
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS UTILIZADOS EM PSORÍASE MODERADA A GRAVE – UMA REVISÃO DA EVIDÊNCIA CLÍNICA

BIOLOGIC MEDICINES FOR MODERATE TO SEVERE PSORIASIS – A REVIEW OF CLINICAL EVIDENCE

Rangel Ray GODOY¹, Thaís Teles de SOUZA¹, Michel Fleith OTUKI²
Cassyano Januário CORRER²

1 - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Brasil. Email: r_angel_ray@hotmail.com

2 - Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Paraná, Brasil.

RESUMO:

A psoríase é uma doença crônica que afeta principalmente o órgão cutâneo e que está associada a várias comorbidades. Pacientes com a condição moderada a grave da doença eventualmente são tratados por terapias sistêmicas. Dentre estas, as não biológicas estão associadas a desenvolvimento de eventos adversos em órgãos alvo e intolerância ao tratamento. Os medicamentos biológicos são tecnologias recentes, mais caras e com característica de não afetarem órgãos alvo. Trata-se de medicamentos que modificam sistemicamente a resposta imunológica na psoríase. Como a doença tem origem em processos inflamatórios de células T (notadamente células Th1 e Th17) que levam à hiperproliferação celular, os biológicos atuam mediando as interações específicas das células T com o antígeno, no bloqueio das interações intercelulares, ou inibindo diretamente citocinas inflamatórias que desencadeiam ou exacerbam a resposta imunológica e proliferativa. Este artigo é uma revisão de literatura sobre eficácia e segurança de medicamentos imunobiológicos utilizados no tratamento da psoríase moderada a grave.

Palavras-chave: Medicamentos biológicos, Psoríase, Eficácia, Segurança

ABSTRACT:

Psoriasis is a chronic disease that affects mainly the skin and it is associated with much co-morbidity. Patients that develop the moderate-to-severe condition eventually need to be treated with systemic therapies. Among those therapies, non biologics medicines are associated with arise of adverse events in target organs and intolerance to treatment. In other hand, biologic medicine is a recent technology, more expensive and with characteristics do not related with toxicity in target organs. They are new medicines that modify the immunologic response in psoriasis. The disease has origin in inflammatory process of T cells (specially Th1 and Th17 cells) that leads to a cellular hyper proliferation. The biologics acts as mediator of the specific interactions of T cells with the antigen, blocking the intercellular interactions, or inhibiting directly the inflammatory cytokines that initiate or acerbate the proliferative immunologic response. This article is a literature review about the efficacy and safety of biologic medicines used in treatments of moderate to severe psoriasis.

Key-words: Biologic medicine, Psoriasis, Efficacy, Safety

1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença autoimune, hiperproliferativa e crônica que se manifesta de várias maneiras, levando a alterações importantes principalmente na pele e nas articulações acometendo cerca de 0,1 a 3% da população mundial. As causas são multifatoriais e estão relacionadas com aspectos holísticos do paciente, por isso há necessidade de uma abordagem transdisciplinar para o estudo e tratamento dessa patologia. (ARRUDA, YPIRANGA, MARTINS, 2004)

O desencadeamento da psoríase está relacionado com fatores emocionais, comportamentais, ambientais e genéticos. A doença possui evolução benigna e não chega a levar, de maneira direta, o paciente a óbito, entretanto ela determina um impacto importantíssimo sobre a qualidade de vida dos pacientes, afetando aspectos psicossociais, relacionados com a diminuição da auto-estima, depressão e fobia social. (ARRUDA, YPIRANGA, MARTINS, 2004) e (COSTA, 2005)

Os medicamentos biológicos surgem como alternativa terapêutica, apresentando resultados promissores de eficácia e segurança para o tratamento dessa doença. Trata-se de medicamentos que modificam sistemicamente a resposta imunológica na psoríase. Como a doença tem origem em processos inflamatórios de células T (notadamente células Th1 e Th17) que levam à hiperproliferação celular, os biológicos atuam mediando as interações específicas das células T com o antígeno, no bloqueio das interações intercelulares, no desvio da ativação do sistema imune, ou inibindo diretamente citocinas inflamatórias que desencadeiam ou exacerbam a resposta imunológica e proliferativa. (ARRUDA, YPIRANGA, MARTINS, 2004) e (MYERS, GOTTLIEB, MEASE, 2006)

2 DESENVOLVIMENTO DO TEMA ESCOLHIDO

2.1 Características gerais da Psoríase

A psoríase é uma entidade clínica descrita no começo do século XIX por Robert Willan, diferenciando-a, na época, em muitos aspectos, da lepra. Trata-se de uma doença infamatória que afeta cerca de 1 a 3% da população mundial e é caracterizada principalmente pela proliferação exagerada de queratinócitos devido à reação do sistema imune direcionada à pele. Estima-se que cerca de 0,4 a 2,3% da população adulta tem psoríase, porém ainda não diagnosticada. Esta condição é classificada em vários graus de severidade e aproximadamente 20% dos pacientes desenvolvem a doença moderada a grave. [Hu-2011; (HJORTSBERG et al., 2011) (KANWAR, YADAV, DOGRA, 2010) (MENTER et al., 2011) (DRIESSEN, 2010) (BLASCO et al., 2009).

A etiologia da psoríase ainda não está bem clara, mas estudos mostram que

fatores ambientais, psicológicos, genéticos e infecciosos parecem estar relacionados com o aparecimento da doença (GARCIA-VALLADARES, CUCHACOVICH, ESPINOZA, 2011) (CHIEN, ELDER, ELLIS, 2009) (BRIMHALL et al., 2008) (NAIR et al., 2006) (FORTUNE, RICHARDS, GRIFFITHS, 2005). Alguns estudos demonstraram que variantes imunogenéticas levam à uma predisposição do desenvolvimento da doença e também do perfil de resposta e tolerabilidade ao tratamento. [(NAIR et al., 2009); (LIU et al., 2008) (COMMITTEE, 2009) (LOWES, BOWCOCK, KRUEGER, 2007).

O mecanismo da doença está associado com fatores imunes relacionados principalmente com a ativação das células T e citocinas inflamatórias como o TNF Alfa. As fases da ativação imunológica relacionadas com a patofisiologia da psoríase incluem, ativação de células T, especificamente Th1, migração dessas células ativadas para a pele e ação autoimune efetora, resultado em proliferação de queratinócitos, migração de neutrófilos, diferenciação de células T, angiogênese, hiperplasia epidermal, liberação de outras citocinas inflamatórias e expressão de moléculas de adesão pelas células T. [(DRIESSEN, 2010) (SANCHEZ, 2010) (ARRUDA, YPIRANGA, MARTINS, 2004)

Devido a característica autoimune da doença, os biológicos, medicamentos produzidos através de processos que envolvem tecnologias de ácido desoxirribonucléico (DNA) recombinante, com mecanismo de ação específico e seletivo, estão sendo testados e utilizados com a promessa de serem mais efetivos e seguros que outros tratamentos (KIMBALL et al., 2011) (GARCIA-VALLADARES, CUCHACOVICH, ESPINOZA, 2011) (MENTER et al., 2011) (DRIESSEN, 2010).

2.2 Estratégias de Tratamento para Psoríase

A escolha do tratamento da psoríase depende de vários fatores e segue um algoritmo racional que leva em conta a apresentação clínica, região acometida, gravidade e tempo de aparecimento da doença, comorbidades, idade, gravidez, riscos de eventos adversos, padrão de resposta e adesão ao tratamento. Esses algoritmos podem variar discretamente com relação à escolha das terapias, entretanto, em geral se conserva um mesmo raciocínio de tratamento. O arsenal terapêutico da psoríase é vasto e pode ser utilizado como monoterapia ou em associação. Em casos em que os pacientes desenvolvem psoríase considerada moderada a grave o uso de medicamentos sistêmicos está indicado. Em caso de falha terapêutica ou contra indicação da utilização dos medicamentos sistêmicos não biológicos, está indicado o uso de medicamentos imunobiológicos.

