

Índice

1. RESUMO	2
2. ABSTRACT	4
3. LISTA DE ABREVIATURAS	6
4. INTRODUÇÃO	7
5. FISIOPATOLOGIA DA PSORÍASE	10
6. TERAPÊUTICA DA PSORÍASE: ASPECTOS ACTUAIS	14
7. ÍNDICES DE AVALIAÇÃO DE GRAVIDADE DA DOENÇA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA TRATAMENTO COM AGENTES BIOLÓGICOS	20
8. INIBIDORES DO TNF- α	23
8.1 ETANERCEPT (ENBREL®)	27
8.2 INFLIXIMAB (REMICADE®)	30
8.3 ADALIMUMAB (HUMIRA®)	33
8.4 NOVOS INIBIDORES DO TNF- α	35
8.4.1 GOLIMUMAB (SIMPONI®)	35
8.4.2 CERTOLIZUMAB PEGOL (CIMZIA®)	36
9. INIBIDORES DAS CÉLULAS T	38
9.1 EFALIZUMAB (RAPTIVA®)	38
9.2 ALEFACEPT (AMEVIVE®)	39
10. ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-IL-12/ 23	42
10.1 USTEKINUMAB (STELARA®)	43
10.2 BRIAKINUMAB (ABT-874)	45
11. RECOMENDAÇÕES PARA A DECISÃO TERAPÊUTICA	47
12. RECOMENDAÇÕES PARA A TRANSIÇÃO DA TERAPÊUTICA	49
13. INDICAÇÕES PARA A SUSPENSÃO DO TRATAMENTO	50
14. CONCLUSÃO	51
15. BIBLIOGRAFIA	53

1. RESUMO

Introdução: A psoríase é uma doença inflamatória crónica, imunomediada, multissistémica, que afecta aproximadamente 1-3% da população mundial. Devido à natureza crónica da doença, os doentes sofrem um impacto físico, psicológico, económico e social significativo, com repercussão na sua qualidade de vida. O envolvimento articular ocorre em aproximadamente 5 a 40% dos doentes. Os tratamentos sistémicos convencionais (metotrexato, ciclosporina e acitretina) e fototerapia, são eficazes no seu tratamento, contudo o risco de toxicidade impede o seu uso prolongado e continuado. A identificação de novos mecanismos fisiopatológicos da psoríase levou ao desenvolvimento de uma nova classe terapêutica constituída pelos agentes biológicos. Estes possuem uma acção selectiva e específica ao antagonizar moléculas importantes, interferindo assim no mecanismo imunológico que induz a psoríase.

Objectivo: Esta revisão focará o mecanismo de acção, normas de uso, eficácia e segurança dos agentes biológicos desenvolvidos para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave e artrite psoriática.

Desenvolvimento: As terapêuticas biológicas para o tratamento da psoríase e/ou para a artrite psoriática definem-se pelo seu modo de acção e por isso classificam-se em três categorias: moduladores de citocinas (inibidores do factor de necrose tumoral- α : etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab e certolizumab), moduladores de células T (efalizumab e alefacept) e inibidores das interleucinas (IL) 12 e IL- 23 (ustekinumab e briakinumab). Uma vez que cada agente biológico possui um potencial para efeitos adversos graves, deve haver prudência ao iniciar e manter um tratamento contínuo. Antes de iniciar a terapêutica com um agente biológico, os doentes devem ser sujeitos a uma avaliação clínico-laboratorial adequada. A monitorização deve ser mantida em todos os doentes durante o tratamento.

Conclusão: Estes agentes demonstraram ser seguros e eficazes, constituindo uma alternativa aos tratamentos convencionais e uma importante arma ao dispor do dermatologista no tratamento da psoríase moderada a grave. Apesar da eficácia comprovada destes agentes, mais evidências são necessárias relativamente à segurança a longo prazo.

Palavras-chave: psoríase, artrite psoriática, factor de necrose tumoral- α , interleucinas-12/23, terapêutica biológica, terapêutica anti-TNF- α .

2. ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a chronic, inflammatory, immune-mediated, multisystemic disease affecting approximately 1-3% of the population. Due to the chronic nature of the disease, patients also suffer from substantial physical, psychological, financial and social impairment, affecting the quality of life. Among psoriatic patients, 5-40% are affected by psoriatic arthritis. Traditional systemic therapies (methotrexate, cyclosporin and acitretina) and phototherapy have proved to be effective, but the risk of toxicity prevents their prolonged and continuous use. The identification of new pathophysiological mechanisms in psoriasis have led to the development of a new class of drugs, corresponding to biologic agents. They were designed to selectively antagonize target molecules with high specificity, interfering with the immune mechanisms that induce psoriasis.

Objective: This review will focus on the mechanism of action, guidelines for usage, efficacy data and safety concerns of the biologic agents developed for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis.

Development: Biological therapies for the treatment of psoriasis and/or psoriatic arthritis are defined by their mode of action and can be classified into three categories: the inhibitors of tumour necrosis factor- α (TNF- α blockers: etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab and certolizumab), the T-cell modulating agents (alefacept and efalizumab), and the inhibitors of interleukin (IL) 12 and IL-23 (ustekinumab and briakinumab). Since each biological agent has the potential for serious side effects, it is prudent that prescribers use caution when initiating and maintaining continuous therapy. Before starting treatment with a biologic agent, patients must be screened with an adequate clinical and laboratorial examination. During treatment monitoring should be considered in all patients.

Conclusion: These biologic agents have proven to be a convenient, safe and effective alternative to conventional treatments, and have become an important part of the dermatologist therapeutic armamentarium. Despite the proven efficacy of these agents, more evidence is required regarding long-term safety.

Key-words: psoriasis, psoriatic arthritis, tumour necrosis factor- α , interleukin-12/23, biologic therapy, anti-TNF- α therapy.

3. LISTA DE ABREVIATURAS

AAD - American Academy of Dermatology

ACR - American College of Rheumatology

APC - Células apresentadoras de antígeno

CMH - Complexo major de histocompatibilidade

DLQI - Dermatological Life Quality Index

EMEA - European Medicines Agency

FDA - Food and Drug Administration

HLA - Antígenos de histocompatibilidade

ICAM-1 - molécula de adesão intercelular-1

Ig - Imunoglobulina

IL - Interleucina

IM - Intramuscular

IV - Intravenoso

LFA - Lymphocyte function-associated antigen

PASI - Psoriasis Activity and Severity Index

PML - Leucoencefalopatia multifocal progressiva

PsA - Artrite psoriática

PUVA - Psoralen plus ultraviolet A

SC - Subcutâneo

TB - Tuberculose

TNF- α - Factor de necrose tumoral- α

VHB - Vírus da hepatite B

VHC - Vírus da hepatite C

VIH - Vírus da imunodeficiência humana

4. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crónica, imunomediada, multissistémica, que afecta aproximadamente 1-3% da população mundial.¹⁻⁴ Apesar de poder manifestar-se em qualquer idade, tem dois picos de incidência entre os 20-30 e os 50-60 anos, sendo pouco comum em idade pediátrica. A história natural da doença é semelhante em ambos os sexos.⁵ O diagnóstico é essencialmente clínico, baseado na presença de lesões elementares características (placas eritemato-descamativas redondas ou ovaladas, de contornos bem definidos e sensivelmente simétricas) em topografia sugestiva: áreas extensoras dos membros, couro cabeludo, regiões lombo-sagrada e glútea e, por vezes, superfícies palmo-plantares.⁶⁻⁹ Lesões ungueais surgem em até 50% dos casos.^{8,10}

Do ponto de vista histopatológico, a psoríase caracteriza-se por uma hiperplasia da epiderme, motivada por um incremento de cerca de 50 vezes da actividade mitótica dos queratinócitos basais e traduzida por acantose (particularmente ao nível das cristas epidérmicas) e hiperqueratose, alteração da diferenciação dos queratinócitos, revelada pela perda da camada granulosa e pela presença de queratinócitos nucleados no estrato córneo (paraqueratose), migração de células inflamatórias (neutrófilos e linfócitos) para a epiderme (exocitose) e inflamação da derme, demonstrada por um infiltrado inflamatório constituído predominantemente por linfócitos T CD4⁺ activados e, finalmente, alargamento das papilas dérmicas associada a aumento da angiogénese no compartimento dérmico.¹⁰⁻¹²

Com base histológica e fenotípica, a psoríase pode ser classificada em diversos tipos: vulgar ou em placas, inversa, eritrodérmica, pustulosa, *gutata*, ungueal, palmo-plantar e artropática. A psoríase em placas é a forma mais frequentemente encontrada, correspondendo a aproximadamente 85-90% dos doentes.^{1,8,10}

Apesar de ser uma doença caracterizada por surtos de placas em pequeno número e em topografia típica, cerca de 25% das psoríases em placas correspondem a formas moderadas a

graves, podendo comportar um impacto físico, psicológico, económico e social significativo, com interferência manifestamente negativa na qualidade de vida do doente.^{1,2,3,7,9} (Figura 1)



Figura 1. Psoríase em placas com lesões extensas no tronco. [Serviço de Dermatologia dos HUC]

O envolvimento articular ocorre em aproximadamente 5 a 40% dos doentes.^{1,13} A artrite psoriática (PsA) é uma doença benigna progressiva, associada a morbilidade apreciável e compromisso da qualidade de vida.² A PsA envolve preferencialmente as articulações periféricas, esqueleto axial e articulações sacro-ilíacas e está normalmente associada à presença de placas de psoríase e a afecção ungueal.¹ A detecção e tratamento precoces são fundamentais, uma vez que a artrite psoriática pode ser destrutiva e levar a deformidades articulares permanentes.

O carácter multissistémico da psoríase tem sido recentemente sublinhado pela frequente associação a diversas condições genericamente descritas como co-morbilidades da psoríase. Por exemplo, vários estudos sugerem que doentes com artrite psoriática possuem um maior risco para desenvolver doenças cardiovasculares.¹¹ Além disso, tem-se descrito a associação de psoríase com manifestações da síndrome metabólica, como a diabetes, a hipertensão arterial e a obesidade.^{1,2,4,8,10}

Apesar de se tratar de uma doença incurável, o tratamento é direccionado para a diminuição dos sinais e sintomas, tendo como objectivo a obtenção da remissão da doença durante o maior intervalo de tempo possível.^{7,14,15} No entanto, estes doentes representam um desafio terapêutico, pois o facto de necessitarem de tratamento a longo prazo obriga a uma monitorização cuidadosa, de modo a evitar resultados indesejados, tais como a diminuição da eficácia ao longo do tempo (taquifilaxia) e o aparecimento de efeitos adversos.^{1,3,4,9}

Nos últimos 20 anos têm-se observado grandes avanços no conhecimento da patogénese da psoríase, o que permitiu o aparecimento de novos fármacos que actuam selectivamente em células ou moléculas importantes na indução e manutenção da doença. Estas novas armas terapêuticas, conhecidas genericamente por agentes biológicos, consistem em anticorpos monoclonais ou proteínas de fusão que,^{3,4} com base em diversos ensaios clínicos (a curto e médio prazo), são eficazes no tratamento da psoríase em placas moderada a grave e da PsA moderada a grave.²

Este artigo de revisão baseia-se especificamente nos agentes biológicos que foram ou estão a ser avaliados e/ou aprovados para o tratamento da psoríase crónica em placas ou artropática, de forma a possibilitar uma aproximação a uma terapêutica anti-psoriática “ideal”. Discutem-se mecanismos de acção, normas de uso, eficácia e segurança dos agentes biológicos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) e/ou pela *European Medicines Agency* (EMA) para a psoríase (alefacept, etanercept, infliximab, adalimumab e ustekinumab), aborda-se o agente biológico efalizumab, primeiro biológico a merecer aprovação, na Europa, para a psoríase e neste momento retirado do mercado por razões de segurança, e uma vez que a investigação nesta área tem sido intensa, serão também mencionados novos agentes biológicos, assim como o golimumab, certolizumab e briakinumab. Destes, o golimumab foi o mais recente biológico a merecer aprovação para tratamento da PsA, quer pela FDA, quer pela EMA.

