da artrite e exacerbação de artrite psoriásica¹⁷ além do risco duplicado de artrite séptica associada à artrite reumatoide em pacientes sob terapia com anti TNF- α ⁵.

A recidiva de artrite ocorreu em 5,8% dos pacientes tratados com Efalizumabe, 0,55% dos tratados com Infliximabe e somente com 0,45% dos tratados com Etanercepte. Os melhores resultados obtidos nos estudos foram com Adalimumabe, que não demonstra recidiva da patologia. No entanto, os dados deste estudo divergiram quanto ao uso do Efalizumabe, que de acordo com Selenko-Gebauer et al.¹⁸ apresentou a recidiva de artrite em apenas 1% dos casos.

De acordo com dados da Sociedade Britânica de Reumatologia, o uso de Etanercepte, Adalimumabe e Infliximabe apresentam risco duplicado para artrite séptica, em pacientes sob tratamento de psoríase, associado a artrite reumatoide. Nesses casos, existe um pior prognóstico quanto ao risco de vida pós tratamento cirúrgico, portanto deve-se descontinuar previamente à esta a terapêutica com anti-TNF α . A retirada destes é calculada com base em quatro vezes sua meia vida, sendo portando o Etanercepte removido 2 semanas antes da cirurgia, o Adalimumabe 6

a 8 semanas antes e o Infiximabe 4 a 6 semanas antes do evento^{11,17}.

A artralgia também manifestou-se como efeito adverso do uso do Infiximabe em 12% (n = 54) entre os pacientes portadores de placas severas de psoríase e artrite psoriásica, analisados em um estudo simples-cego, segundo Menter et al.¹⁰. Foi observado também, a artralgia como efeito colateral de Ustekinumabe em 1,9% dos 766 pacientes analisados no estudo duplo-cego PHOENIX 1^{11,19,20}.

Doenças cardiovasculares

O uso de biológicos no tratamento da psoríase reduz a inflamação sistêmica do organismo, o que proporciona efeitos benéficos sobre o risco cardiovascular nesses pacientes. No entanto, um dos efeitos colaterais do uso destes consiste no aumento significativo dos triglicérides. Isso faz com que o risco cardiovascular dos pacientes submetidos a essa terapêutica seja aumentado se comparado a outros medicamentos, pois somente o aumento leve a moderado dos níveis de triglicérides séricos já confere pior prognóstico cardiovascular¹⁵.

De acordo com Papp et al.¹², o Etanercepte não demonstra aumento na taxa de eventos cardiovasculares graves, como infarto do miocárdio (IAM), angina grave e eventos cardiovasculares independente da dose ou duração da exposição. A ocorrência destes episódios cardiovasculares graves encontra-se mais relacionada ao uso do Ustekinumabe, no qual o estudo duplo-cego com 1027 pacientes PHOENIX 2, demonstrou 0,7% dos pacientes com distúrbios cardíacos associado à essa terapêutica^{21,11}.

Malignidade

Durante o estudo de Sanchez-Regaña et al.⁵, foram reportados apenas dois casos de neoplasias, sendo eles de câncer de mama e carcinoma de células escamosas, sendo relacionados, respectivamente, ao uso de Etanercepte (n = 439) e Infiximabe (n = 181).

De acordo com Campanati et al.¹¹ em pacientes sob tratamento com o Etanercepte e Ustekinumabe, a taxa de malignidade se assemelha à população em geral. Já o Infiximabe, quando analisado em um estudo¹⁶ randomizado (N = 835), 12 casos foram reportados, sendo estes 10 carcinomas cutâneos, um câncer de mama e um adenocarcinoma primário de tubas uterinas. Em relação aos pacientes com a terapia instituída com Adalimumabe, quando analisado de acordo com um estudo¹³ randomizado, duplo-cego e placebo controlado (n = 147), houveram nove casos de neoplasias, sete destes apresentaram câncer de pele, não classificados pelo autor do trabalho e outras duas malignidades não especificadas.

Outras reações adversas

Segundo Sanchez-Regaña et al.⁵, dentre os 988

pacientes analisados, 37,9% apresentaram síndromes influenza-like, sendo o sintoma mais prevalente a cefaleia (13,07%), sendo este o maior sintoma associado às drogas evidenciado pelo estudo. As outras drogas estudadas (Adalimumabe, Infiximabe e Etanercepte), apresentaram respectivamente 4,8% (n = 62), 3,8% (n = 181) e 1,3% (n = 439) de casos com tais sintomas.