2.3 A Psoríase e os Fármacos biológicos

No decorrer dos anos o progresso no entendimento da patofisiologia da psoríase indicou novos alvos terapêuticos para seu tratamento. A estreita relação entre a ação inflamatória decorrente da ativação de linfócitos T o desencadeamento das lesões cutâneas e articulares em psoríase abriu novos horizontes e possibilidades terapêuticas para manejo dessa doença. O foco na modulação dessa dinâmica imunológica é a característica dos mais novos medicamentos produzidos e aprovados nos últimos anos. (KRUEGER, BOWCOCK, 2005) (FERRANDIZ, CARRASCOSA, BOADA, 2010) (TICHY, ZAPLETALOVA, 2012)

Desde meados da década de 70 os tratamentos sistêmicos como metotrexato, ciclosporina e retinóide vem sendo utilizados para melhoria do quadro clínico do paciente. Entretanto esses recursos terapêuticos apresentam inconveniências relevantes que limitam sua utilização a médio e longo prazo. Paralelo a isso, ocorreu o desenvolvimento de uma nova categoria de fármacos que oferece uma nova perspectiva no tratamento capaz, talvez, de atender as expectativas dos pacientes com psoríase e dos dermatologistas que os tratam. Em linhas gerais, os fármacos imunobiológicos agem limitando ou inibindo a ativação de células do sistema imune, a migração dessas células e a ação de citocinas liberadas por elas ou por outras células de diversos tecidos. (FERRANDIZ, CARRASCOSA, BOADA, 2010) (GARTLEHNER et al., 2009)

Evidências recentes de estudos observacionais são categóricas em concluir que, em determinada população, os medicamentos biológicos, quando comparados com as terapêuticas tradicionais sistêmicas na psoríase, são mais efetivos e bem tolerados ao mesmo tempo em que o perfil de eventos adversos se mostra menos freqüente e grave. Enquanto outros estudos apontam para possibilidade de eventos adversos graves à longo prazo, como desenvolvimento de problemas cardíacos, infecções e malignidades e que a utilização dessas novas tecnologias deve ser feita com cautela. (HEYMANN, 2005) (BASSUKAS et al., 2011) (TICHY, ZAPLETALOVA, 2012) (PRESCRIRE, 2009) (RODRIGUEZ LOZANO, 2011) (HERRINTON et al., 2011) (KOLLER et al., 2011) (KORKINA et al., 2010) (BALATO et al., 2012)

As espécies moleculares dos biológicos, produzidas em sistemas celulares podem ser:

- Receptores de superfície celular ligadas pela porção constante (Fc) de um anticorpo monoclonal são proteínas fusionadas que buscam mimetizar componentes responsáveis pela transmissão de sinal celular na cascata inflamatória. A terminologia utilizada para este tipo de substância recebe o sufixo CEPT.
- Anticorpos Monoclonais Humanos são obtidos por engenharia genética e têm a característica de não serem imunogênicos, já que a sequência de aminoácidos em seu

conteúdo são idênticos ao dos anticorpos humanos. A terminologia utilizada para este tipo de substância recebe o sufixo HUMABE.

- Anticorpos Monoclonais Humanizados são anticorpos monoclonais murinos que sofrem fusão com anticorpos humanizados para adquirir porção Fc do anticorpo humano e sofrem substituição na porção Fv por sequências específicas de aminoácidos que objetivam diminuir sua imunogenicidade. A terminologia utilizada para este tipo de substância recebe o sufixo ZUMABE.

- Anticorpos Monoclonais Quiméricos são imunoglobulinas híbridas que utilizam a região constante proveniente de um anticorpo humano e a região variável proveniente de um anticorpo de rato. A terminologia utilizada para este tipo de substância recebe o sufixo XIMABE. (Figura 01)

Os anticorpos monoclonais também agem bloqueando a sinalização molecular inativando componentes específicos relacionados com o processo imunológico. Todos os biológicos são compostos protéicos e por isso não podem ser administrados por via oral, sendo todos injetáveis. (MARANHÃO, BRÍGIDO, 2001) (BOEHNCKE, PRINZ, GOTTLIEB, 2006) (OVERSTEEGEN, DAVIES, 2008) (CHAUL et al., 2009) (COLE, 2012) (GRAVES, NUNLEY, HEFFERNAN, 2007) (TAK1, KALDEN, 2011)

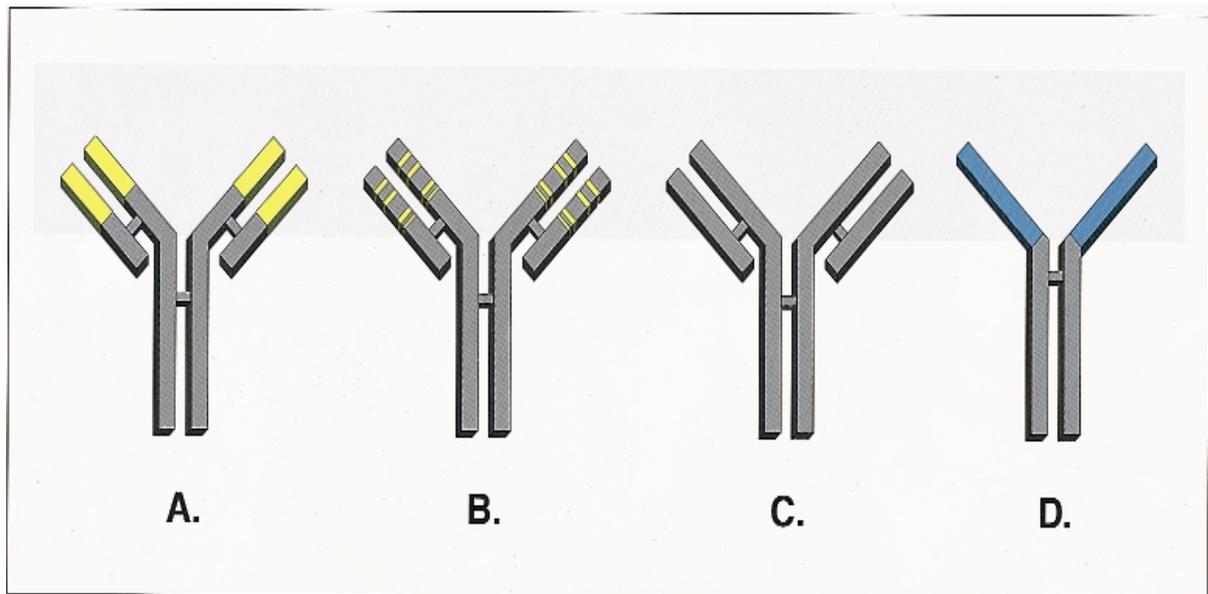


FIGURA 01 – Figuras esquemáticas dos Biológicos. A – Anticorpo Monoclonal Quimérico; B – Anticorpo Monoclonal Humanizado; C – Anticorpo Monoclonal Humano; D – Proteína fundida com região FC humana.

Fonte: (KRUEGER, 2002)

2.4 Os Fármacos Biológicos e suas Principais Características

As principais estratégias de ação destes medicamentos estão relacionadas

com inibição da ativação e depleção de células T da cascata imunológica, principalmente Th1 e Th17, através da inibição de moléculas sinalizadoras ou receptores, prejudicando assim o “diálogo imunológico” e reduzindo ou alterando a resposta inflamatória. (TAKÁCS, VAZQUEZ-ABAD, ELLIOTT, 2001) (BAHNER, CAO, KORMAN, 2009) (LIMA et al., 2011)

2.5 Fármacos que tem como alvo o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF α). Os “Anti – TNF α ”

O TNF α é uma importante citocina pró-inflamatória da família dos TNF, que desempenha um papel importante na patogênese da psoríase e de outras doenças crônicas, por isso mesmo é um popular alvo terapêutico nos tratamentos de doenças inflamatórias. Quando ligados ao seu receptor o TNF α , induz a expressão de genes pró-inflamatórios, apoptose celular, inibe replicação viral e celular. A quantidade desta citocina encontra-se aumentada nas lesões psoriáticas quando comparada com a pele sã ou lesões não causadas por psoríase. Esta citocina é produzida, principalmente por células dendríticas e macrófagos (células apresentadoras de antígenos), mas também por linfócitos T ativados (VICTOR, GOTTLIEB, 2002) (SATTAR et al., 2007) (LIMA et al., 2011) (BENUCCI et al., 2012).