5. FISIOPATOLOGIA DA PSORÍASE

Na psoríase, há uma pré-disposição poligénica intrínseca, porém não segue nenhum padrão de hereditariedade mendeliana clássica. Vários antígenos do complexo major de histocompatibilidade (CMH) conferem maior risco de desenvolver a doença (HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37, HLA-Bw16, HLA-DR7 e HLA-Cw6). Além disso, foram identificados pelo menos 10 loci de susceptibilidade para a psoríase: PSORS1 a PSORS9 e PSORASI, sendo este último um marcador genético de risco para artrite psoriática. Foi encontrada uma forte associação entre a psoríase e CMH classe I (alelo HLA Cw6, no locus PSORS1) e CMH classe II (HLA DR7).^{5,12}

Estes marcadores genéticos de risco podem explicar os estudos da incidência de psoríase em famílias. Por exemplo, dois estudos baseados em questionários, revelaram que os doentes com psoríase tinham história familiar da doença em, respectivamente, 36% e 91% dos casos. O risco individual de desenvolver a doença parece ser de 8 a 14% quando um dos progenitores está afectado, 41% quando ambos estão afectados e 6% quando um irmão padece da doença.^{5,10} A influência genética também é corroborada por estudos em gémeos monozigóticos, destacando-se um estudo em 141 gémeos homozigóticos, havendo concordância para a psoríase em 82 casos e discordância em apenas 59. A distribuição das lesões, a gravidade da doença e a idade de início eram semelhantes nos gémeos homozigóticos, enquanto que estas características divergiam nos dizigóticos.⁵

O desencadeamento da psoríase, no entanto, não é mediado exclusivamente por factores genéticos, havendo certamente uma forte colaboração de factores ambientais.¹⁶ Dentro destes, enumeram-se algumas infecções bacterianas, principalmente as estreptocócicas, presumivelmente devido ao papel de superantígenos estreptocócicos, como a proteína M, capaz de activar os linfócitos T, a infecção pelo VIH, factores endócrinos e metabólicos (ex.

hipocalcémia), o stress físico e psicológico, os traumatismos (fenómeno de Koebner) e determinados fármacos (por exemplo bloqueadores- β).^{5,12}

A psoríase pode considerar-se genericamente uma doença imuno-inflamatória mediada por linfócitos T. Alguns autores defendem a potencial importância de uma resposta auto-imune na génese da doença, fruto da demonstração de auto-anticorpos circulantes dirigidos contra antígenios da camada córnea. No entanto, o papel destes anticorpos permanece desconhecido, uma vez que também podem ser encontrados em controlos normais.^{3,5,12}

A imunopatogénese da psoríase, complexa e ainda não totalmente esclarecida, pode, de um ponto de vista didáctico, dividir-se em diversas etapas. Perante um estímulo antigénico determinado, as células apresentadoras de antígenios (APC), como as células dendríticas dérmicas, são activadas. Esta activação dá-se através da ligação do antígeno às moléculas do CMH, expressas na membrana das APC. A activação das APC também pode ocorrer através do reconhecimento de determinados antígenios microbianos através do TLR 7 (*Toll-like receptor*). Os queratinócitos também contribuem para a activação das APC através da secreção de citocinas pró-inflamatórias como o TNF α , a IL-1, a IL-6 e a IL-8.^{5,12} As APC migram para os gânglios linfáticos e activam as células T naives CD45RA⁺. A molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) das APC e o *lymphocyte function-associated antigen-1* (LFA-1) das células T estabilizam a interacção inicial entre estes dois tipos de células imunitárias. A activação das células T é iniciada a partir da ligação do antígeno do complexo major de histocompatibilidade da APC com o receptor da célula T. Este processo completa-se após as interacções entre moléculas de superfície das células T e das APC: LFA3/CD2, CD28/CD80, CD28/CD80, CD40/CD40L.³ Neste ponto, as células T estão activadas e vão-se diferenciar em diferentes subtipos. As citocinas provenientes das células dendríticas são responsáveis por esta diferenciação. Assim, a IL-12 estimula a diferenciação em células Th1 (células T helper do tipo 1), enquanto a IL-23 e a IL-1 β estimulam a diferenciação em células Th17. Ambos os

subtipos Th1 e Th17 são encontrados nas lesões psoriáticas e são responsáveis pela produção de citocinas específicas.^{1,5,12} (Tabela 1)

Tabela 1. Citocinas derivadas de subtipos de células Th1 e Th17.

Subtipo de células T	Citocinas
Th1	IFN- γ , TNF- α , IL-2
Th17	IL-17A, IL-17F, IL-22, TNF- α

As citocinas IFN- γ e TNF- α provenientes das células Th1 estimulam a produção de mediadores pró-inflamatórios, responsáveis pelo desenvolvimento e manutenção das lesões de psoríase. A vasodilatação é estimulada pelo óxido nítrico (NO) resultante da indução de sintetases de óxido nítrico (iNOS), enquanto a angiogénese é mediada pelo VEGF (factor de crescimento vascular endotelial). Convém referir que a ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina são moléculas de adesão presentes nas células endoteliais e a interacção entre o CLA (antígenos associados a linfócitos cutâneos) e a E-selectina, facilita a ligação do LFA-1 e do ICAM-1 entre os linfócitos e vasos sanguíneos, permitindo o extravasamento vascular linfocitário, migrando as células inflamatórias para áreas lesadas.^{3,5,12}

As citocinas IL-17, IL-22 e TNF- α promovem a hiperplasia dos queratinócitos e o processo inflamatório nas zonas psoriáticas.^{5,12}

As citocinas IL-3, IL-6 e IL-8 produzidas pelas células T activadas, estão também envolvidas na proliferação de queratinócitos. A IL-8 promove quimiotaxia de neutrófilos.^{5,12}

Conclui-se, portanto, que o nível aumentado destas citocinas origina um conjunto característico de alterações: inflamação, hiperplasia dos queratinócitos, neovascularização, vasodilatação e migração de células T e neutrófilos para a região cutânea afectada.^{5,7,10,12}

(Figura 2)

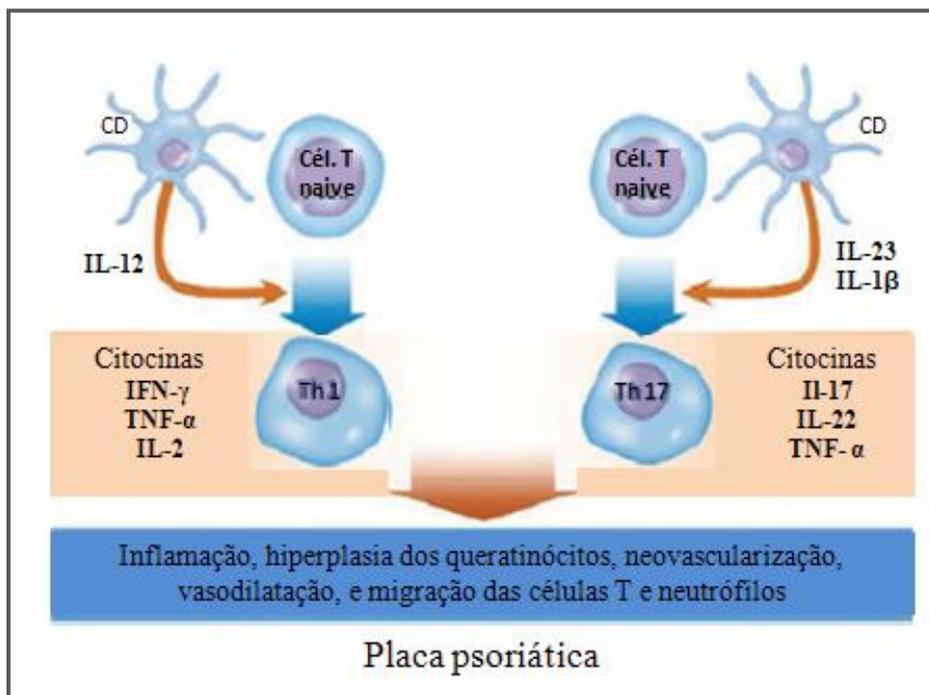


Figura 2. Papel da IL-12/23 na imunopatogênese da psoríase. [Adaptado de Prinz JC, 2010]¹²

6. TERAPÊUTICA DA PSORÍASE: ASPECTOS ACTUAIS

A terapêutica da psoríase pode ser esquematizada numa divisão em quatro grupos: terapêutica tópica, fototerapia, terapêutica sistémica clássica e terapêutica biológica.^{7,10}

Vários tratamentos tópicos (dermocorticóides, análogos da vitamina D, preparados de alcatrão, derivados da antralina, agentes queratolíticos e emolientes) são considerados seguros e eficazes a longo prazo. São usados como tratamento de primeira linha nos casos de psoríase ligeira.^{3,7,10} No entanto, geralmente são insuficientes para controlo eficaz da doença moderada a grave, ou inadequados para doentes com grande área corporal afectada. Nessas situações, de um modo genérico, as opções passam pela fototerapia e por fármacos sistémicos, como o metotrexato, a ciclosporina, ou a acitretina.^{16,17}

A fototerapia, nas suas várias modalidades (UVB de banda larga, UVB de banda estreita e PUVA), pode oferecer remissões a longo prazo, quer isoladamente, quer associada com agentes tópicos ou com acitretina. Comporta, porém, diversos riscos imediatos e a longo prazo (foto-envelhecimento e cancro cutâneo). O metotrexato é considerado o agente sistémico *gold-standart*, sendo eficaz no controlo da psoríase vulgar, eritrodérmica e pustulosa. É o fármaco de primeira escolha para controlar os sinais e sintomas da artrite psoriática, embora seja incapaz de prevenir a progressão radiológica da doença articular erosiva. Apesar destas vantagens, possui um potencial hepatotóxico, teratogénico e mielo-supressor, bem como diversas interacções medicamentosas. A ciclosporina é outro fármaco bastante eficaz, com início de acção rápido, mas problemática na utilização a longo prazo, pelo risco de nefrotoxicidade, hipertensão arterial, desenvolvimento de linfomas, distúrbios hidroelectrolíticos e interacções medicamentosas, sendo exigível uma monitorização frequente. A acitretina, um derivado do ácido retinóico que regula a diferenciação queratinocitária e exerce simultaneamente uma acção anti-inflamatória, é bastante eficaz na psoríase pustulosa e na psoríase eritrodérmica. Todavia, é ineficaz nas formas artropáticas e as

remissões que induz na psoríase vulgar são habitualmente parciais, sendo preferível a sua combinação com agentes tópicos ou com fototerapia. É um fármaco teratogénico, efeito esse que se estende dois anos para além da suspensão, pode causar elevação dos níveis de triglicéridos, hepatotoxicidade e alopecia.^{3,6,9-11,15,17,18}

A introdução dos agentes biológicos no mercado, em Janeiro de 2003, revolucionou o tratamento da psoríase.⁶ As terapêuticas biológicas definem-se pelo seu modo de acção e por isso classificam-se em três categorias: **moduladores de citocinas** (inibidores TNF α : etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab e certolizumab), **moduladores de células T** (efalizumab e alefacept) e **inibidores das interleucinas 12 e 23** (ustekinumab e briakinumab).¹ (Figura 3)