Outro efeito adverso apresentado pelos pacientes do estudo em questão, foi a cefaleia. Entre os 306 pacientes em tratamento com Efalizumabe, 40 destes apresentaram tal sintoma, representando 13,07%. Em comparação com as outras drogas imunobiológicas estudadas, foram evidenciadas taxas menores relacionadas aos pacientes em uso de Adalimumabe (n = 62) com 4,8%, Infiximabe (n = 181) com 3,8% e Etanercepte (n = 439) com 1,3% dos pacientes apresentando cefaleia⁵.

Além destes sintomas apresentados, 02 pacientes em tratamento com Infiximabe (n = 181) apresentaram uma hepatite autoimune; houveram 02 casos de doenças desmielinizantes, um deles evoluiu com polineuropatia mista e o outro ocasionou na piora da esclerose múltipla pré-existente⁵.

Ainda de acordo com o mesmo estudo⁵, foi relacionado à droga imunobiológica Efalizumabe a capacidade de ser o gatilho de erupções papulares transitórias. Tal manifestação foi constatada em 16% dos pacientes (n = 306), além de gerar exacerbações inflamatórias em 14% dos pacientes, em 20,9% causar psoríase rebote, e pustuloses palmoplantares em três casos. O mesmo sintoma também foi notado em quatro pacientes (n = 439) em uso de Etanercepte.

De acordo com Campanati et al.¹¹, um estudo¹⁶ clínico randomizado com 835 pacientes sob tratamento de Infiximabe, três deles apresentaram uma síndrome lúpus-like, sendo que um dos pacientes se apresentava no grupo controle com placebo. Além deles, quatro pacientes apresentaram reações graves de hipersensibilidade após duas semanas de administração do fármaco. Já em outro estudo²² analisado (n = 50), 16% dos pacientes em uso de Infiximabe apresentaram lombalgia. Em pacientes sob tratamento com a droga imunobiológica Ustekinumabe, ao analisar o estudo²³ PHOENIX 1 (n = 603), 3,7% dos pacientes apresentaram cefaleia.

Segundo a pesquisa de Lowes et al.²⁴, em que reporta uma série de 15 casos, em pacientes portadores de psoríase vulgar moderadas a graves, com a terapia instituída com Efalizumabe que evoluíram com quadro de pápulas eruptivas. Foram realizadas as 15 biópsias excisionais das lesões papulares, para a análise imuno-histoquímica das mesmas.

O estudo de Chou et al.²⁵, relata o caso clínico de um paciente em tratamento de psoríase vulgar moderada, com a droga imunobiológica Ustekinumabe. O paciente em questão evoluiu com um Eritema Anular Centrífugo recorrente, porém não há como afirmar o vínculo causal

com a droga, por não haver casos semelhantes reportados em grandes programas de ensaios clínicos, sendo necessários mais estudos para comprovar a associação com o fármaco.

CONCLUSÃO

A partir da nossa revisão integrativa de literatura, é possível concluir que os medicamentos classificados como imunobiológicos são de extrema importância no

tratamento das formas moderadas e graves de psoríase. Porém, a presença de reações adversas, que variam de espectros leves à graves (ex.: efeitos locais e neoplasias) indicam que tais medicamentos devem ser usados de forma cautelosa e seguindo os protocolos nacionais e internacionais. Além disso, faz-se necessário a realização de mais estudos randomizados em relação ao tema, com o objetivo de evidenciar tais efeitos e seu perfil de segurança nos pacientes à longo prazo.