Os fármacos anti-TNF α estão entre as estratégias terapêuticas biológicas mais largamente pesquisadas, utilizadas e que produzem resultados significativos para não só para psoríase, mas também para outras doenças autoimunes, como por exemplo, a artrite reumatóide e Doença de Crohn, além de haverem indícios de que pode ajudar a preservar a função endotelial de pacientes com essas doenças. Os medicamentos Infliximab, Etanercept e Adalimumab estão aprovados para uso em psoríase e Artrite Psoriática no Brasil (MAZZOCCOLI et al., 2010) (BAHNER, CAO, KORMAN, 2009) (TAK1, KALDEN, 2011).

Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico (Região Fc, humana e Região Variável, rato) IgG1 que se liga especificamente à TNF- α . Pode inativar também esta citocina já ligada ao receptor celular e pode formar complexos bastante estáveis Infliximab-TNF α . A inibição do TNF- α diminui a ativação de macrófagos, células T, a produção de outras citocinas, infiltração celular, resultando na diminuição também da produção exagerada de queratinócitos. Esta medicação apresenta a particularidade, dentro os demais biológicos, de a administração ter de ser necessariamente intravenosa, com sessões de cerca de 2 a 3 horas de infusão (PAPOUTSAKI et al., 2008) (BAHNER, CAO, KORMAN, 2009) (COMMITTEE, 2009) (TORII, NAKAGAWA, 2010).

Ensaios clínicos têm revelado que a utilização dos anti-TNF- α está relacionada também com aumento no número de infecções, notadamente de reicidivas de

tuberculose. Outra preocupação é com o aumento da incidência de linfomas. Existem relatos de reações graves, como anafilaxia, lúpus eritematoso, citopenia, fibrose intersticial, entre outros (WEINBERG, 2003) (BAHNER, CAO, KORMAN, 2009) (YANG et al., 2012a).

Etanercept é receptor humano de TNF- α [e também ao Fator de Necrose Tumoral Beta (TNF- β), ou Linfotóxina Alfa (LT α)] de alta afinidade, entretanto, formando complexo de ligação instável, ancorado à porção Fc de um anticorpo IgG1. A ligação do etanercept com o TNF- α torna a citocina biologicamente inativa, reduzindo assim a sua quantidade e seus efeitos. O etanercept é um dos poucos fármacos com o qual já temos alguma experiência epidemiológica a longo prazo, pois ele já existe a algum tempo e é bastante utilizado para Artrite Reumatóide e Doença de Crohn (FLOOD, 2008) (BAHNER, CAO, KORMAN, 2009) (COMMITTEE, 2009).

Apesar de, em geral, o etanercept ser bem tolerado, uma série de eventos adversos aos anti-TNF α já foram relatados na literatura, diferindo grandemente de medicamento para medicamento. A erupção liquenóide, por exemplo, parece ser comum à classe de Anti-TNF α , com maior prevalência no infliximab, porém também relatado com o etanercept. Em um coorte iniciado em 2001, com 205 pacientes utilizando etanercept para diversas patologias, cerca de 48% dos pacientes já abandonaram o tratamento até 2011, sendo que 33% o fizeram em decorrência de eventos adversos, entre eles, infecções, reações cutâneas, uveítes e neoplasias. (BARRIENTOS, GARCIA-SANCHEZ, DOMINGUEZ, 2012) (SENABRE-GALLEGO et al., 2011) (GOTTLIEB et al., 2006) (BROWN et al., 2002).

Adalimumab é um anticorpo monoclonal humano com afinidade específica para o TNF α e que bloqueia também os receptores naturais destas moléculas. Sua ação na psoríase também está relacionanda com a redução do TNF α presente nas lesões psoriáticas, conforme Figura 02 (BAHNER, CAO, KORMAN, 2009) (ATTENO et al., 2010) (GORDON et al., 2006).

O perfil de segurança do adalimumab parece ser melhor do que o dos outros anti-TNF α , como etanercept e infliximab, inclusive com valores de estudos e experiência clínica a longo prazo, porém, apresenta também tipos de eventos adversos semelhantes, como aumento do risco de malignidade e infecções sérias, comuns aos anti-TNF α , porém com menores frequências (GORDON et al., 2006) (ATTENO et al., 2010) (MENTER et al., 2010).

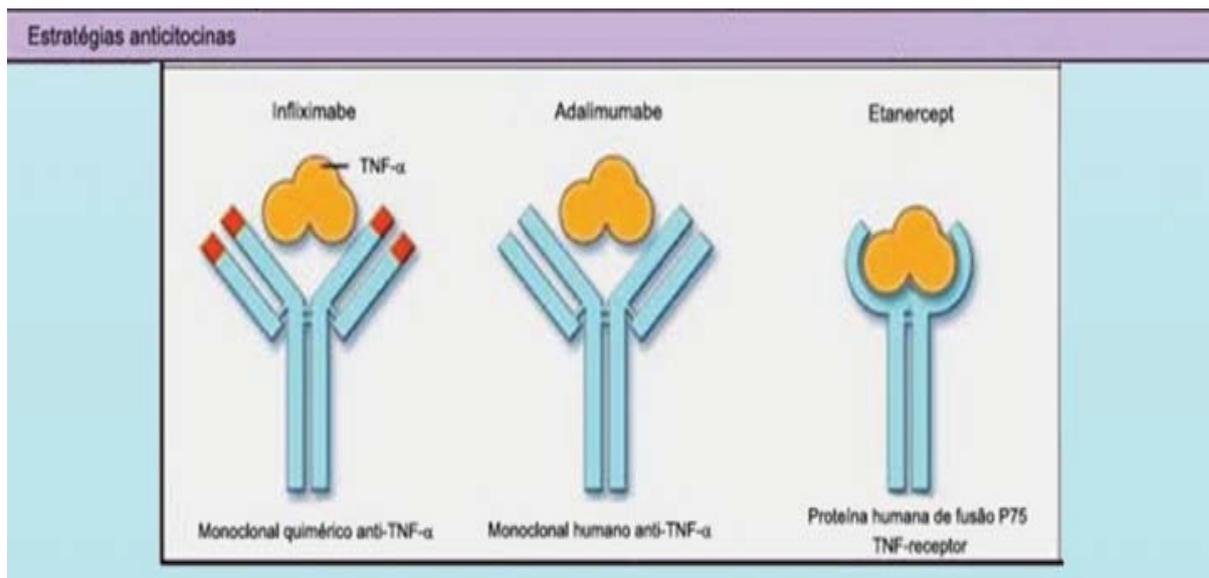


FIGURA 02: Mecanismos de Ação dos Anti-TNF α aprovados para psoríase no Brasil.

Fonte: (LIMA et al., 2011)

Certolizumab pegol também é um inibidor de TNF α , porém trata-se de um molécula formada por um fragmento Fab (porção variável) de um anticorpo monoclonal humanizado ligado a duas moléculas de polietilenoglicol, que é capaz de se ligar ao TNF α solúvel e ao TNF α ligado à membrana plasmática. O fato de, ao invés de uma região Fc humana haverem duas moléculas de polietilenoglicol, possibilita que esta medicação tenha um tempo de meia vida maior que os outros biológicos, aumenta sua solubilidade e diminui sua imunogenicidade, além disso, o certolizumab não estimula respostas imunológicas citotóxicas (ORTONNE et al., 2007) (ORTONNE et al., 2007) (DELGADO FRIAS, DIAZ GONZALEZ, 2011).