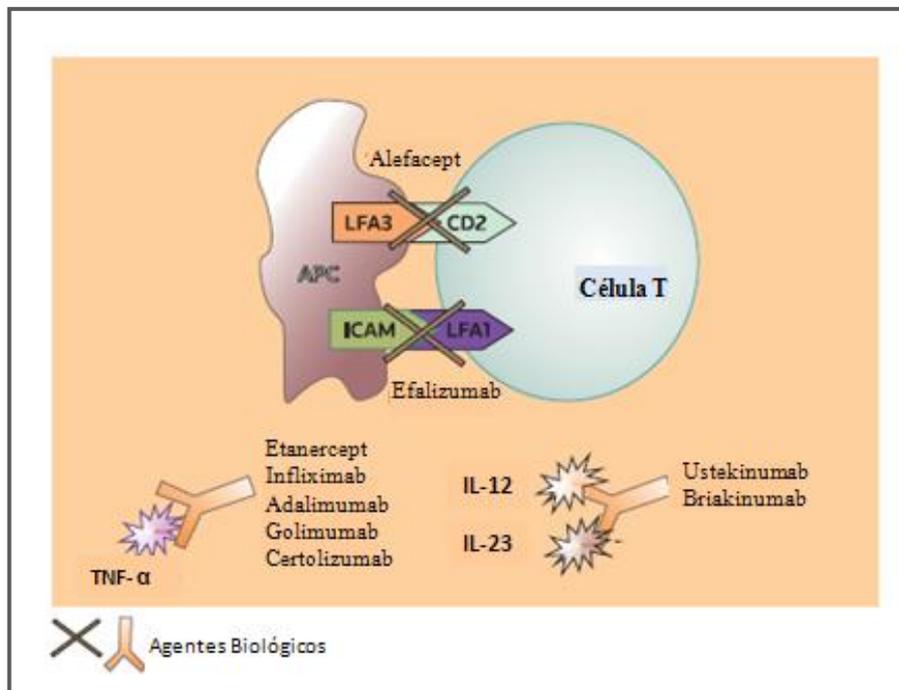


Figura 3. Acção selectiva dos agentes biológicos. [Adaptado de Korkina L. *et al* (2010)]¹³

Do ponto de vista estrutural, os agentes biológicos podem ser anticorpos monoclonais (designados pelo sufixo *-mab*) e proteínas de fusão (designadas pelo sufixo *-cept*). Os anticorpos monoclonais podem, ainda, ser constituídos por várias regiões de origem murina (anticorpos quiméricos, designados pelo sufixo *-ximab*), possuir apenas uma porção murina correspondente às regiões complementares (anticorpos humanizados, designados pelo sufixo *-zumab*) ou ser totalmente humanos (designados pelo sufixo *-umab*). As proteínas de fusão combinam na mesma molécula receptores das citocinas alvo com a região constante (Fc) das imunoglobulinas (Ig) G.¹⁹

É de realçar que os biológicos não são curativos, pois não influenciam a etiologia da doença, actuando em pontos-chave da patogénese da doença, sendo elaborados e desenvolvidos para: 1) se ligarem e interromperem as vias moleculares que levam à persistência da inflamação, 2) neutralizar as células imunológicas que medeiam a inflamação, ou 3) activar os processos anti-inflamatórios endógenos.^{3,4,13} No entanto, o cumprimento destes objectivos pode resultar secundariamente numa diminuição da resposta imune a diversos microrganismos exógenos, condicionando efeitos adversos, como infecções bacterianas, fúngicas e virais, bem como reactivação de infecções latentes, como por exemplo a tuberculose. Da mesma forma, podem levar a uma diminuição da imuno-vigilância antitumoral, proporcionando um aumento do risco de diversas neoplasias. Outra questão que se levanta é o facto dos biológicos possuírem propriedades antigénicas, induzindo uma reacção imunológica que resulta numa eliminação rápida do agente na circulação, afectando significativamente a sua biodisponibilidade e eficácia. O aumento da intolerância e a ausência de resposta numa percentagem de doentes, pode-se dever ao fenómeno anteriormente descrito.^{6,13}

Assim, o entusiasmo inicial deu lugar a uma atitude mais cautelosa e a uma necessidade de optimizar e individualizar os protocolos clínicos, associar os biológicos com outros

fármacos para atingir melhores resultados e descobrir novos caminhos para atenuar os efeitos secundários indesejados, mas sem interferir na eficácia clínica.¹³

Quando se procede à decisão terapêutica no doente com psoríase, devem-se considerar simultaneamente determinadas características do doente e do medicamento. Relativamente ao doente, deve-se ter em conta a gravidade e tipo da psoríase, estado de saúde, presença de comorbilidades, índice de massa corporal e presença de terapia concomitante. No medicamento interessa avaliar a sua eficácia, efeitos adversos, contra-indicações, métodos de administração, custos do tratamento e respostas a tratamentos prévios. Infelizmente, não existe um método simples, objectivo e imediato para determinar qual o melhor agente biológico a ser utilizado em cada doente. No entanto, é de realçar a importância dos dados obtidos através de uma história clínica completa e detalhada, bem como dos exames laboratoriais a realizar antes da instituição da terapêutica. Neste contexto, é fundamental a realização de hemograma completo com contagem plaquetar, ionograma, testes de função hepática, testes de função renal, serologias das hepatites, intradermo-reacção à tuberculina e teste de gravidez. A monitorização periódica durante o tratamento deve ser realizada aos 3 meses e posteriormente de seis em seis meses.^{2,4,18-20} (Tabela 2)

Tabela 2. Recomendações pré-tratamento.^{2,4,18-20}

O diagrama apresenta as recomendações pré-tratamento organizadas em três níveis de caixas azuis com bordas arredondadas, dentro de um retângulo maior. A primeira caixa contém o item 'História clínica detalhada'. A segunda caixa contém 'Exame físico completo'. A terceira e maior caixa contém 'Avaliação laboratorial' seguida de uma lista de exames com setas para a direita.

<ul style="list-style-type: none">● História clínica detalhada (incluindo hábitos medicamentosos)
<ul style="list-style-type: none">● Exame físico completo, com revisão de sistemas
<ul style="list-style-type: none">● Avaliação laboratorial:<ul style="list-style-type: none">➔ Hemograma completo com contagem plaquetar;➔ Ionograma;➔ Testes de função hepática;➔ Testes de função renal;➔ Serologias das hepatites e VIH;➔ Intradermo-reacção à tuberculina;➔ Teste da gravidez.

O agente escolhido deve, idealmente, ser eficaz em monoterapia, com efeito de acção rápido e ter baixo risco de toxicidade orgânica, baixo risco de infecções e de neoplasias. Deve poder ser administrado em doentes de todas as idades e faixas etárias, incluindo aqueles com patologias do campo imunológico (por exemplo: VHB, VHC e VIH). Além disso, deve ser de fácil administração, bem aceite pelos doentes, ter mínimas interacções com outros fármacos, não ter necessidade de monitorização permanente (pois a comodidade é fundamental) e o custo do tratamento deve ser acessível.¹⁵

A questão do custo do tratamento com biológicos é um assunto chave a ser considerado, pois pode levar à restrição de prescrições. Uma avaliação adequada dos efeitos dos agentes biológicos nos custos globais do tratamento da psoríase é complexa e necessária.¹⁵ Os custos anuais directos da medicação com infliximab, para um doente com 80Kg de peso corporal, são de aproximadamente 26.100 € durante o primeiro ano e 22.800 € nos anos subsequentes. Anualmente, os custos do etanercept rondam os 22.300 € (25mg bissemanalmente) e 27.000 € (se 50mg bissemanalmente nas primeiras 12 semanas). Relativamente ao adalimumab, a despesa chega aos 22.300 € anuais.¹⁹ O custo anual directo dos biológicos ultrapassa bastante os custos da terapêutica sistémica clássica: 1200 USD para o metotrexato para 10.000 USD para a ciclosporina (5mg/kg).¹⁵ No entanto, os biológicos podem reduzir a necessidade de utilização dos recursos dos cuidados de saúde e melhorar a qualidade de vida dos doentes, conduzindo a uma menor incapacidade laboral e a uma maior produtividade. Portanto, mais do que determinar os custos directos, é fundamental realizar estudos sobre a relação custo-benefício. Neste âmbito, um estudo recente atribuiu a melhor relação custo-benefício ao infliximab (3mg/kg) e ao etanercept (25mg/semana), avaliada em termos de redução de 75% do PASI (PASI 75) e de melhoria da qualidade de vida (DLQI) à semana 12. De qualquer modo, o custo elevado associado ao tratamento da psoríase moderada a grave com agentes

biológicos, é, ainda, o principal inconveniente em considerá-los como terapêutica de primeira linha.^{15,19,21}

7. ÍNDICES DE AVALIAÇÃO DE GRAVIDADE DA DOENÇA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA TRATAMENTO COM AGENTES BIOLÓGICOS

A grande maioria dos ensaios clínicos duplamente cegos e controlados realizados para estudo do tratamento da psoríase com biológicos incluem doentes com idade superior a 18 anos com psoríase vulgar estável.⁸

Com o objectivo de calcular a gravidade da doença (psoríase e PsA) antes e depois do tratamento, surgiram vários índices para avaliar tanto a gravidade da doença, como o impacto que esta tem na qualidade de vida do doente.^{1,20}

O índice mais frequentemente usado é o *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). O PASI é uma medida que se baseia na extensão da superfície corporal lesada (essencialmente em quatro regiões anatómicas - cabeça, tronco e membros), e na intensidade da descamação, eritema e infiltração das lesões presentes nestas zonas.^{1,7,8,10,20} É calculado antes, durante e após o tratamento.⁸ A sua escala varia desde zero (sem doença) até 72 (psoríase grave). O valor usado como referência para a eficácia na maioria dos estudos é o PASI 75, correspondente a uma redução em 75% do PASI inicial, embora alguns estudos recorram ao PASI 50.^{1,7,22} De acordo com as normas europeias S3, uma pontuação de PASI superior a 10 associa-se a doença grave, indicando necessidade de hospitalização ou de tratamento sistémico.^{1,20}

Quando o PASI não pode ser aplicado (por exemplo, na psoríase pustulosa), deve-se recorrer ao *Body Surface Area* (BSA), que exprime a área do tegumento cutâneo envolvida pelas lesões. Um valor de BSA superior a 10% confere a classificação de doença grave.²⁰

Tratando-se de uma doença incurável, de evolução crónica e com interferência na auto-imagem, a psoríase leva a um aumento da prevalência de depressão, ansiedade e ideação

suicida. Estas co-morbilidades psicossociais, em combinação com as debilidades físicas, traduzem-se numa diminuição da qualidade de vida, podendo esta ser medida através da aplicação do questionário *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Trata-se de um questionário pontuável que resulta na obtenção de um índice válido para a avaliação da qualidade de vida do doente, sendo aplicável igualmente a outras dermatoses além da psoríase.^{10,19,20,23} A pontuação do DLQI varia entre 0 (sem impacto na qualidade de vida) e 30 (bastante impacto na qualidade de vida). Os valores superiores a 10 revelam uma repercussão notória da doença na qualidade de vida do doente.^{1,10,20}

Nos ensaios clínicos que envolvem doentes com PsA, os índices de avaliação normalmente usados são o *American College of Rheumatology Criteria* (ACR) ou o *Disease Activity Score* (DAS).¹

Deve-se ter em conta a aplicabilidade individual de cada um destes índices, pois há circunstâncias em que o seu uso não oferece uma avaliação suficientemente precisa da situação clínica do doente, tornando-se por exemplo o DLQI indeterminável nos doentes com dificuldades linguísticas e comunicativas.