Participação dos autores no trabalho: Mariana Oliveira Fernandes: Design do estudo, aquisição de dados, interpretação de dados, análise dos dados, elaboração do artigo, revisão e aprovação final. Lucas Ferreira Gomes Pereira: Aquisição de dados, interpretação de dados, análise dos dados, elaboração do artigo, revisão e aprovação final. Leticia Vilela Portugal Monteiro: Aquisição de dados, interpretação de dados, análise dos dados, elaboração do artigo, revisão e aprovação final. Henrique José do Nascimento: Elaboração do artigo, revisão e aprovação final. Walter Luiz Moraes Sampaio da Fonseca: Elaboração do artigo, revisão e aprovação final

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 Guias de avaliação e tratamento. Rio de Janeiro; 2012.
2. Lopes LC, Silveira MSN, Camargo IA, Barberato-Filho S, Fiol FSD, et al. Medicamentos biológicos para o tratamento de psoríase em sistema público de saúde. *Rev Saúde Pública*. 2014;48(4):651-61. doi:10.1590/S0034-8910.2014048005109
3. Faria JRC, Aarão AR, Jimenez LMZ, Silva OH, Avelleira JCR. Importância da variação do PASI realizado por diversos observadores. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):625-9. doi:10.1590/S0365-05962010000500005.
4. Vieira R. C. Psoríase: revisão bibliográfica. In: *Anais do I CONCAT; 2018, out. 23-27; Santa Catarina, Brasil. Rev UNIPLAC; 2018.*
5. Sánchez-Regaña M, Dilmé E, Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, et al. Adverse reactions during biological therapy for psoriasis: results of a survey of the Spanish Psoriasis Group. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:156-63. doi:10.1016/S1578-2190(10)70602-8.
6. Azulay-Abulafia L, Felix P. Imunobiológicos na psoríase. In: Sociedade Brasileira de Dermatologia, organizador. *Consenso Brasileiro de psoríase*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2009. p.85-96.
7. Fan T, Bennett HA, Smith N, Marin M, Sen S. Comparison of infliximab and ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: an indirect comparison meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2015;5:1-11. doi:10.2147/CER.S42437.
8. Shalom G, Zisman D, Bitterman H, Harman-Boehm I, Greenberg-Dotan S, et al. Systemic therapy for psoriasis and the risk of herpes Zoster. *JAMA Dermatol*. 2015;151:533-8. doi:10.1001/jamadermatol.2014.4956.
9. Secretaria de Estado da Saúde de Goiás. Portaria nº 216/2018, de 21 de maio de 2018. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas complementares para o uso do ustekinumabe no tratamento da psoríase moderada a grave no estado de Goiás. *Diário Oficial de Goiás*, 21 maio 2018.
10. Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):106-15. doi:10.1016/j.jaad.2007.09.010.
11. Campanati A, Ganzetti G, Giuliodori K, Molinelli E, Offidani A. Biologic Therapy in Psoriasis: Safety Profile. *Curr Drug Saf*. 2016;11:4-11. doi:10.2174/1574886310666151014115532.
12. Papp KA, Poulin Y, Bissonnette R, et al. Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:e33-45. doi:10.1016/j.jaad.2010.07.026.
13. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:598-606. doi:10.1016/j.jaad.2006.05.027.
14. Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, et al. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:762-8. doi:10.1016/j.jaad.2010.04.004.
15. Hoffmann JH, Knoop C, Enk AH, Hadaschik EN. Routine Laboratory Parameter Dynamics and Laboratory Adverse Events in Psoriasis Patients on Long-term Treatment with Adalimumab, Etanercept, and Ustekinumab. *Acta Dermatol Venereol*. 2017;97:705-10. doi:10.2340/00015555-2644.
16. 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. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06688.x
17. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1810-4. doi:10.1136/ard.2011.152769.

18. Selenko-Gebauer N, Karhoer F, Stingl G. Efalizumab in routine use: a clinical experience. *Br J Dermatol.* 2007;156(Suppl 2):1-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07762.x.
19. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4
20. Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CE, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (Part I of II): results from analyses of general safety parameters from pooled Phase 2 and 3 clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:731-41. doi: 10.1016/j.jaad.2011.06.011
21. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6.
22. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:31. doi: 10.1016/j.jaad.2006.07.017.
23. Gordon K, Papp K, Poulin Y, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:241-51. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.005.
24. Lowes MA, Chamian F, Abello MV, Leonardi C, Dummer W, et al. Eruptive papules during efalizumab (anti-CD11a) therapy of psoriasis vulgaris: a case series. *BMC Dermatol.* 2007;7:2. doi: 10.1186/1471-5945-7-2.
25. Chou WT, Tsai TF. Recurrent erythema annulare centrifugum during ustekinumab treatment in a psoriatic patient. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:208-9. DOI: 10.1186/s13256-015-0718-1.

Submetido em: 29.10.2018

Aceito em: 13.12.2018