Em ensaios clínicos de fase III de doenças como Artrite Reumatóide, a taxa de eventos adversos agudos foi baixa. Recentemente o certolizumab pegol foi associado à erupção de lesão psoriática palmoplantar pustulosa. Um estudo de caso descreveu o evento em um paciente que utilizava esta medicação para Artrite Reumatóide. Entretanto, este efeito paradoxal já foi descrito com a utilização de outros anti-TNF α , com maior incidência em pacientes que utilizavam infliximab. Estes dados parecem corroborar que este efeito pode ser uma das características de segurança a ser levada em conta quando da utilização dos anti-TNF α (FOSSATI, NESBITT, 2010) (DELGADO FRIAS, DIAZ GONZALEZ, 2011) (SHELLING et al., 2012) (JOYAU et al., 2012).

Golimumab é um anticorpo monoclonal humano capaz de inativar as moléculas de TNF α solúveis e também transmembrana. Seu mecanismo de ação também se dá pela diminuição das moléculas de TNF α e sua estimulação imunológica. Dados farmacoeconômicos apontam que o golimumab possui semelhante perfil de eficiência em comparação com o adalimumab para as doenças para as quais está aprovado

(YANG et al., 2011) (YANG et al., 2012b) (CHOVEL-SELLA et al., 2012).

O perfil de eventos adversos do golimumab ainda não é conclusivo, por ser um fármaco novo, entretanto, os ensaios clínicos publicados com fase open label de até 104 semanas e trabalhos de MTC, demonstram que o perfil de eventos adversos é semelhante ao demais anti-TNF α (FOSSATI, NESBITT, 2010) (YANG et al., 2011) (BENUCCI et al., 2012) (YANG et al., 2012b) (CHOVEL-SELLA et al., 2012).

Onercept é uma proteína solúvel recombinante do tipo 1 do Receptor P55 para TNF α . Age neutralizando a ação dessas citocinas e inibindo a resposta inflamatória modulada por elas. É um medicamento ainda em fases iniciais de testes clínicos, os quais têm demonstrado perfil de segurança similar aos outros Anti- TNF α , com resultados de eficácia nada extraordinários em psoríase e artrite psoriática (SATTAR et al., 2007) (PAPP, 2010) (NIKAS, DROSOS, 2003).

Os Anti-TNF α se destacam como uma terapia de sucesso contra as patologias autoimunes, ainda que seu uso possa trazer alguns eventos adversos significativos, o seu perfil de segurança e tolerabilidade vem se mostrando muito superior aos tratamentos sistêmicos clássicos não biológicos e os resultados de eficácia, são, dependendo da doença e do medicamento escolhido, muito mais satisfatórios. O quadro 01 apresenta um resumo dos principais biológicos Anti-TNF α já testados para psoríase e/ou artrite psoriática. O que se observa na literatura é que, na população geral, o benefício da utilização a curto prazo dos Anti-TNF α supera os riscos, que normalmente estão ligados ao desenvolvimento de infecções não sérias. Apesar de haver estudo de utilização dos Anti-TNF α na gravidez, esta medicação continua contraindicada durante a gestação, por não haverem resultados conclusivos que assegurem essa utilização (DOMMASCH et al., 2011) (VERSTAPPEN et al., 2011).

QUADRO 01: Resumo dos Anti-TNF Alfa

NOME	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	ADALIMUMAB	CERTOLIZUMAB PEGOL	GOLIMUMAB	ONERCEPT
NOME COMERCIAL	Remicade®	Embrel®	Humira®	Gimzia®	Simponi®	-
DESCRIÇÃO	Anticorpo Monoclonal Quimérico para TNF alfa	Proteínas de fusão de receptor extracelular para TNF Alfa ancoradas em região Fc de anticorpo humano	Anticorpo Monoclonal (igG1) para TNF alfa	Região Fab de um anticorpo monoclonal humanizado ligado ao polietilenoglicol	Anticorpo Monoclonal (IgG1) para TNF alfa	Proteína Recombinante P55 do Receptor para TNF alfa
ADMINISTRAÇÃO	Intravenoso	Subcutâneo	Subcutâneo	Subcutâneo	Subcutâneo	Subcutâneo
FREQUENCIA	A cada 8 semanas	Uma ou duas vezes por semana	Cada 2 semanas	Cada duas semanas	Cada 4 semanas	3 vezes por semana
Dosagem Usual	100mg	25mg	40mg	200mg*	50mg*	50 ou 100mg
Aprovação no Brasil	Aprovado pela ANVISA para Psoríase e Artrite Psoriática	Aprovado pela ANVISA para Psoríase e Artrite Psoriática	Aprovado pela ANVISA para Psoríase e Artrite Psoriática	Aprovado Pela ANVISA para Artrite Reumatóide	Aprovado pela ANVISA para Artrite Reumatóide	Não aprovado- Ainda em testes clínicos

Em alguns casos, pode haver formação de anticorpos contra o fármaco anti-TNF α . Nesses casos, o fármaco é neutralizado pelo próprio sistema imune, que é capaz, muitas vezes, de reconhecê-lo, ainda que este seja um anticorpo monoclonal humanizado ou um receptor humano produzido por engenharia genética. Em caso de reação imune contra a droga, seu efeito se torna, da mesma maneira, limitado clinicamente (TAK1, KALDEN, 2011) (ORTLEB, LEVITT, 2012).

Os Fármacos que têm como alvo proteínas de membrana responsáveis pela estimulação do sistema imune - Os Moduladores da Resposta Imunológica por Linfócitos T.

Com a percepção de que a patogênese da psoríase estava intimamente relacionada com a ação de células T do sistema imunológico, o alvo terapêutico se tornou específico e direcionado, a fim de intervir principalmente no processo de interação entre as células Th1 com outras células do sistema imune e com citocinas inflamatórias. No caso dos moduladores de célula T, os alvos terapêuticos são moléculas, geralmente proteínas transmembrana, determinantes nos processos de estimulação imunológica por células T. Elas agem inibindo a interação entre as células que estimulam a resposta inflamatória, sem atuar sobre citocinas solúveis, como no caso dos outros biológicos (HAIDER et al., 2007).

Alefacept foi um dos primeiros biológicos aprovados para psoríase nos Estados Unidos. É uma proteína recombinante LFA-3 ancorada em um fragmento de anticorpo IgG1 monoclonal humano. A proteína possui afinidade pela molécula CD2 de Linfócitos T de memória (TCD45RO+), pois a molécula CD2 é expressa em todas as células T, porém muito mais nas células T de memória. O mecanismo de ação do alefacept não está completamente esclarecido. A efetividade do alefacept, quando comparado com outros biológicos em psoríase, se mostrou discreta, entretanto, observou-se que alguns pacientes respondiam bem à terapia, enquanto outros praticamente não tinham resposta satisfatória, evento que pode ser explicado, talvez, pela variação genética entre os pacientes (HAIDER et al., 2007) (BAHNER, CAO, KORMAN, 2009) (SIVAMANI et al., 2010).

Em ensaios clínicos a preocupação se dá principalmente com a possível imunossupressão, que pode acontecer se o número total de células T decair significativamente em relação ao número de células T CD45RO+. Por isso, em alguns países, o monitoramento do número total de células T é recomendado para pacientes em tratamento com alefacept. Os principais eventos adversos observados a curto prazo são: prurido, faringite, artralgia, náusea e dores de cabeça (CHRISTOPHERS, 2003) (SIVAMANI et al., 2010) (DUNN, FELDMAN, 2010).