Para serem considerados aptos para o tratamento com agentes biológicos, os doentes com psoríase devem satisfazer determinados critérios. No entanto, a decisão de proceder ao tratamento deve ser feita em conjunto com o doente, incluindo uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios associados.²⁰ Assim sendo, os doentes devem apresentar doença grave (PASI \geq 10 ou, quando o PASI não é aplicável, BSA $>$ 10%, e DLQI $>$ 10) e apresentar, pelo menos, uma das seguintes situações clínicas: intolerância e/ou contra-indicação ou ausência de resposta a tratamento sistémico convencional, ou doença grave e instável só controlável em regime de internamento. Em circunstâncias excepcionais (por exemplo, na psoríase palmo-plantar incapacitante), os doentes sem doença grave, definida pelos índices de gravidade, poderão ser considerados elegíveis para tratamento com agentes biológicos.^{4,20}

Para os doentes com artrite psoriática terem indicação para tratamento com agentes biológicos, devem respeitar a definição da British Society for Rheumatology (BSR) ou os critérios das normas da British Interventions Register (BAD). Os doentes com PsA que não responderam favoravelmente ao tratamento com metotrexato, são automaticamente considerados candidatos a terapêutica biológica.²⁰

Uma resposta adequada ao tratamento é definida quer por uma redução igual ou superior a 50% do índice PASI inicial (PASI 50) ou $\geq 50\%$ BSA, quando o PASI não é aplicável, e uma melhoria de 5 ou mais pontos no DLQI, ou por uma redução igual ou superior a 75% do índice PASI inicial (PASI 75).²⁰

8. INIBIDORES DO TNF- α

TNF- α é uma citocina pró-inflamatória, produzida por macrófagos, monócitos, linfócitos T, queratinócitos e células dendríticas.^{3,4,10,20} Níveis elevados de TNF- α são encontrados nas áreas cutâneas afectadas e no soro de doentes com psoríase, bem como no líquido sinovial dos doentes com PsA, sendo que a sua concentração se correlaciona directamente com a gravidade da doença.^{2,3,10,24,25} O TNF- α pode encontrar-se na forma solúvel (sTNF) ou transmembranar (tmTNF), sendo que ambas são biologicamente activas através da ligação a receptores específicos: TNFR1 (p55) e TNFR2 (p75).²⁰

Actualmente estão aprovados dois grupos de agentes biológicos que se ligam com alta afinidade e especificidade ao TNF- α : anticorpos monoclonais anti-TNF- α (infliximab, adalimumab e golimumab) e receptores sTNF (etanercept).²⁰

À parte desta popularidade, o perfil de segurança destes agentes tem sido alvo de análise cuidadosa, pois a inibição funcional do TNF- α diminui a resposta imunitária, conferindo risco de infecções e de neoplasias. Assim, após a realização de vários ensaios clínicos randomizados, foram detectados casos de infecções oportunistas ou reactivação de infecções latentes (tuberculose, hepatite B), hepatotoxicidade, insuficiência cardíaca congestiva, doenças desmielinizantes, neoplasias (linfomas, melanomas e cancro cutâneo não melanoma), síndrome tipo lúpus e citopenias do sangue periférico (incluindo anemia e trombocitopenia), além de reacções locais á injeção (efeito adverso mais comum). No entanto, destaca-se que até à data, não existe uma evidência clara do aumento real do risco de neoplasias com os inibidores TNF- α nos doentes com psoríase.^{2,3,8,19,22,26}

A tuberculose (TB) é a infecção granulomatosa mais frequente que ocorre com os inibidores TNF- α , recomendando-se o seu despiste sistemático antes do inicio do tratamento. Deste modo, todos os doentes devem ser alvo de uma história clínica detalhada (questionando eventuais exposições ao bacilo da tuberculose) e exame físico completo, bem como realização

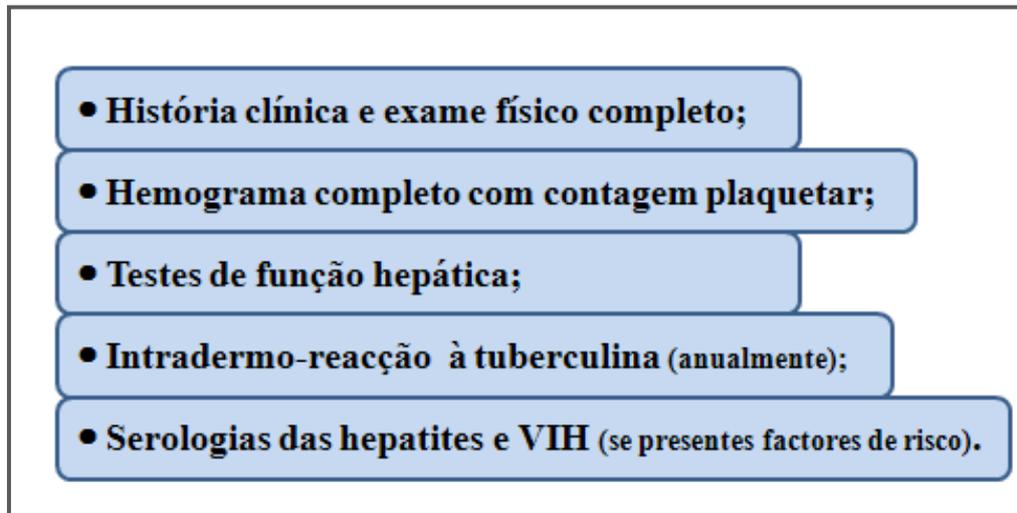
de intradermo-reacção à tuberculina e uma radiografia do tórax. Os testes QuantiFERON®-TB Gold e T-SPOT®.TB, são testes *in vitro* que se baseiam na libertação do interferão gama após estimulação por antígenos específicos do *Mycobacterium tuberculosis*. Estes testes têm a vantagem de serem mais específicos e sensíveis nos doentes tratados com agentes imunossuppressores e são úteis na detecção da tuberculose latente. Porém, o seu uso sistemático não é defensável, restringindo-se a sua aplicação nos casos da intradermo-reacção à tuberculina originar uma zona de induração entre 5 e 10 mm, já que abaixo de 5 mm o resultado considera-se não relevante e, quando superior a 10 mm, o doente deve ser considerado portador de tuberculose latente. Neste caso, os doentes devem ser submetidos a terapêutica profiláctica com isoniazida (300mg id durante seis a nove meses), iniciando apenas o inibidor TNF- α pelo menos um mês após o início daquela terapêutica.^{2,4,8,18,20,26} Uma elevada suspeita de tuberculose deve ser mantida durante o tratamento e até 6 meses após a descontinuação do mesmo, com especial importância às formas extrapulmonares atípicas e disseminadas. Nos doentes em tratamento, o despiste de tuberculose latente deverá ser repetido anualmente.^{2,3,10,20}

Os anticorpos anti-nucleares (ANA) podem tornar-se positivos durante a terapêutica com inibidores TNF- α . Todavia, apenas um pequeno subgrupo destes doentes desenvolvem síndrome tipo lúpus. Os ANA desaparecem alguns meses depois da suspensão do inibidor do TNF- α e a sua monitorização não se revela necessária ao longo do tratamento.^{19,26}

Quanto à hepatotoxicidade, podem seguir-se as seguintes normas, usadas nos ensaios clínicos com respeito à elevação das transaminases: 1) tratamento possível para valores até 3 vezes superiores ao limite normal; 2) tratamento com precaução para valores de 3 a 5 vezes superiores ao limite normal e 3) interrupção do tratamento para valores superiores a 5 vezes o limite normal.¹⁹

Os doentes sob inibidores do TNF- α devem ser submetidos a observação clínica e laboratorial regular, para detectar efeitos adversos indesejáveis (aos três meses após início do tratamento e posteriormente de seis em seis meses).⁴ (Tabela 3)

Tabela 3. Recomendações para monitorização de todos os doentes sob terapêutica.^{4,18}



• História clínica e exame físico completo;
• Hemograma completo com contagem plaquetar;
• Testes de função hepática;
• Intradermo-reacção à tuberculina (anualmente);
• Serologias das hepatites e VIH (se presentes factores de risco).

Os inibidores do TNF- α estão contra-indicados nos doentes com as infecções graves e activas, doenças desmielinizantes e insuficiência cardíaca de classe III/IV NYHA. Evitar a sua administração em doentes com história recente ou passada de neoplasias, excepto se esta foi diagnosticada e tratada previamente há mais de cinco anos e/ou se a probabilidade de cura é muito elevada.^{4,6,8,20}

Os inibidores do TNF- α são classificados como agentes de categoria B na gravidez,^{8,10} pelo que devem ser evitados nas doentes em tratamento com biológicos e é extremamente recomendada uma contracepção eficaz nas mulheres em idade fértil. Nas doentes que estão a planear uma gravidez, os agentes biológicos devem ser evitados (e/ou interrompidos com antecedência). Se, durante o tratamento, ocorrer uma gravidez, esta deve ser referenciada para uma unidade especializada em medicina fetal, para futuras avaliações e considerações sobre a

interrupção do tratamento. Contudo, apesar das recomendações anteriores, cada doente deve ser avaliada individualmente, atendendo ao risco para a mãe ao interromper o tratamento *versus* dano potencial para o feto. A amamentação também deve ser evitada em doentes a receber tratamento com biológicos.²⁰

Devido às evidências disponíveis sobre o uso perioperatório dos agentes biológicos, é recomendada a sua interrupção prévia a cirurgia major, durante pelo menos o equivalente a 4 semividas do agente em causa (2 semanas para etanercept, 6-8 semanas para adalimumab e 4-6 semanas para infliximab). Relativamente ao ustekinumab, não havendo ainda evidência suficiente sobre o assunto, é recomendada a sua interrupção 12 semanas antes de intervenção cirúrgica major. O tratamento pode ser retomado no pós-operatório se não existir evidência de infecção e se a cicatrização tiver evolução satisfatória.²⁰

Os doentes não devem receber vacinas vivas ou atenuadas,^{6,8,10} num período de 2 semanas antes, durante e até 6 meses após a interrupção do tratamento. As vacinas inactivadas podem ser administradas com segurança durante o tratamento com biológicos. No entanto, sempre que possível, estas devem ser administradas 2 semanas antes do início do tratamento, para garantir uma melhor resposta imunológica.^{18,20}

Apesar dos níveis excessivos de TNF- α contribuírem para a patogénese da psoríase e PsA, os níveis fisiológicos de TNF- α são importantes no campo imunológico. Assim sendo, os inibidores TNF- α devem ser administrados em doses dentro da janela terapêutica, reduzindo os níveis sistémicos e locais de TNF- α para valores fisiológicos, evitando uma redução excessiva que pode levar a efeitos secundários indesejáveis.²

8.1 ETANERCEPT (ENBREL®)

O etanercept é uma proteína de fusão dimérica, que consiste no domínio extracelular de dois receptores de TNFR2 (p75) com a região Fc da imunoglobulina humana G1 (IgG1).^{2,3,6,13,14,19,27}

Ao contrário dos outros agentes inibidores do TNF- α , este liga-se aos TNF- α e TNF- β solúveis, não induzindo desta forma a citólise mediada por complemento. Esta falha da ligação aos receptores respectivos, impede a transdução do sinal e os consequentes efeitos pró-inflamatórios.^{2-4,13,19}

O etanercept possui um início de acção lento e um mecanismo de acção mais fisiológico (não possui propriedades antigénicas), comparativamente aos anticorpos monoclonais anti-TNF- α . Por dose única, a concentração sérica máxima é atingida em 24 horas ($1,7 \pm 0,7$ $\mu\text{g/mL}$), sendo o tempo de semi-vida de 70 horas. Os efeitos clínicos ocorrem entre a 4^a e 8^a semana.^{3,13,19,20} Não foram observados aumentos da concentração sérica, em doentes com insuficiência hepática e renal.¹⁹

Foi aprovado pela FDA em 2004 para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave no adulto. Também está aprovado para o tratamento da artrite reumatóide (1998), artrite psoriática moderada a grave (2002), artrite idiopática juvenil (1999) e espondilite anquilosante.^{3,6,8,13} O etanercept é o único agente que está recomendado para o tratamento da psoríase crónica em placas grave em crianças e adolescentes, a partir dos 8 anos, e que estão fracamente controlados por, ou são intolerantes a, outros tratamentos sistémicos ou fototerapia.^{2,7,8,20}

A dosagem recomendada é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg semanais, em administração subcutânea, podendo eventualmente utilizar-se doses até 50 mg duas vezes por semana. A eficácia é dependente da dose. Assim, quando administrado na dose de 25 mg duas vezes por semana, o PASI 75 às 12 semanas é atingido em cerca de 34% dos doentes. Se

utilizado em doses de 50mg duas vezes por semana, a percentagem de doentes que atinge o PASI 75 às 12 semanas sobe para cerca de 48%. A taxa de resposta aumenta com a continuação do tratamento até às 24 semanas, com 43% e 57% dos doentes que receberam 25mg e 50mg duas vezes por semana, respectivamente, a alcançar o PASI 75. A escolha da dosagem mais correcta depende da necessidade clínica, gravidade da doença, peso corporal e dos custos do tratamento. Doentes tratados com etanercept a 25 mg bissemanais, podem considerar a mudança para a dosagem de 50 mg semanais, uma vez que estes esquemas são equivalentes em termos de eficácia.^{4,8,10,20,28} A continuação da terapêutica, para além das 24 semanas pode ser apropriada para alguns doentes adultos. No Reino Unido, o NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) aprovou o uso do etanercept na psoríase grave em placas na dose de 25 mg bissemanais e não atribuiu uma relação favorável de custo-benefício para a dose de 50 mg bissemanais.²⁰ Nas crianças, a terapêutica deve ser iniciada com uma dose de 0,8 mg/kg (máximo de 50 mg) semanais e a resposta deve ser avaliada aos 3-4 meses. Nos doentes que respondem com eficácia ao tratamento, este pode ser continuado de acordo com a necessidade clínica, apesar dos dados sobre a eficácia e segurança serem limitados.^{2,7,8,20} No entanto, o tratamento não deve ser mantido em quaisquer doentes (crianças ou adultos) que não responderam favoravelmente ao tratamento até aos 3 meses.²⁰

O risco de efeito *rebound* após paragem é mínimo, podendo ser reiniciado o tratamento quando necessário, sem perda de eficácia, permitindo, desta forma, um tratamento intermitente. No entanto, o tratamento contínuo permite um melhor controlo da doença e níveis mais elevados de satisfação por parte do doente.^{2,4,10,13,20}

A posologia recomendada nos doentes com PsA é semelhante à descrita para a psoríase em placas, sendo de esperar uma melhoria clínica logo após 2 semanas de tratamento. O metotrexato pode ser usado como agente concomitante nas situações de PsA, no intuito de aumentar a eficácia.^{2,20}

Com base nos resultados dos ensaios clínicos publicados, conclui-se que o etanercept é na generalidade bem tolerado.^{13,14,28} Dos efeitos adversos que ocorrem mais frequentemente, destacam-se as reacções locais á injeção (14%), reacções alérgicas, dor de cabeça e infecções do tracto respiratório superior. As reacções ao local da injeção, apesar de comuns, diminuem de frequência ao longo do tratamento. As infecções do tracto respiratório superior correspondem a 21% dos efeitos adversos registados pela FDA em 2001. A maioria dos doentes que adquirem estas infecções, estão a fazer terapêutica imunossupressora concomitante, como metotrexato e corticosteróides. Outros efeitos adversos mais graves e menos frequentes são as infecções graves (entre as quais a tuberculose), pancitopenia, anemia aplásica, doenças desmielinizantes (esclerose múltipla), descompensação de insuficiência cardíaca e síndrome tipo lúpus.^{2,3,6,8,13,14,20,29} Num estudo a longo prazo (3 anos), com inclusão de 1498 doentes tratados com etanercept em monoterapia, concluiu-se não haver aumento do risco de neoplasias nem infecções graves ao longo do tempo.²⁰

O etanercept está contra-indicado em doentes com hipersensibilidade a este agente, sépsis activa, infecção crónica ou recorrente, tuberculose activa ou latente, hepatite B, insuficiência cardíaca (classe III/IV NYHA), doenças desmielinizantes, gravidez, aleitamento, história actual ou prévia de neoplasias e doentes que fizeram tratamento prévio com mais de 200 sessões de PUVA e/ou mais de 350 sessões de UVB.^{2,3,20}

8.2 INFLIXIMAB (REMICADE®)

O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico (região constante humana/região variável de ratinho) anti-TNF- α . Tem capacidade de se ligar com alta especificidade ao TNF- α solúvel e transmembranar, o que resulta na activação do complemento e consequente citólise mediada por anticorpos.^{2-4,6,9,13,14,27} O infliximab e o TNF- α são proteínas multivalentes: numa situação de excesso de antigénios, uma molécula de infliximab liga-se a dois TNF- α triméricos diferentes, enquanto que, no excesso de anticorpos, 3 moléculas de infliximab ligam-se a um TNF- α trimérico. Esta elevada afinidade para a formação de complexos imunes deve-se a uma forte ligação entre o fármaco e o seu alvo, pelo que dificilmente o infliximab e o TNF- α se dissociam.¹⁹

Está aprovado, desde 2006, para tratamento da psoríase crónica em placas moderada a grave.^{2-4,9,20} Também foi aprovado para tratamento da artrite reumatóide, da doença de Crohn, da colite ulcerosa, da espondilite anquilosante e da artrite psoriática moderada a grave.^{2,3,8,18} Ao contrário do etanercept e do adalimumab, a dosagem do infliximab é baseada no peso do doente. Num ensaio controlado e randomizado, com 1462 doentes com psoríase moderada a grave, Reich *et al* demonstrou que existe eficácia semelhante em doentes com pesos diferentes, com 78% dos obesos, 74% com excesso de peso e 78% normais a atingirem o PASI 75.^{2,30}

É administrado em infusão endovenosa de 2-3 horas, na dose de 5mg/kg às semanas 0, 2, 6 e, posteriormente, de 8 em 8 semanas, nos doentes com psoríase em placas moderada a grave ou com PsA.^{2,4,6,8,18,20} Apesar de alguns considerarem as infusões intravenosas como uma desvantagem, a verdade é que elas oferecem uma oportunidade ideal para avaliar e monitorizar o doente.¹⁴ O tratamento contínuo é recomendável, quando comparado com o tratamento intermitente, quer por possibilitar um melhor controlo da doença, quer para prevenir o desenvolvimento de anticorpos anti-infliximab.^{8,10,20} O metotrexato, em doses

baixas, pode ser usado concomitantemente em certas circunstâncias clínicas, como no caso da presença de artropatia, ou apenas para melhorar a eficácia da resposta do tratamento e reduzir a probabilidade de desenvolvimento de anticorpos.^{8,19,20}

O início de acção é rápido, com evidências de melhoria clínica significativa dentro das primeiras duas semanas de tratamento e com efeito máximo à semana 10, com 79% dos doentes a atingirem PASI 75. Esta resposta mantém-se ao longo do tempo com 74% e 53% a atingirem PASI 75 aos 6 e 12 meses, respectivamente.^{2,20} Observa-se uma melhoria de 91% do DLQI às 10 semanas de tratamento.^{8,31} Aspectos estruturais e funcionais, explicam os efeitos clínicos mais rápidos do infliximab, quando comparado com o etanercept.³ A concentração sérica máxima (Cmax) por infusão única é de 118 µg/mL e a semivida é de 8,5-9 dias, podendo, no entanto, dependendo da dose e duração do tratamento, ser detectado no soro até às 28 semanas.¹⁹ Apesar do seu perfil farmacocinético não ser o mais desejável (administração IV, semivida de eliminação longa, quantidade de dose administrada elevada), a sua elevada eficácia apresentada pode fazer-se sobressair no final.² As vias de eliminação para este agente (e também para os outros anticorpos monoclonais) ainda não foram totalmente identificadas e esclarecidas.¹⁹ Devido ao início de acção rápido e à elevada taxa de resposta ao tratamento, o infliximab está particularmente recomendado nos casos em que é necessário um controlo rápido da doença, como na psoríase eritrodérmica ou pustulosa generalizada.^{3,4}

Os efeitos secundários mais comuns são as infecções do tracto respiratório superior, cefaleias, aumento das enzimas hepáticas e infecções. Reacções agudas no local da injeção ocorrem em 3 a 22% dos doentes. As reacções de hipersensibilidade são pouco frequentes. A hepatotoxicidade, na forma de elevação das transaminases hepáticas, pode ocorrer, consistindo habitualmente em elevações transitórias e assintomáticas, apesar de haver relatos de casos raros de hepatite grave e insuficiência hepática aguda. Infecções graves incluem

pneumonia, bronquite, peritonite, septicemia, pielonefrite, celulite, infecção fúngica sistémica e herpes zoster. Dos efeitos secundários mais graves e menos frequentes fazem parte episódios de insuficiência cardíaca, reactivação de tuberculose latente, síndrome tipo lúpus, doenças desmielinizantes, citopenias, pancreatite e sépsis. Não é claro se existe um aumento do risco de neoplasias, mas surgiram casos pontuais de linfoma de células T hepatosplénico e linfoma de Hodgkin.^{2,3,7,8,13,20,29}

Parece observar-se uma diminuição da eficácia ao longo do tratamento, possivelmente pelo aparecimento de anticorpos neutralizantes anti-infliximab, que ocorrem em cerca de 19% dos casos. Contudo, algumas estratégias, como diminuir o período entre as infusões, ou adicionar metotrexato inicialmente ao tratamento, permitem, muitas vezes, ultrapassar este problema.^{2-4,20}

O infliximab está contra-indicado se existir hipersensibilidade a este agente, insuficiência cardíaca (NYHA classe III/IV), infecção crónica/recorrente, tuberculose activa ou latente, hepatite B, doenças desmielinizantes, gravidez e aleitamento. O tratamento deve ser interrompido na presença de icterícia e aumento das transaminases na ordem das 5 vezes o limite normal.^{2,3,20}

8.3 ADALIMUMAB (HUMIRA®)

O adalimumab é o primeiro anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano que se liga de forma selectiva e com grande afinidade ao TNF- α solúvel e transmembranar, pelo que também induz citólise mediada pelo complemento. Impede a interacção do TNF- α com os receptores TNFR1 (p55) e TNFR2 (p75) da superfície celular.^{2-4,8}

A aprovação para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, foi obtida em 2008. Também está aprovado para o tratamento de artrite psoriática moderada a grave, artrite reumatóide juvenil, artrite reumatóide, espondilite anquilosante e doença de Crohn.^{2,3,8,10}

Está indicado numa dose de indução de 80 mg na primeira toma (dia 1), 40 mg na segunda toma (dia 8) e posteriormente 40 mg a cada duas semanas, por via subcutânea, com reconsideração da continuação do tratamento nos doentes que não responderam adequadamente até à semana 16. A eficácia do tratamento está relacionada com a dose administrada, sendo que 69% dos doentes atingem um PASI 75 na semana 12 com 40 mg de adalimumab a cada duas semanas (dose aprovada) e 80% atingem PASI 75 com 40 mg semanalmente. Assim, poderá considerar-se um aumento da dose para 40 mg semanalmente, em certas circunstâncias clínicas. A posologia para os doentes com PsA é igualmente de 40mg a cada duas semanas.^{2,4,6,20}

Se necessário, o tratamento pode ser interrompido sem risco de efeito *rebound*, embora se possa verificar uma perda de eficácia após o tratamento ser iniciado. Assim, a administração contínua prefere-se em relação à intermitente. O uso de metotrexato pode ser útil em certos estados clínicos, por exemplo nos doentes com PsA ou para potenciar a eficácia da resposta.²⁰

A resposta clínica é obtida com rapidez, ocorrendo logo nas primeiras duas semanas, com resposta máxima entre as semanas 12 a 16.²⁰ A biodisponibilidade é de 64% e a semivida é de aproximadamente 2 semanas, mas pode variar entre 10 a 20 dias.¹⁹

Tal como o etanercept, o adalimumab é administrado com base num regime fixo de dose, que não é dependente do peso do doente. Um estudo de 2008 indica que a eficácia obtida é superior nos doentes de peso normal (79%), quando comparados com doentes obesos (58%).²

Os efeitos adversos mais comuns são as reacções no local de injeção (15%), infecções bacterianas ou virais, tonturas, cefaleias, vertigem, mal-estar gastrointestinal, dores músculo-esqueléticas, exantema e astenia. Efeitos secundários mais graves que podem surgir durante o tratamento são hipersensibilidade ao agente, doenças desmielinizantes, sintomas tipo lúpus, descompensação da insuficiência cardíaca e pancitopenia. O ensaio REVEAL encontrou um aumento da incidência de cancro cutâneo não melanoma. Também foram reportados casos de linfoma de Hogking.^{2,3,8,13,20}

O desenvolvimento de anticorpos anti-adalimumab ocorre em cerca de 8,4% dos doentes e está associado a um aumento da depuração do fármaco e à redução da eficácia do tratamento.²⁰

O adalimumab está contra-indicado se existir hipersensibilidade a este agente, infecções crónicas ou recorrentes, tuberculose activa ou latente, hepatite B, insuficiência cardíaca (classe III/IV NYHA), doenças desmielinizantes, gravidez e aleitamento.²

8.4 NOVOS INIBIDORES DO TNF- α

A investigação nesta área tem sido intensa, tendo sido recentemente estudados mais dois novos inibidores do TNF- α : golimumab e certolizumab.