Efalizumab é um anticorpo humanizado monoclonal contra a subunidade CD11

da proteína LFA1 (leukocyte function-associated antigen) de células T, estrutura que desempenha um papel importante na ativação e migração de células T para a pele, além da ativação de células T citotóxicas. A ligação do efalizumab à porção CD11 da LFA1 impede a sua interação com a ICAM-1 de células dendríticas, impedindo a ativação imunológica dessas células T e também dificultando a tráfego dessas células para a pele, assim como a interação entre elas e os queratinócitos. A ligação do anticorpo é reversível e por isso não há depleção de células T. A figura 03 mostra um modelo esquemático do mecanismo de ação dos principais moduladores de células T utilizados em psoríase e Artrite Psoriática. (BOEHNCKE, 2005) (BOEHNCKE, PRINZ, GOTTLIEB, 2006)

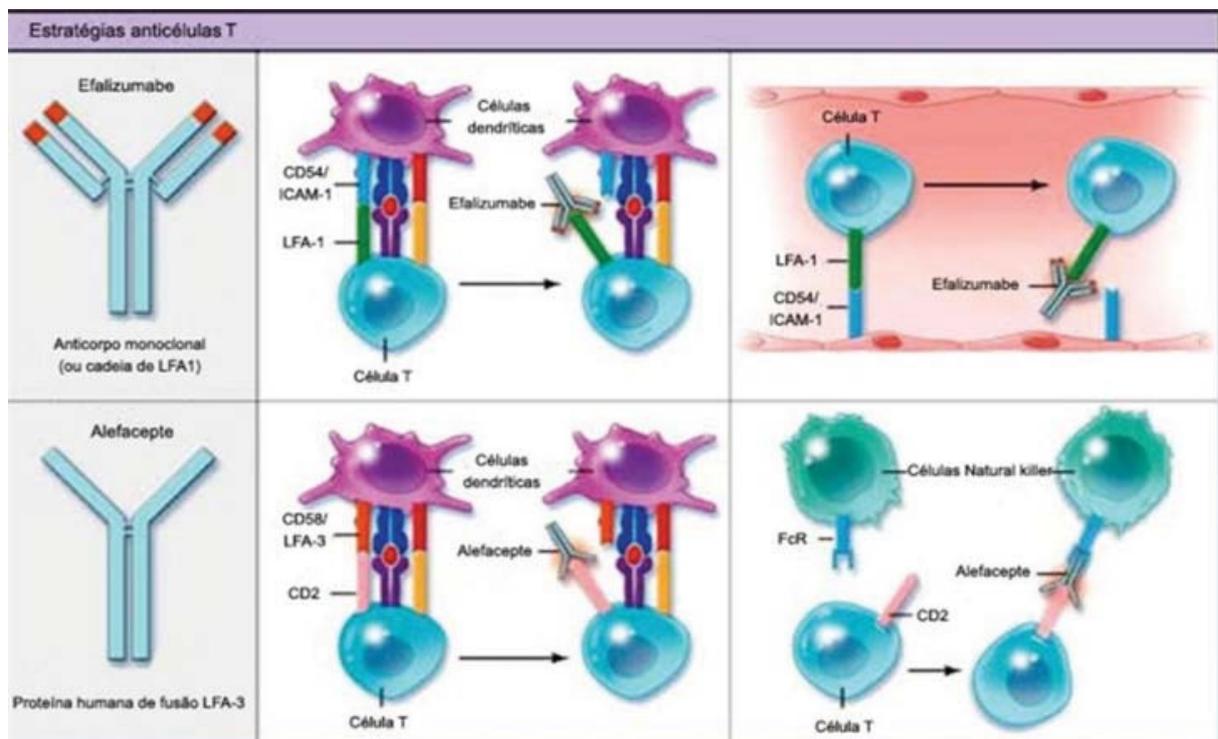


FIGURA 03: Modelo esquemático dos mecanismos do medicamentos moduladores de Célula T Efalizumab e Alefacept

Fonte: (LIMA, LIMA, 2011)

O efalizumab foi aprovado em 2003 nos Estados Unidos para psoríase e artrite psoriática moderada a grave, e foi retirado do mercado em 2009, devido à evidência da associação entre efalizumab e Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, uma doença associada com a infecção pelo vírus de John Cunningham, bastante prevalente em pacientes imunossuprimidos. Nos três casos relatados, os pacientes utilizavam o efalizumab por mais de três anos. Por isso, os sintomas neurológicos da doença devem ser cuidadosamente avaliados em pacientes em uso de qualquer biológico, não apenas com efalizumab. Este medicamento foi relativamente bem tolerado a curto

prazo, de acordo com os ensaios clínicos realizados com o fármaco, porém entre os biológicos, o efalizumab parece ter um dos piores perfis de segurança, tanto a longo, quanto a curto prazo. (LEONARDI et al., 2005) (BECHTEL, SANDERS, BECHTEL, 2009) (JOHNSON-HUANG et al., 2012).

Siplizumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 kappa, que se liga ao receptor CD2 de célula T e NK e inibe o complexo de estimulação CD2-LFA3 entre células T e Células Apresentadoras de Antígenos, levando à apoptose de linfócitos T e NK ativados. Trata-se de um medicamento ainda em testes de fase II para psoríase e artrite psoriática e que tem sido avaliado para outras patologias como, por exemplo, alguns tipos de câncer (O'MAHONY et al., 2009) (LANGLEY et al., 2010).

Abatacept é uma proteína CTLA4 ancorada em região Fc de um anticorpo monoclonal humano modificado (CTLA4-Ig) que inibe a formação do complexo de co-estimulação de células T CD28-B7 (B7), ligando-se à porção CD80 e CD86 da Célula Apresentadora de Antígeno. A proteína CTLA-4 (abatacept) tem afinidade maior do que o CD28 do linfócito T pelos domínios CD80 e CD86 das Células Apresentadoras de Antígeno. Esse impedimento inibe a diferenciação de linfócitos T imaturos em linfócitos T ativados e, indiretamente, diminui a quantidade de citocinas inflamatórias, como a Interleucina-2 (IL2), características das lesões psoriáticas. Esta medicação foi testada em ensaios clínicos que avaliavam pacientes com artrite psoriática e melhora nas lesões articulares, como desfecho primário, porém também foi avaliada a eficácia na doença cutânea (GARTLEHNER et al., 2009) (ISAACS, 2009) (MEASE et al., 2011) (MONTILLAMORALES et al., 2012).

O abatacept foi bem tolerado nos estudos clínicos. Casos de infecções graves foram verificadas em pacientes utilizando este biológico por até 6 meses. Carcinoma celular também pode estar associado, principalmente com utilização a longo prazo. Alguns estudos de caso relatam reação paradoxal cutânea psoriática em pacientes utilizando abatacept para Artrite Reumatóide, ou seja, pacientes que não tem diagnósticos de psoríase ou artrite psoriática (JOST et al., 2009) (KATO et al., 2011) (MEASE et al., 2011) (DIAMANTINO, FERREIRA, 2011).

2.4.4.1.3. Fármacos que tem como alvo interleucinas responsáveis pelo estímulo inflamatório na psoríase

As interleucinas 12 e 23 (IL-12 e IL-23) são produzidas por células dendríticas ativadas. As IL-12 estimulam a diferenciação das células T helper em Th1, que produzem TNF, INF e IL-2. As IL-23 promovem ativação e diferenciação das células Th-17 (T de memória), que secretam IL-17, IL12 e TNF, interleucinas protagonistas na patogênese da psoríase (DIAMANTINO, FERREIRA, 2011).

Ustekinumab é um anticorpo monoclonal humano contra a porção P40,

compartilhada pelas Interleucinas 12 e 23 (IL-12 e IL-23), impedindo a interação destas com o receptor celular das células T. Estas moléculas desempenham um papel fundamental na imunidade adaptativa e, particularmente na imunopatologia da psoríase, estimulando a diferenciação das células Th1 e a manutenção da estimulação das células Th17. A IL-12 é secretada por células dendríticas ativadas, promovendo o desenvolvimento das células Th1. Na psoríase e artrite psoriática os estudos clínicos demonstraram superioridade significativa contra placebo no número de pacientes alcançando PASI 75, ACR-20 e DLQI 0 ou 1 em até 12 semanas, superioridade que também se evidenciou em estudo head-to-head comparando ustekinumab e etanercept. Uma das características mais vantajosas do ustekinumab é o seu regime terapêutico, com intervalos de dose mais longos, melhorando a tolerabilidade e satisfação dos pacientes com a terapia (BAHNER, CAO, KORMAN, 2009) (REDDY et al., 2010) (GRIFFITHS et al., 2009) (GRIFFITHS et al., 2010) (KRUEGER et al., 2010) (QUATRESOOZ et al., 2012) (AVGERINOU et al., 2012).