8.4.1 GOLIMUMAB (SIMPONI®)

O golimumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humano, que se liga com elevada afinidade e especificidade ao TNF- α solúvel e transmembranar, bloqueando assim a interacção entre o TNF- α e os seus respectivos receptores.¹

Este agente foi aprovado em 2009 nos Estados Unidos e no Canadá, estando já aprovado na Europa. Está igualmente indicado para tratamento da artrite reumatóide moderada a grave em adultos em associação com metotrexato, PsA activa em adultos em monoterapia ou em associação com metotrexato e espondilite anquilosante activa em adultos. O seu uso também está a ser estudado na colite ulcerosa e na asma grave persistente.^{32,33}

A posologia recomendada para todas estas indicações é de 50 mg por via subcutânea mensalmente.^{32,33}

Para avaliação do seu perfil de eficácia e segurança, o golimumab foi estudado em, pelo menos, 13 ensaios clínicos, estando ainda alguns deles a decorrer.³² Neste artigo, apenas será mencionado o único ensaio de fase III relativo aos doentes com PsA, o GO-REVEAL, um estudo multicêntrico, randomizado, duplamente cego e controlado com placebo, que foi efectuado em 405 doentes com PsA activa (> 6 meses), para avaliar a eficácia e segurança do golimumab. Terapêutica concomitante com metotrexato, AINE e corticosteróides foi autorizada em dosagens pré-definidas. O golimumab (50mg ou 100mg) ou placebo foram administrados na semana 0, e posteriormente em intervalos de 4 semanas. Na semana 14, cerca de 40% e 58% dos doentes que receberam 50mg e 100mg, respectivamente, atingiram um PASI 75. As taxas de resposta aumentaram até às 24 semanas, com valores de 56% e

66%, respectivamente. Este agente melhorou significativamente os sinais e sintomas da PsA comparativamente ao placebo, atingindo, na semana 14, valores de resposta ACR20 de 51% (50mg) e 45% (100mg) face a 9% do grupo placebo. Na semana 24, estes valores subiram para 52%, 61% e 12%, respectivamente. Até à semana 14, o golimumab foi bem tolerado e proporcionou uma melhoria da qualidade de vida pela *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). No entanto, até à semana 104, cerca de 8,6% dos doentes tratados com golimumab desenvolveram efeitos adversos graves: sépsis, colecistite, abscessos e oito neoplasias (quatro carcinomas basocelulares, dois carcinomas do pulmão, um carcinoma do cólon e um carcinoma da próstata). Os efeitos adversos mais comuns foram as infecções do tracto respiratório superior. Reacções no local de injeção ocorreram em 8,9% dos doentes e anticorpos anti-golimumab desenvolveram-se em 4,6% dos casos. O fim do ensaio está previsto para 2012.^{1,34}

Tratando-se de um agente da família dos anti-TNF- α , deve-se ter em consideração a avaliação pré-tratamento e as contra-indicações já mencionadas para outros fármacos do mesmo grupo terapêutico.

8.4.2 CERTOLIZUMAB PEGOL (CIMZIA®):

É um fragmento peguilado de um anticorpo monoclonal anti-TNF- α humanizado. Ao contrário do etanercept, infliximab e adalimumab, o certolizumab não contém a região Fc, por isso não fixa o complemento nem promove citotoxicidade in vitro.^{1,11}

Foi aprovado nos Estados Unidos da América para tratamento de doentes adultos com doença de Crohn moderada a grave, que não responderam aos fármacos convencionais. Actualmente também está a ser estudado em doentes com AR e psoríase em placas moderada a grave.^{1,11}

Até à data, não existem dados sobre a farmacocinética do certolizumab nos doentes com psoríase. Num ensaio de fase II, três grupos de doentes receberam, respectivamente 200 mg, 400 mg de certolizumab e placebo a cada duas semanas, durante 12 semanas. Na semana 12, o PASI 75 foi atingido em 74,6%, 82,8% e 6,8%, respectivamente em cada grupo.¹

Os efeitos adversos mais comuns foram: cefaleia, nasofaringite e prurido e a sua frequência foi semelhante nos três grupos. Conclui-se que os resultados obtidos neste estudo são semelhantes aos observados com o infliximab e adalimumab (também inibidores do TNF- α).¹

Estudos de fase III ou envolvendo doentes com PsA ainda não foram efectuados.¹

9. INIBIDORES DAS CÉLULAS T

Os agentes moduladores de células T actuam a nível dos linfócitos T, interferindo na sua interacção com as células apresentadoras de antígenos e inibindo a sua activação, diferenciação ou, ainda, a sua migração para a pele.⁴

9.1 EFALIZUMAB (RAPTIVA®)

É um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à porção CD11a, subunidade α , do LFA-1, uma molécula de superfície dos linfócitos T. Este agente impede, desse modo, a ligação do LFA-1 com a molécula de adesão intercelular (ICAM-1), bloqueando a cascata inflamatória da psoríase em três pontos críticos: activação dos linfócitos T, adesão dos linfócitos T às células endoteliais e migração destes para as zonas de inflamação, nomeadamente para as placas de psoríase.^{2,4,6,8,20}

Foi aprovado pela FDA em 2003 para o tratamento da psoríase crónica em placas, moderada a grave no adulto (≥ 18 anos) e,^{2,3,6,8,10} em 2004, foi igualmente aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) para utilização em adultos que não tiveram, resposta satisfatória ou eram intolerantes a outras terapêuticas sistémicas.² O seu uso estava particularmente recomendado em doentes com contra-indicação para agentes anti-TNF- α , sobretudo naqueles com elevado risco de tuberculose latente ou doenças desmielinizantes. Não era, no entanto, eficaz no tratamento da artrite psoriática, podendo até despoletar o seu aparecimento ou recorrência numa pequena percentagem de doentes.^{2-4,10}

A posologia baseava-se numa primeira dose de 0,7 mg/kg por via subcutânea e posteriormente a dose era aumentada para 1mg/kg semanalmente. Os resultados de vários ensaios de fase III, demonstraram que a percentagem de doentes que atingiu o PASI 75 foi de, 27-39% e 44%, respectivamente às 12 e às 24 semanas.^{2,8,19} No entanto, quer na Europa, quer nos Estados Unidos, a sua comercialização foi suspensa em 2009,^{4,6,16} devido à confirmação

de três casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML),¹⁶ uma doença desmielinizante do sistema nervoso central associada à reactivação do vírus John Cunningham (JCV) nos indivíduos imunocomprometidos. Pode levar à morte ou a incapacidades graves e não existem intervenções médicas conhecidas que possam prevenir ou tratar esta doença. Estes casos notificados ocorreram em doentes tratados com efalizumab em monoterapia durante mais de 3 anos, estando portanto associada a um uso prolongado deste agente.^{6,20,27}

9.2 ALEFACEPT (AMEVIVE®)

O alefacept é uma proteína de fusão humana, que combina a região Fc da IgG1 com o LFA-3. Este agente liga-se ao CD2 extracelular dos linfócitos T, impedindo assim a activação e proliferação destes. Ocorre também uma ligação aos receptores das células NK, induzindo a apoptose das células T de memória (CD45RO⁺).^{1-3,6-9,14,27,35} (Figura 4) Este mecanismo de acção único permite inibir selectivamente apenas uma determinada população de células, o que possibilita ao sistema imunitário continuar a responder a processos inflamatórios, vacinas e outros estímulos antigénicos.³

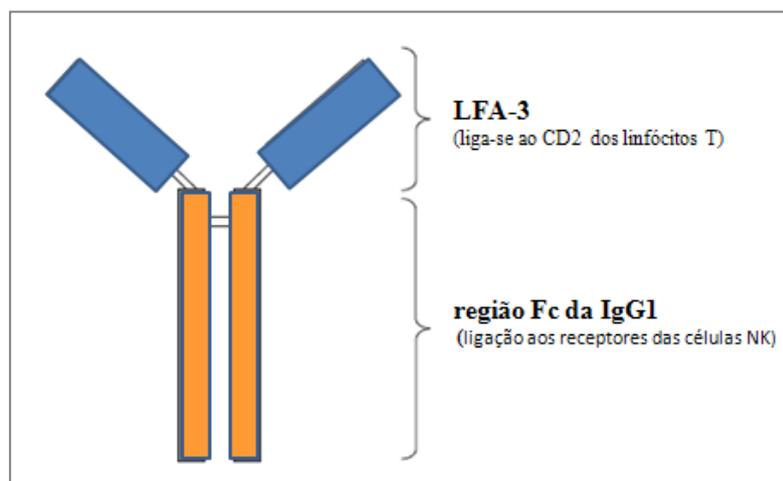


Figura 4. Estrutura molecular do alefacept. [Adaptado de Chararani J. (2010)]³⁵

Foi o primeiro biológico a receber aprovação pela FDA nos Estados Unidos em 2003, tendo sido igualmente aprovado no Canadá em 2006, para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave em adultos. Devido a questões de segurança, a EMEA não autorizou a comercialização deste agente na Europa.^{2,3,6,8-10,13,27} O seu uso não está aprovado para a artrite psoriática, embora a sua associação com metotrexato pareça ser vantajosa.^{2,10} Sendo necessários dados adicionais que validem esta associação, refira-se que, num ensaio que associou alefacept e metotrexato em doentes com PsA, verificou-se que 54% dos doentes medicados com este biológico atingiram ARC20 às 24 semanas, contra os 23% do grupo placebo.^{13,27}

A posologia recomendada é de 15 mg por via intramuscular semanais durante 12 semanas. Sabe-se que o mecanismo de acção do alefacept é responsável por uma redução dependente da dose do número total de linfócitos T circulantes. A contagem dos linfócitos CD4⁺ regressa à normalidade na maioria dos doentes, 12 semanas após a administração. Recomenda-se a contagem de CD4⁺ antes e durante o tratamento, com uma periodicidade de duas semanas. Se a contagem estiver abaixo de 250 células/ μ L, deve-se suspender a próxima administração e a monitorização passa a ser feita semanalmente. No entanto, se estes valores baixos (< 250 células/ μ L) se prolongarem durante um mês, então o tratamento deve ser interrompido.^{2,3,10,18}

Num ensaio clínico de fase III, na semana 14, duas semanas após a última dose de alefacept, 21% dos doentes atingiram um PASI 75.^{6,8} O efeito máximo da resposta, num tratamento típico de 12 semanas com alefacept ocorre geralmente entre 6 a 8 semanas após a última injeção.^{8,27} Verifica-se uma remissão a longo prazo com este agente, pois os doentes que obtiveram PASI 75 durante o tratamento, conseguiram manter pelo menos um PASI 50 durante cerca de 10 meses.^{7,8,10,27}

Segundo uma avaliação do DLQI, os doentes que atingiram, pelo menos, um PASI 50 demonstraram uma melhoria significativa da qualidade de vida.^{6,8}

A acção selectiva deste agente, atribui-lhe um dos melhores perfis de segurança dentro da família dos biológicos.⁹ Uma análise de resultados, com base em 13 diferentes estudos clínicos, envolvendo um total de 1869 participantes durante 5 anos, demonstrou um perfil elevado de segurança e tolerabilidade do alefacept num tratamento a longo prazo.^{3,6} Os efeitos secundários mais comuns são: calafrios, cefaleias, nasofaringite, síndrome gripal, infecção do tracto respiratório superior e reacções no local da injeção (prurido e dor). A proporção destes efeitos adversos não aumentou com os tratamentos sequenciais.^{2,3,6,14,29} Dos efeitos mais graves (raros), podem fazer parte: linfocitopenia, hepatotoxicidade, complicações cardiovasculares, reacções de hipersensibilidade, aumento do risco de neoplasias e de infecções oportunistas graves.¹³ Anticorpos anti-alefacept surgem em menos de 2,5% dos doentes tratados.³