Eventos adversos de curto prazo estão relacionados principalmente a incidência de infecções do trato respiratório superior, dor de cabeça e artralgia. Estes eventos adversos parecem não seguir uma curva dose resposta. Apesar dos excelentes resultados de eficácia, algumas instituições sugerem que os riscos da utilização desta medicação são maiores do que os benefícios e que, portanto, deve-se dar preferência aos anti-TNF α para o tratamento da psoríase (PRESCRIRE, 2009) (KAPOOR, 2012) (GEDEBJERG et al., 2012) (TZELLOS, KYRGIDIS, ZOUBOULIS, 2012).

Briakinumab é um anticorpo monoclonal humano com afinidade pela porção P40 das Interleucinas 12 e 23, semelhante ao ustekinumab. Os estudos clínicos mostraram eficácia semelhante ao do ustekinumab. Ambos os anticorpos monoclonais (ustekinumab e briakinumab) tem mesmo foco de ação, mas o ustekinumab já possui aprovação para utilização em psoríase e artrite psoriática. Por esse motivo, o briakinumab cancelou os procedimentos de aprovação pelos órgãos reguladores. Apesar de similaridade do mecanismo de ação, há diferença entre nos processos de fabricação dos anticorpos (WEGER, 2010) (GOTTLIEB et al., 2011) (KIMBALL et al., 2011) (PAPP et al., 2011) (REICH et al., 2011a) (REICH et al., 2011b).

Estudos open label demonstraram alguma taxa de descontinuação devido a eventos adversos, dos quais alguns graves, como problemas de infecção grave, malignidades e até problemas de cardiovasculares. Parece que o problema acerca do risco de eventos cardiovasculares para ambos os anticorpos anti-IL12-IL23 (ustekinumab e briakinumab) é central no perfil de segurança desses medicamentos. Uma Revisão Sistemática realizada em 2012 demonstrou que há significância estatística de aumento de risco cardiovascular com o uso desses biológicos. Perda de eficácia também foi observada após 48 semanas de utilização do briakinumab e,

mesmo após variação de dose, a resposta destes pacientes sempre foi decedente. (WEGER, 2010) (INZINGER et al., 2012) (LANGLEY et al., 2011) (KIMBALL et al., 2011) (TZELLOS, KYRGIDIS, ZOUBOULIS, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O assunto relacionado à psoríase e a utilização de biológicos para o seu tratamento é atualmente um tema popular nas revistas científicas. Um número grande de estudos é produzido sobre o tema a cada ano. Já se sabe de novos fármacos sendo testados ainda em fases experimentais iniciais, novas perspectivas de biológicos em diferentes administrações, com diferentes mecanismos de ação e por isso reforçamos a necessidade da avaliação criteriosa desses estudos e da compilação de seus resultados em estudos secundários como Revisões Sistemáticas e meta-análises que se atualizem, pelo menos, anualmente.

Todos os problemas sistêmicos decorrentes da psoríase fazem com que se considere a utilização dos biológicos cada vez mais precocemente. Esses problemas estão relacionados com as comorbidades presentes, como obesidade e problemas cardiovasculares, deformações em casos ungueais e artropáticos e diminuição da qualidade de vida e incapacitação para realizar atividades cotidianas. Alguns protocolos estabelecem que a utilização dos biológicos, em alguns casos, não deve necessariamente, aguardar a evolução para a forma grave da doença. Claro que estas decisões devem levar em conta custos e benefícios (DIAMANTINO, FERREIRA, 2011).

Os biológicos apresentam perfil de segurança marcado pela ausência de toxicidade em órgãos alvo, sobretudo considerando-se nefro e hepatotoxicidade, que são as principais dificuldades encontradas na utilização dos tratamentos sistêmicos não biológicos, como a ciclosporina e o metotrexato. Além disso, em geral o perfil de eficácia supera grandemente o destas terapias. Entretanto, apesar dessas características, nem tudo são flores e louros no que concerne o uso dos biológicos. Com relação à segurança, a evidência de toxicidade crônica decorrente, principalmente de efeitos imunossupressores, trás novos obstáculos e alertas a serem contornados. As evidências de associação dos biológicos com infecções sérias, como reativação de tuberculose, processos neoplásicos, como câncer cutâneo, problemas cardiovasculares, desenvolvimento de doenças desmielinizantes, e encefalopatias agregam novos fatores de risco a serem considerados na utilização desta nova tecnologia (DIAMANTINO, FERREIRA, 2011) (GEDEBJERG et al., 2012).

A tecnologia dos biológicos se coloca como um recurso caro, que gera significativo impacto nos orçamentos dos sistemas de saúde. Alguns países, como Brasil, insistem em não dispor dos biológicos em seus protocolos terapêuticos por

considerar a tecnologia cara demais para o sistema de saúde, entretanto o seu uso se faz por via judicial no país, o que acaba gerando mais custos e a possibilidade de utilização inadequada da tecnologia. Por isso, estudos farmacoeconômicos são fundamentais para confecção de protocolos clínicos que garantam o uso racional desses medicamentos, através de uma alocação de recursos efetiva (GEDEBJERG et al., 2012).

Ainda sobre limitações, agora de eficácia, outro fator importante diz respeito à universalidade e manutenção da resposta. Apesar dos valores de eficácia encontrados nos ensaios clínicos a curto prazo, vem-se observando que uma parcela dos pacientes não responde satisfatoriamente ao tratamento, provavelmente devido à variabilidade genética da população, que influencia na ação da terapia. Também se observa em estudos não controlados que, em alguns pacientes, o sucesso de resposta ao biológico não se mantém por longo tempo, provavelmente como consequência da resposta imunológica do paciente contra o medicamento, ou seja desenvolvimento de anticorpos anti-biológico (DIAMANTINO, FERREIRA, 2011).

Essa série de limitações recentemente constatadas sobre os biológicos, somada a evidências fornecidas pelos estudos clínicos aponta que a utilização dessa tecnologia na clínica deve ser feita racionalmente, sendo mandatário que se tome decisões embasando-se em evidências de qualidade, considerando-se as características individuais dos pacientes, adaptando regimes posológicos, levando-se em conta possibilidades de associações medicamentosas e realizando-se monitoramento periódico desses pacientes para avaliar resultados de eficácia e segurança em cada um deles (DIAMANTINO, FERREIRA, 2011).

REFERÊNCIAS

ARRUDA, L.; YPIRANGA, S.; MARTINS, G. A. Systemic treatment of psoriasis - Part II: Biologic immunomodulator agents. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 79, n., p.393-411, 2004.

ATTENO, M. et al. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. *Clinical rheumatology*, v. 29, n. 4, p.399-403, 2010.

AVGERINO, G. et al. Budget impact analysis of ustekinumab in the management of moderate to severe psoriasis in Greece. *BMC Dermatol*, v. 12, n., p.10, 2012.

BAHNER, J. D.; CAO, L. Y.; KORMAN, N. J. Biologics in the management of psoriasis.

Clin Cosmet Investig Dermatol, v. 2, n., p.111-128, 2009.

BALATO, N. et al. Psoriatic disease and tuberculosis nowadays. Clin Dev Immunol, v. 2012, n., p.747204, 2012.

BARRIENTOS, N.; GARCIA-SANCHEZ, S.; DOMINGUEZ, J. D. Letter: Lichenoid eruption induced by etanercept. Dermatol Online J, v. 18, n. 7, p.15, 2012.

BASSUKAS, I. D. et al. Patients with psoriasis are more likely to be treated for latent tuberculosis infection prior to biologics than patients with inflammatory bowel disease. Acta Derm Venereol, v. 91, n. 4, p.444-446, 2011.

BECHTEL, M.; SANDERS, C.; BECHTEL, A. Neurological complications of biologic therapy in psoriasis: a review. J Clin Aesthet Dermatol, v. 2, n. 11, p.27-32, 2009.

BENUCCI, M. et al. Tumor necrosis factors blocking agents: analogies and differences. Acta Biomed, v. 83, n. 1, p.72-80, 2012.