Está contra-indicado nos casos de hipersensibilidade ao fármaco, seropositividade para o VIH, contagem de linfócitos T abaixo do valor normal, história de neoplasia, infecções activas e em doentes em tratamento com fototerapia ou com fármacos immunosuppressores.^{3,6,13,27}

É considerado um agente da categoria B, pelo que deve ser evitado durante a gravidez.³

10. ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-IL-12/23

Recentemente, foi desenvolvida uma nova classe de biológicos para o tratamento da psoríase. São anticorpos que actuam ao nível das citocinas IL-12 e IL-23, comprovadamente envolvidas na patogénese da psoríase. A IL-12 é um heterodímero composto pelas subunidades p40 e p35. É secretada pelas células apresentadoras de antígeno e é responsável pela diferenciação das células T naíves em células T helper tipo 1 (Th1). A IL-23, secretada pelas células Th1, é um membro da família IL-12, composto pelas subunidades p19 e p40 e está envolvida na diferenciação das células T naíves em células Th17.^{6,10,11,13,20}

A proteína p40, subunidade em comum das IL-12 e IL-23 humanas, está sobre-expressa nas lesões cutâneas psoriáticas. Os anticorpos anti-IL-12 e IL-23 ligam-se especificamente à subunidade p40, bloqueando assim a ligação das IL-12 e IL-23 aos seus respectivos receptores de superfície (IL12Rβ1), neutralizando a sua bioactividade.^{6,10} (Figura 5)

A associação dos anticorpos anti-IL-12/23 com outros biológicos ou agentes convencionais, pode tornar-se vantajosa devido ao potencial sinérgico da actuação em diferentes etapas do mecanismo patogénico da psoríase.³⁶

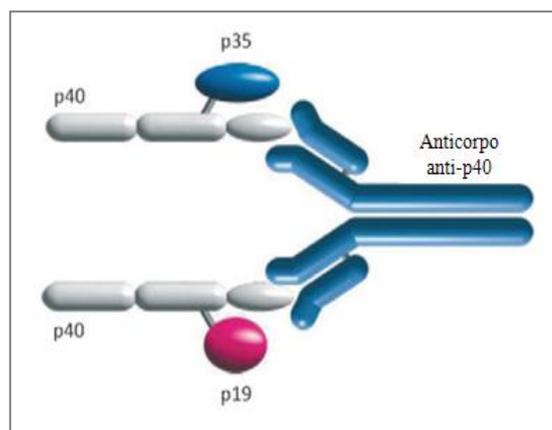


Figura 5. Anticorpos anti-IL-12 e IL-23, ligando-se especificamente à subunidade p40.

[Adaptado de Prinz JC, 2010]¹²

10.1 USTEKINUMAB (STELARA®)

O ustekinumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga com elevada afinidade e especificidade à subunidade proteica p40, comum às IL-12 e IL-23, actuando simultaneamente nas linhagens Th1 e Th17.^{1,2,4,9,20,37}

Recebeu aprovação em 2009, na Europa e nos Estados Unidos, para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave.^{6,13} Apesar de não ter ainda aprovação para essa indicação, revelou-se também eficaz no tratamento da artrite psoriática.^{2,11}

A dosagem recomendada é de 45 mg (ou 90 mg, em doentes com peso superior a 100 kg) por via subcutânea, a realizar nas semanas 0, 4 e, posteriormente, de 12 em 12 semanas, considerando a interrupção do tratamento nos doentes sem apresentação de resposta até à semana 28.^{2,20}

Caracteriza-se por um tempo de absorção e eliminação lento, com uma semivida média de aproximadamente 20 dias. A resposta clínica é evidente nas primeiras duas semanas de tratamento e a resposta máxima é atingida entre as semanas 20 e 24.^{1,20} A manutenção da resposta é conseguida com um tratamento contínuo até cerca de um ano e meio. Com a interrupção do tratamento, o tempo médio de recorrência (perda do PASI 75) é de 15 semanas, sem risco de efeito *rebound*. Os factores preditivos para uma resposta menos eficaz são: uso de dosagem mais baixa, elevado peso corporal, falha da resposta a tratamento anterior com outro biológico, psoríase de longa evolução e presença de artrite psoriática.²⁰

Os ensaios clínicos têm sido promissores. Estão disponíveis na literatura dados relativos a sete ensaios clínicos de ustekinumab na psoríase em placas moderada a grave: dois ensaios de fase I, dois de fase II e três de fase III. Os ensaios de fase I basearam-se na avaliação da farmacocinética, resposta clínica e segurança obtidas com diferentes dosagens de ustekinumab SC e IV. Concluiu-se que a eficácia da resposta depende da dose administrada. Os dois ensaios de fase II estudaram a eficácia e segurança do ustekinumab contra placebo,

concluindo que o uso do primeiro se torna muito mais vantajoso no tratamento da psoríase e PsA. Dois ensaios de fase III estudaram a eficácia e segurança do ustekinumab contra placebo (Phoenix 1 e Phoenix 2), e um outro comparou a eficácia e segurança de ustekinumab *versus* etanercept (ACCEPT).³ (Figura 6)

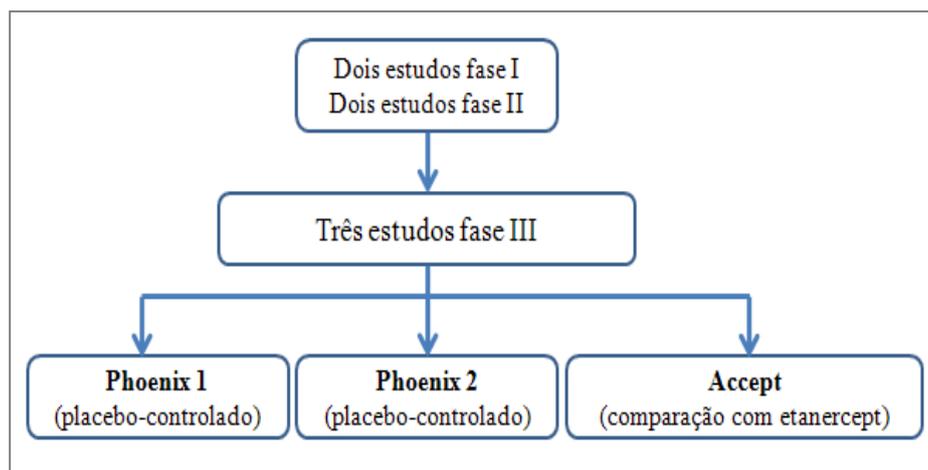


Figura 6. Estudos realizados com o agente ustekinumab. [Adaptado de Van de Kerkhof PC (2010); Weger W (2010)]^{1,39}

Quer o Phoenix 1, quer o Phoenix 2, ensaios randomizados duplamente cegos, mostraram uma eficácia significativamente maior do ustekinumab quando comparado com placebo, quer em termos de redução de PASI, quer em melhoria da qualidade de vida. Relativamente ao Phoenix 2, por exemplo, a percentagem de doentes que atingiu PASI 75, na semana 12, foi de 66,7%, 75,7% e 3,7%, respectivamente nos braços terapêuticos com ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg e placebo. Estes ensaios também concluíram que o tratamento contínuo é mais vantajoso do que o tratamento intermitente.^{1,37,39,40} O ensaio ACCEPT, que envolveu 903 doentes com psoríase em placas moderada a grave, concluiu que, a curto prazo, o ustekinumab é mais eficaz do que o etanercept. À semana 12, a percentagem de doentes que

atingiu o PASI 75 com 90 mg e 45 mg de ustekinumab, foi, respectivamente, 74% e 68%. Com etanercept (50 mg bissemanalmente) o valor atingido foi de 57%.^{1,17,38,40,41}

Os estudos efectuados demonstraram que o ustekinumab é eficaz, seguro e bem tolerado.³⁷ Os efeitos adversos mais comuns são as infecções do tracto respiratório superior, artralguas, tosse e cefaleias. As reacções no local da injeção são raras, provavelmente devido à baixa frequência da administração. A incidência de infecções graves é de 0,4-0,8%. Não foram identificados casos de tuberculose, doenças desmielinizantes ou de linfoma. Porém, devido ao seu modo de acção, há um aumento teórico do risco de reactivação da tuberculose latente.²⁰ O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes ocorre em cerca de 5% dos casos e está associado a uma diminuição da resposta ao tratamento.^{20,40}

O seu uso está contra-indicado em doentes com história de neoplasias e com doenças cardiovasculares graves.¹³

10.2 BRIAKINUMAB (ABT-874):

É um anticorpo monoclonal totalmente humano com alta afinidade para a subunidade p40 comum às IL-12 e IL-23, encontrando-se actualmente sob investigação clínica para o tratamento da psoríase, da artrite psoriática, da artrite reumatóide, da doença inflamatória intestinal e da esclerose múltipla.^{1,2,6,10,36}

Este agente está a ser estudado em modelos animais e os resultados *in vivo* em humanos demonstraram a sua eficácia.^{2,36}

Realizaram-se dois estudos de fase I com base em voluntários saudáveis, que avaliaram a farmacocinética, segurança e tolerabilidade do briakinumab. Um estudo duplamente cego randomizado e controlado avaliou quatro doses diferentes de briakinumab, com administração subcutânea e intramuscular em 64 indivíduos do sexo masculino. A biodisponibilidade da administração subcutânea e intramuscular foi de, respectivamente, 42% e 63%. Um estudo

duplamente cego, controlado, de fase II, foi realizado para encontrar a dosagem óptima e avaliar a eficácia e segurança do briakinumab em doentes com psoríase em placas moderada a grave. Os 180 doentes foram divididos em grupos de 30. Cada grupo recebia, respectivamente, os seguintes esquemas posológicos de briakinumab: 200 mg apenas na semana 0; 100 mg a cada duas semanas, durante 12 semanas; 200 mg semanalmente, durante 4 semanas; 200 mg a cada duas semanas, durante 12 semanas e 200 mg semanalmente durante 12 semanas. O último grupo era mantido com placebo. A percentagem de doentes que atingiu o PASI 75 foi significativamente mais alta nos grupos tratados com briakinumab: 63%, 93%, 90%, 93%, e 90%, respectivamente, contra 3% no grupo placebo. A melhoria clínica nos grupos tratados com briakinumab foi obtida rapidamente e podia ser verificada já durante a primeira semana de tratamento.^{1,6,36}

Relativamente ao perfil de segurança, no estudo de fase II anteriormente mencionado, concluiu-se que os grupos tratados com briakinumab desenvolveram efeitos adversos com mais frequência (36%) do que o grupo placebo (10%). O efeito adverso mais comum foi a ocorrência de reacções ano local da injeção (16,7%). A nasofaringite (12%) e as infecções do tracto respiratório superior (10%) foram os casos infecciosos mais frequentes. Ocorreu um caso de cancro cutâneo não melanoma em um dos grupos tratados com briakinumab. Não surgiram casos de infecções oportunistas, nem complicações cardiovasculares ou hematológicas.^{1,11,36}

Actualmente, estão a decorrer diversos ensaios para obter mais dados sobre a eficácia e segurança deste agente biológico.²

11. RECOMENDAÇÕES PARA A DECISÃO TERAPÊUTICA

Devido à eficácia comprovada dos inibidores do TNF- α na psoríase, a existência de vários resultados sobre o perfil de segurança e a elevada proporção de doentes com artrite psoriática associada, conclui-se que estes fármacos devem ser considerados como opção de primeira linha nos doentes que preencham os critérios para realizar tratamento com agentes biológicos. Múltiplos factores vão determinar qual dos inibidores TNF- α é o mais indicado, por isso é fundamental fazer uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios que o agente oferece a cada doente individualmente.²⁰

Perante determinadas circunstâncias clínicas, são feitas as seguintes recomendações:²⁰

(I) Nos doentes com psoríase em placas crónica e estável, o etanercept ou o adalimumab podem ser considerados opções de primeira linha, com base numa relação risco-benefício favorável e comodidade de administração;

(II) Para os doentes que necessitam de um controlo rápido da doença, o adalimumab ou o infliximab são os mais indicados, devido ao seu início de acção rápido e à elevada probabilidade de atingir o PASI 75 em três meses;

(III) Para os doentes com psoríase pustulosa generalizada e instável, existem evidências limitadas que indicam a eficácia do uso do infliximab, sendo, por isso, considerado como opção de primeira linha;

(IV) Nos doentes que não obtêm resposta favorável ao tratamento com um determinado inibidor do TNF- α , deve ser considerado posteriormente o uso de outro antagonista do TNF- α ;

(V) Devido ao facto dos ensaios a longo prazo com ustekinumab serem ainda limitados e do número de doentes expostos a este agente ainda ser escasso, o ustekinumab deve ser apenas administrado nos casos em que os inibidores do TNF- α não podem ser usados ou não se revelaram eficazes.

A monoterapia é mais indicada para os casos em que o doente possui apenas afecção cutânea (psoríase em placas), mas uma associação entre os inibidores do TNF- α e o metotrexato é preferível em situações de artrite psoriática.¹⁰ Verifica-se que os doentes com terapêutica imunossupressora concomitante, tal como o metotrexato, desenvolvem com menos frequência anticorpos do que os doentes em monoterapia.¹⁹

12. RECOMENDAÇÕES PARA A TRANSIÇÃO DA TERAPÊUTICA

Pode haver necessidade de transitar de um tratamento sistémico convencional para um agente biológico, ou vice-versa ou de um agente biológico para outro (da mesma ou de outra classe).

Idealmente, deveria de haver um período de intervalo entre um agente e o outro, para que as avaliações pré-tratamento possam ocorrer normalmente (por exemplo, avaliar a gravidade da psoríase ou fazer intradermo-reacção à tuberculina). No entanto, por norma, este período não é respeitado, devido á preocupação com a possibilidade de agravamento ou de recidiva da doença.²⁰

Em todos os ensaios controlados e randomizados, é exigida a interrupção do tratamento sistémico convencional durante pelo menos 4 semanas e a terapêutica biológica (ustekinumab) durante 3 meses antes do início de um novo tratamento biológico. Nos casos em que este período de intervalo não é viável, deve-se ter em atenção que o perfil de segurança dos inibidores do TNF- α indicam um risco adicional de infecções quando usados concomitantemente com agentes imunossupressores. Assim, a associação com o metotrexato, se necessária, deve ser mantida numa dose mínima. Quando a suspensão do tratamento sistémico convencional está associada ao agravamento da doença, o uso concomitante de terapêutica sistémica deve ser racionalizado durante o período de transição e dada por terminada assim que se revele a eficácia da terapia biológica.²⁰

Ao trocar um agente biológico por outro, deve-se evitar a sobreposição, respeitando por isso um intervalo que corresponde, no mínimo, a 4 semividas do agente.²⁰

13. INDICAÇÕES PARA A SUSPENSÃO DO TRATAMENTO

O tratamento deve ser suspenso se os doentes não obtêm resposta adequada, se surge um efeito adverso grave, se surge uma neoplasia (excepto cancro cutâneo não melanoma), se ocorrem infecções graves, no decurso de uma gravidez e, conforme acima referenciado, quando há necessidade de realizar procedimentos cirúrgicos maiores.^{4,20}

14. CONCLUSÃO

Actualmente existe uma grande variedade de opções para o tratamento da psoríase e, com o avançar do conhecimento sobre a sua patogénese, estas vão-se tornando cada vez mais específicas. No entanto, sendo esta uma doença com carácter crónico, a necessidade de um tratamento eficaz e seguro a longo prazo é fundamental. Os agentes sistémicos demonstraram serem eficazes a longo prazo, mas o risco de toxicidade impede o seu uso continuado. Ainda assim, continuam a desempenhar um papel importante no campo da terapêutica da psoríase, não só pelo facto da sua via de administração oral ser mais cómoda, mas também pelos custos do tratamento serem consideravelmente mais baixos, mantendo-se estes como opção viável para a maioria dos doentes.

Os agentes biológicos trouxeram um avanço significativo e positivo no tratamento da psoríase devido à sua eficácia, conseguindo muitas vezes a remissão da doença e uma melhoria significativa da qualidade de vida dos doentes. Todavia, apesar da eficácia a curto prazo, a dúvida relativamente à eficácia a longo prazo permanece. A ocorrência de efeitos adversos graves (principalmente com os inibidores do TNF- α) e o aparecimento destes apenas durante uma exposição mais prolongada ao agente (como foi o caso do desenvolvimento de PML em doentes tratados a longo prazo com efalizumab), demonstrou a importância da necessidade de dar continuidade aos ensaios clínicos com estes agentes e a estabelecer medidas rigorosas de farmacovigilância a longo prazo.

Embora o advento da terapêutica biológica tenha constituído um importante avanço no tratamento da psoríase, o seu lugar exacto na hierarquia das terapêuticas sistémicas só será conhecido após realização de mais ensaios controlados, comparando os agentes entre si e com outros tratamentos convencionais. Analisando todos os ensaios clínicos realizados até à actualidade em doentes com psoríase, verifica-se que relativamente poucos efectuaram uma comparação directa da eficácia e segurança entre os agentes biológicos e os vários fármacos

sistémicos usados no tratamento da psoríase. De entre estes estudos, foram feitas apenas comparações entre agentes convencionais (metotrexato e ciclosporina), ou entre um agente convencional e um agente biológico (metotrexato e adalimumab). Só existe, até ao momento, um único ensaio (estudo ACCEPT) que compara directamente dois agentes biológicos (ustekinumab e etanercept), concluindo que agentes biológicos diferentes têm um perfil de eficácia e segurança diferentes.

Uma vez que a investigação nesta área tem sido muito intensa, será de esperar que no futuro surjam novos agentes biológicos com mecanismos de acção previsivelmente mais específicos e com perfis de segurança cada vez mais favoráveis, de modo a perseguir a abordagem terapêutica ideal para a psoríase.

15. BIBLIOGRAFIA

1. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol.* 2010; 160(4): 810-20.
2. Bahner JD, Cao LY, Korman NL. Biologics in the management of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2009; 2: 111-28.
3. Tzu J, Kerdel F. From convencional to cutting edge: the new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatol Ther .* 2008; 21(2): 131-41.
4. Torres T, Velho GC, Sanches M, Selores M. Psoríase na era dos Biológicos. *Acta Med Port.* 2010; 23(3): 493-98.
5. Van de Kerkhof PC. Psoriasis. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini RP, editors. *Dermatology.* Edinburg: Mosby; 2003. p. 125-49.
6. Menter A. The status of biologic therapies in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Cutis.* 2009; 84(4): 14-24.
7. Phung OJ, Coleman CI, Kugelman L, White CM. The impact of biologic agents to treat plaque psoriasis. *Conn Med.* 2009; 73(2): 79-83.
8. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(5): 826-50.
9. Alwawi EA, Krulig E, Gordon KB. Long-term efficacy of biologics in the treatment of psoriasis: what do we really know?. *Dermatol Ther.* 2009; 22(5): 431-40.
10. Gottlieb AB, Kardos M, Yee M. Current biologic treatments for psoriasis. *Dermatol Nurs.* 2009; 21(5): 259-68.
11. Rozenblit M, Lebwohl M. New biologics for psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther.* 2009; 22(1): 40-55.

12. Prinz JC. From bench to bedside – translational research in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24(6): 1-4.
13. Korkina L, Trakhtman P, De Luca C, Leoni L, Raskovic D, Pastore S. Efficacy and safety of biologicals against immune-mediated diseases: do benefits outweigh risks?. *Drugs Today.* 2010; 46(2): 119-36.
14. Papp KA. Monitoring biologicals for the treatment of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2008; 26(5): 515-21.
15. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Boada A. A new era in the management of psoriasis? The biologicals: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010; 28(1): 81-7.
16. Kanwar AJ, Yadav S, Droga S. Psoriasis: What is new in nonbiologic systemic therapy in the era of biologicals?. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010; 76: 622-33.
17. Griffiths CE. Comparing biological therapies in psoriasis: implications for clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24(6): 10-14.
18. Emer JJ, Frankel A, Zeichner JA. A practical approach to monitoring patients on biological agents for the treatment of psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010; 3(8): 20-6.
19. Mössner R, Schön MP, Reich K. Tumor necrosis factor antagonists in the therapy of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2008; 26(5): 486-502.
20. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA et al. British association of dermatologists guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatology.* 2009; 161: 987-1019.
21. Poulin Y, Langley RG, Teixeira HD, Martel MJ, Cheung S. Biologicals in the treatment of psoriasis: clinical and economic overview. *J Cutan Med Surg.* 2009; 13(2): 49-57.
22. Dharamsi JW, Bhosle M, Balkrishnan R, Yentzer BA, Feldman SR. Using ‘number needed to treat’ to help conceptualize the magnitude of benefit and risk of tumour

- necrosis factor-alpha inhibitors for patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009; 161 (3): 605-16.
23. Katugampola RP, Lewis VJ, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2007; 156(5): 945-50.
24. Punzi L, Podswiadek M, Sfriso P, Oliviero F, Fiocco U, Todesco S. Pathogenetic and clinical rationale for TNF-blocking therapy in psoriatic arthrititis. *Autoimmun Rev.* 2007; 6(8): 524-528.
25. Leeb BF, Böttcher E, Brezinschek HP, Czerwenka C, Herold M, Hitzelhammer H et al. The use of tumour necrosis factor alpha-blockers in daily routine. An Austrian consensus project. *Clin Rheumatol.* 2010; 29(2): 167-74.
26. Prinz JC. Biologics: Neue Medikamente, neue Nebenwirkungen. *Hautartz.* 2010; 61(8): 668-75.
27. Kunz M. Current treatment of psoriasis with biologics. *Curr Drug Discov Technol.* 2009; 6(4): 231-40.
28. Hoy SM, Scott LJ. Etanercept: a review of its use in the management of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Drugs.* 2007; 67(17): 2609-33.
29. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. 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.* 2008; 159(2): 274-85.
30. Clark L, Lebwohl M. The effect of weight on the efficacy of biologic therapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(3): 443-6.

31. Reich K, Griffiths CE. The relationship between quality of life and skin clearance in moderate-to-severe psoriasis: lessons learnt from clinical trials with infliximab. *Arch Dermatol Res.* 2008; 300(10): 554-61.
32. Mazumbar S, Greenwald D. Golimumab. *MAbs.* 2009; 1(5): 422-31.
33. Sears E, Brooks S. New drugs approved in 2009. *Proc Bayl Univ Med Cent.* 2010; 23(2): 175-83.
34. Kay J, Rahman M. Golimumab: A novel human anti-TNF- α monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. *Core Evid.* 2010; 4: 159-70.
35. Chaarani J, Mark Lebwohl. Alefacept: where it stands today. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010; 6(3): 355-61.
36. Lima XT, Abuabara K, Kimball AB, Lima HC. Briakinumab. *Expert Opin Biol Ther.* 2009; 9(8): 1107-13.
37. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008; 371: 1665-74.
38. Griffiths CE, Strober BE, Van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010; 362: 118-28.
39. Van de Kerkhof PC. Novel biologic therapies in development targeting IL-12/IL-23. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24(6): 5-9.
40. Scanlon JV, Exter BP, Steinberg M, Jarvis CI. Ustekinumab: treatment of adult moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Ann Pharmacother.* 2009; 43(9): 1456-65.

41. Warren RB, Brown BC, Grindlay DJ, Griffiths CE. What´s new in psoriasis? Analysis of the clinical significance of new guidelines and systematic reviews on psoriasis published in 2008 and 2009. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35(7): 688-91.