BLASCO, A. J. et al. [Efficiency of biologic agents in the treatment of moderate to severe psoriasis]. Actas Dermosifiliogr, v. 100, n. 9, p.792-803, 2009.

BOEHNCKE, W. H. Monoclonal antibodies in psoriasis. Arzneimittel-Forschung/Drug Research, v. 55, n., p.701-702, 2005.

BOEHNCKE, W. H.; PRINZ, J.; GOTTLIEB, A. B. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. J Rheumatol, v. 33, n. 7, p.1447-1451, 2006.

BRIMHALL, A. K. et al. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol, v. 159, n. 2, p.274-285, 2008.

BROWN, S. L. et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: Twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. Arthritis & Rheumatism, v. 46, n. 12, p.3151-3158, 2002.

CHAUL, A. et al. Consenso Brasileiro de Psoríase de 2009: Sociedade Brasileira de Dermatologia: 113 p. 2009.

CHIEN, A. L.; ELDER, J. T.; ELLIS, C. N. Ustekinumab: a new option in psoriasis therapy. Drugs, v. 69, n. 9, p.1141-1152, 2009.

CHOVEL-SELLA, A. et al. Clinical efficacy and adverse effects of golimumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J*, v. 14, n. 6, p.390-394, 2012.

CHRISTOPHERS, E. Targeting T-cell subsets to achieve remission. *European Academy of Dermatology and Venereology JEADV*, v. 17, n. 2, p.7, 2003.

COLE, E. W. Types of Psoriasis. Disponível em: <http://www.emedicinehealth.com/types_of_psoriasis/article_em.htm> Acesso em: 23.10.2012.

COMMITTEE, C. P. G. Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis,. Disponível em: <<http://www.dermatology.ca/psoriasisguidelines>>. Acesso em 10/2012

COSTA, V. L. D. A. Aspectos da Sexualidade do Portador de Psoríase - Relato de Caso. 77 f. Monografia - Departamento de Psiquiatria, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

DELGADO FRIAS, E.; DIAZ GONZALEZ, J. F. [Certolizumab pegol]. *Reumatol Clin*, v. 6S3, n., p.S7-11, 2011.

DIAMANTINO, F.; FERREIRA, A. [Future perspectives in the treatment of psoriasis: news in biological therapies]. *Acta Med Port*, v. 24, n. 6, p.997-1004, 2011.

DOMMASCH, E. et al. The safety of tumor necrosis factor antagonists in patients with psoriatic disease: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials: P405. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 64, n. 2, p.AB8, 2011

DRIESSEN, R. Effects and side effects of biological treatment for severe psoriasis in daily practice 223 f. - University Nijmegen Medical Centre, University Nijmegen, Nijmegen, Netherlands, 2010.

DUNN, L. K.; FELDMAN, S. R. Alefacept treatment for chronic plaque psoriasis. *Skin Therapy Lett*, v. 15, n. 4, p.1-3, 2010.

FERRANDIZ, C.; CARRASCOSA, J. M.; BOADA, A. A new era in the management of psoriasis? The biologics: facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, v. 28, n. 1, p.81-87, 2010.

FLOOD, J. Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors: A review of structure, function, and

mechanism of action. *Managed Care*, v. 17, n. 5, p.4, 2008.

FORTUNE, D. G.; RICHARDS, H. L.; GRIFFITHS, C. E. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin*, v. 23, n. 4, p.681-694, 2005.

FOSSATI, G.; NESBITT, A. Certolizumab pegol has a different profile from other anti-TNFs, including golimumab, in a variety of in vitro assays. *Journal of Translational Medicine*, v. 8, n. Suppl 1, p.P37, 2010.

GARCIA-VALLADARES, I.; CUCHACOVICH, R.; ESPINOZA, L. R. Comparative assessment of biologics in treatment of psoriasis: drug design and clinical effectiveness of ustekinumab. *Drug Des Devel Ther*, v. 5, n., p.41-49, 2011.

GARTLEHNER, G. et al. (Evidence-based Practice Center University of North Carolina at Chapel Hill). *Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Report Update 2*. Portland - Oregon: Nov, p.637, 2009

GEDEBJERG, A. et al. IL-20, IL-21 and p40: Potential Biomarkers of Treatment Response for Ustekinumab. *Acta Derm Venereol*, v., n., 2012.

GORDON, K. B. et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 55, n. 4, p.598-606, 2006.

GOTTLIEB, A. B. et al. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: A summary of safety, based on an integrated multistudy database. *J Am Acad Dermatol*, v. 54, n. 3, p.9, 2006.

GOTTLIEB, A. et al. Efficacy and safety results of ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: P3356. v., n., p.AB159, 2011.

GRAVES, J. E.; NUNLEY, K.; HEFFERNAN, M. P. Off-label uses of biologics in dermatology: Rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (Part 2 of 2). *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 56, n., p.e55-e79, 2007.

GRIFFITHS, C. E. et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*, v. 362, n. 2, p.118-128, 2010.

GRIFFITHS, C. et al. A phase III, multicenter, randomized study comparing ustekinumab and etanercept for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 60, n. 3, p.AB166-AB166, 2009.

HAIDER, A. S. et al. Novel insight into the agonistic mechanism of alefacept in vivo: differentially expressed genes may serve as biomarkers of response in psoriasis patients. *J Immunol*, v. 178, n. 11, p.7442-7449, 2007.

HERRINTON, L. J. et al. Study design for a comprehensive assessment of biologic safety using multiple healthcare data systems. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 20, n. 11, p.1199-1209, 2011.

HEYMANN, W. R. Side effects of the biologics. *J Am Acad Dermatol*, v. 53, n. 4, p.692-693, 2005.

HJORTSBERG, C. et al. Are treatment satisfaction, quality of life, and self-assessed disease severity relevant parameters for patient registries? Experiences from Finnish and Swedish patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol*, v. 91, n. 4, p.409-414, 2011.

INZINGER, M. et al. Differential response of chronic plaque psoriasis to briakinumab vs. ustekinumab. *Acta Derm Venereol*, v. 92, n. 4, p.357-358, 2012.

ISAACS, J. D. Therapeutic agents for patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor- α antagonists. *Expert Opinion on Biological Therapy*, v. 9, n., p.13, 2009.

JOHNSON-HUANG, L. M. et al. Post-therapeutic relapse of psoriasis after CD11a blockade is associated with T cells and inflammatory myeloid DCs. *PLoS One*, v. 7, n. 2, p.e30308, 2012.

JOST, C. et al. New onset psoriasis in a patient receiving abatacept for rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep*, v. 2009, n., 2009.

JOYAU, C. et al. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol*, v. 30, n. 5, p.700-706, 2012.

KANWAR, A. J.; YADAV, S.; DOGRA, S. Psoriasis: what is new in nonbiologic systemic therapy in the era of biologics? *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, v. 76, n. 6, p.622-633, 2010.

KAPOOR, S. Emerging dermatological and systemic applications of ustekinumab: beyond its clinical use in psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, v. 5, n., p.59-60, 2012.

KATO, K. et al. Psoriasiform drug eruption due to abatacept. *Acta Derm Venereol*, v. 91, n. 3, p.362-363, 2011.

KIMBALL, A. B. et al. Efficacy and safety of ABT-874, a monoclonal anti-interleukin 12/23 antibody, for the treatment of chronic plaque psoriasis: 36-week observation/retreatment and 60-week open-label extension phases of a randomized phase II trial. *JAmAcad Dermatol*, v. 64, n. 2, p.263-274, 2011.

KOLLER, S. et al. Teledermatological monitoring of psoriasis patients on biologic therapy. *Acta Derm Venereol*, v. 91, n. 6, p.680-685, 2011.

KORKINA, L. et al. Efficacy and safety of biologics against immune-mediated diseases: Do benefits outweigh risks? *Drugs of Today*, v. 46, n., p.119-136, 2010.

KRUEGER, J. et al. Determining the extent to which clinically effective treatment, ustekinumab or etanercept, reverses the molecular disease profile of psoriatic skin: Comparisons of lesional, nonlesional, and normal skin: P401. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=ppvovftl&NEWS=N&AN=00004725-201102001-00025>> Acesso em 06 de 2012

KRUEGER, J. G. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *JAmAcad Dermatol*, v. 46, n. 1, p.1-23; quiz 23-26, 2002.

KRUEGER, J. G.; BOWCOCK, A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis*, v. 64 Suppl 2, n., p.ii30-36, 2005.

LANGLEY, R. et al. Long-term safety and efficacy of ABT-874 for the treatment of moderate to severe psoriasis: Interim analysis from an open-label extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 64, n. 2, p.AB148-AB148, 2011.

LANGLEY, R. G. et al. Safety profile of intravenous and subcutaneous siplizumab, an

anti-CD2 monoclonal antibody, for the treatment of plaque psoriasis: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int J Dermatol*, v. 49, n. 7, p.818-828, 2010.

LEONARDI, C. et al. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: Results from a randomized phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 52, n. 3, p.425-433, 2005.

LIMA, E. D. A.; LIMA, M. D. A. Imunopatogênese da psoríase: revisando conceitos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 86, n., p.1151-1158, 2011.

LIMA, E. V. D. A. et al. Investigação de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase candidatos ao uso de drogas imunobiológicas. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 86, n., p.716-724, 2011.

LIU, Y. et al. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet*, v. 4, n. 3, p.e1000041, 2008.

LOWES, M. A.; BOWCOCK, A. M.; KRUEGER, J. G. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, v. 445, n., p.866-873, 2007.

MARANHÃO, A. Q.; BRÍGIDO, M. M. Anticorpos Humanizados. *Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento*, v., n. 23, 2001.

MAZZOCCOLI, G. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and changes of flow-mediated vasodilatation in psoriatic and rheumatoid arthritis patients. *Intern Emerg Med*, v. 5, n. 6, p.495-500, 2010.

MEASE, P. et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum*, v. 63, n. 4, p.939-948, 2011.

MENTER, A. et al. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 63, n. 3, p.448-456, 2010.

MENTER, A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad*

Dermatol, v. 65, n. 1, p.137-174, 2011.

MONTILLA MORALES, C. et al. [New therapeutic targets in psoriatic arthritis]. Reumatol Clin, v. 8 Suppl 1, n., p.S15-19, 2012.

MYERS, W. A.; GOTTLIEB, A. B.; MEASE, P. Psoriasis and psoriatic arthritis: Clinical features and disease mechanisms. Clinics in Dermatology, v. 24, n. 5, p.438-447, 2006.

NAIR, R. P. et al. Psoriasis bench to bedside: genetics meets immunology. ARCH DERMATOL, v. 145, n. 4, p.462-464, 2009.

NAIR, R. P. et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. Am J Hum Genet, v. 78, n. 5, p.827-851, 2006.

NIKAS, S. N.; DROSOS, A. A. Onercept. Serono. Curr Opin Investig Drugs, v. 4, n. 11, p.1369-1376, 2003.

O'MAHONY, D. et al. EBV-related lymphoproliferative disease complicating therapy with the anti-CD2 monoclonal antibody, sipilizumab, in patients with T-cell malignancies. Clin Cancer Res, v. 15, n. 7, p.2514-2522, 2009.

ORTLEB, M.; LEVITT, J. O. Practical use of biologic therapy in dermatology: some considerations and checklists. Dermatol Online J, v. 18, n. 2, p.2, 2012.

ORTONNE, J. et al. Certolizumab pegol, the first pegylated anti-TNF alpha, is effective and well tolerated in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: preliminary data from a phase II study: P 031. v., n., p.26, 2007.

ORTONNE, J.-P. et al. Safety and efficacy of subcutaneous certolizumab pegol, a new anti-TNF[alpha] monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: Preliminary results from a double-blind, placebo-controlled trial: P21. v., n., p.AB6, 2007.

OVERSTEEGEN, L.; DAVIES, C. Biologics in autoimmune diseases: Strategies for success. EBR - European Biopharmaceutical Review, v., n. SUMM, p.52-58, 2008.

PAPOUTSAKI, M. et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of patients affected by psoriasis and psoriatic arthritis: P-51. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=ppvovftj&NEWS>

=N&AN=00002300-200807001-00093> Acesso em 06/2012

PAPP, K. Clinical development of onercept, a tumor necrosis factor binding protein, in psoriasis. *Curr Med Res Opin*, v. 26, n. 10, p.2287-2300, 2010.

PAPP, K. et al. Achieving long-term sustained response is associated with improvements in patient-reported outcomes in patients with psoriasis treated with ABT-874: P3362. v., n., p.AB160, 2011.

PRESCRIRE, A. M. ustékinumab (STELARA): Trop suspect d'effet cancérogène pour le psoriasis. *La Revue Prescrire*, v. 29, n. 309, 2009.

QUATRESOOZ, P. et al. Ustekinumab in psoriasis immunopathology with emphasis on the Th17-IL23 axis: a primer. *J Biomed Biotechnol*, v. 2012, n., p.147413, 2012.

REDDY, M. et al. Positive treatment effects of ustekinumab in psoriasis: Analysis of lesional and systemic parameters. *The Journal of Dermatology*, v. 37, n. 5, p.413-425, 2010.

REICH, K. et al. A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N Engl J Med*, v. 365, n. 17, p.1586-1596, 2011a.

REICH, K. et al. ABT-874 versus methotrexate in moderate to severe psoriasis: Effects on health-related quality-of-life outcomes: P3344. v., n., p.AB156, 2011b.

RODRIGUEZ LOZANO, C. Safety of biological therapies: new data from BIOBADASER. *Reumatol Clin*, v. 6S3, n., p.S1-6, 2011.

SANCHEZ, A. P. G. Imunopatogênese da psoríase. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 85, n., p.747-749, 2010.

SATTAR, N. et al. Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism*, v. 56, n. 3, p.831-839, 2007.

SENABRE-GALLEGO, J. M. et al. [Duration of treatment with etanercept and motives for discontinuation in a cohort of patients with rheumatic disease]. *Reumatol Clin*, v. 7, n. 6, p.385-388, 2011.

SHELLING, M. L. et al. A Case of Palmoplantar Pustulosis Induced by Certolizumab Pegol: New Anti-TNF-alpha Demonstrates the Same Class Effect. *J Clin Aesthet Dermatol*, v. 5, n. 8, p.40-41, 2012.

SIVAMANI, R. K. et al. Biological therapy of psoriasis. *Indian J Dermatol*, v. 55, n. 2, p.161-170, 2010.

TAK1, P. P.; KALDEN, J. R. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Research & Therapy*, v. 13, n., p.14, 2011.

TAKÁCS, L.; VAZQUEZ-ABAD, M.-D.; ELLIOTT, E. A. Chapter 23. Therapeutic monoclonal antibodies : history, facts and trends. In: (Ed.)ed.: Academic Press, 2001. p. 237-246.

TICHY, M.; ZAPLETALOVA, J. Experience with the systemic treatment of severe forms of psoriasis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, v. 156, n. 1, p.29-40, 2012.

TORII, H.; NAKAGAWA, H. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci*, v. 59, n. 1, p.40-49, 2010.

TZELLOS, T.; KYRGIDIS, A.; ZOUBOULIS, C. C. Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, v., n., 2012.

VERSTAPPEN, S. M. et al. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*, v. 70, n. 5, p.823-826, 2011.

VICTOR, F. C.; GOTTLIEB, A. B. TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Journal of drugs in dermatology*, v. 1, n., p.264-275, 2002.

WEGER, W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol*, v. 160, n. 4, p.810-820, 2010.

WEINBERG, J. M. An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, and alefacept as

biologic therapy for psoriasis. *Clinical Therapeutics*, v. 25, n. 10, p.2487-2505, 2003.

YANG, H. et al. Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis. *Health Technol Assess*, v. 15 Suppl 1, n., p.87-95, 2011.

YANG, H. et al. Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*, v. 30, n. 4, p.257-270, 2012b.

YANG, H. Z. et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J (Engl)*, v. 125, n. 11, p.1845-1851, 2012a.