



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA**  
**CURSO DE MEDICINA**  
**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**MARIA CLARA BARROS VILARINHO**

**EFEITOS ADVERSOS NA UTILIZAÇÃO DA TERAPIA BIOLÓGICA DURANTE  
TRATAMENTO DE PSORÍASE: REVISÃO INTEGRATIVA.**

**Parnaíba**

**2024**

**MARIA CLARA BARROS VILARINHO**

**EFEITOS ADVERSOS NA UTILIZAÇÃO DA TERAPIA BIOLÓGICA DURANTE  
TRATAMENTO DE PSORÍASE: REVISÃO INTEGRATIVA.**

Trabalho de Conclusão de Curso II  
apresentado como requisito para  
aprovação do Módulo de TCC II do  
Curso de Bacharelado em Medicina  
da Universidade Federal do Delta do  
Parnaíba,

Orientadora: Prof. Dra. Karina  
Rodrigues dos Santos

**Parnaíba**

**2024**

## RESUMO

A dermatose psoríase é uma doença sistêmica, autoimune, crônica e inflamatória, com diferentes apresentações clínicas e está intrinsecamente relacionada a um grande impacto psicológico e físico no paciente. No panorama de medicamentos utilizados para tratamento do quadro moderado a grave, e refratários, tem-se a classe dos imunobiológicos. Como a terapêutica com esse medicamento é recente, há ainda lacunas na literatura médica a serem preenchidas sobre os efeitos adversos no seu uso. O objetivo deste estudo é identificar os efeitos adversos no uso da terapia biológica no tratamento da psoríase. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, na qual foram selecionados, após concordância com os critérios de inclusão e exclusão, 08 dos 28 artigos obtidos. Resultados identificaram as principais reações adversas envolvidas no tratamento imunobiológico da psoríase, dentre elas risco aumentado de infecções, reações locais, e efeito paradoxal . Concluiu-se que estes medicamentos devem ser usados com cautela em consequência dos variados efeitos adversos identificados.

**Palavras-chave:** Psoríase. Imunobiológicos. Efeitos adversos.

## **ABSTRACT**

Psoriasis is a systemic, autoimmune, chronic and inflammatory disease, with different clinical presentations and is intrinsically related to a great psychological and physical impact on the patient. In the panorama of medications used to treat moderate to severe and refractory conditions, there is the class of immunobiologicals. As therapy with this medication is recent, there are still gaps in the medical literature to be filled regarding the adverse effects of its use. The objective of this study is to identify the adverse effects of using biological therapy in the treatment of psoriasis. An integrative review of the literature was carried out, in which, after agreeing with the inclusion and exclusion criteria, 08 of the 28 articles obtained were selected. Results identified the main adverse reactions involved in the immunobiological treatment of psoriasis, including increased risk of infections, local reactions, and paradoxical effects. It was concluded that these medications should be used with caution due to the varied adverse effects identified.

**Keywords:** Psoriasis. Immunobiologicals. Adverse effects.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Epidemiologia e fisiopatologia.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Manifestações Clínicas e semiologia.....</b>	<b>6</b>
<b>1.3 Comorbidades.....</b>	<b>6</b>
<b>1.4 Diagnóstico e Tratamento.....</b>	<b>7</b>
<b>2. METODOLOGIA.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 Estratégia de pesquisa.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2 Critérios de inclusão.....</b>	<b>13</b>
<b>2.3 Critérios de exclusão.....</b>	<b>13</b>
<b>2.4 Literatura cinza.....</b>	<b>13</b>
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>4. DISCUSSÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>4.1 Imunobiológicos Inibidores de Fator de Necrose Tumoral (TNF):     (Infliximabe, Etanercepte, Adalimumabe e Certolizumabe pegol).....</b>	<b>17</b>
<b>4.2 Imunobiológicos Inibidores da Interleucina - 17: (secuquinumabe e     ixequizumabe).....</b>	<b>20</b>
<b>4.3 Inibidores IL-23/ IL-12 p40 , Inibidores IL-23/IL-12 p40 (ustequinumabe) e     Inibidores IL-23 p19 (guselcumabe e risanquizumabe).....</b>	<b>21</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>21</b>
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>22</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Epidemiologia e fisiopatologia

A psoríase é uma dermatose crônica, não contagiosa, autoimune, imunoinflamatória, cíclica e cutaneoarticular, caracterizada por hiperplasia epidérmica, ciclo evolutivo acelerado dos queratinócitos e ativação imunológica exacerbada, apresentando diversas expressões clínicas.

Em relação a sua etiopatogenia, tem origem hereditária e multifatorial, no Brasil, dados recentes da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) estimam a prevalência dessa patologia em 1,31% (Consenso brasileiro de psoríase, 2020).

Acredita-se que sua fisiopatologia está relacionada à liberação de substâncias inflamatórias pelas células responsáveis pela defesa do nosso organismo, os linfócitos T. O tipo de resposta imunológica predominante nessa patologia é do tipo Th1, sendo assim, a derme e a membrana sinovial contém linfócitos T CD4 ativados que vão secretar interferon gama (IFN- $\gamma$ ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), fator transformador de crescimento alfa (TGF- $\alpha$ ) e interleucina-8 (IL-8), que vão promover a angiogênese e estimular a proliferação de queratinócitos e sinoviócitos, pode também gerar depósitos de imunoglobulinas e frações do complemento na epiderme afetada e a presença de anticorpos contra a camada córnea.

Como consequência, o ciclo evolutivo de renovação celular das células epidérmicas vai se encontrar acelerado na psoríase, e como as células são imaturas, pode levar à produção de escamas (paraceratose), entretanto não se tem ainda definido na literatura médica o tempo que a célula atingida pela psoríase leva para migrar da camada basal até a camada espinhosa, ou até mesmo a velocidade de mitose das células germinativas.

É importante destacar que fatores ambientais estão intimamente ligados à instalação ou ao agravamento dessa condição. Dentre eles, destaca-se tabagismo e etilismo, clima frio, trauma cutâneo ou articular, infecções causadas por vírus e bactérias, como estreptocócica, alterações metabólicas e endócrinas, como diabetes, estresse emocional, fatores psicológicos, e fármacos, como lítio e betabloqueadores (Azulay,2017).

## 1.2 Manifestações Clínicas e semiologia

Sua clínica apresenta-se geralmente com lesões eritemato escamosas, em placas, bem definidas, o tamanho das lesões pode variar de milímetros a centímetros, simétricas, afetando principalmente a face extensora dos membros, tronco, região sacral, couro cabeludo.

Lesões em mucosas são raras e podem levar a quadros de queilite e blefarite, em contrapartida, o comprometimento ungueal pode estar presente em 35 a 40% dos pacientes, o prurido pode ocorrer em até 80% dos pacientes, já que nessa enfermidade a pele encontra-se mais seca do que normal, tendo um menor limiar de prurido.

Pode manifestar-se em psoríase vulgar ou em placas, sendo esta a forma mais comum, gutata ou eruptiva, pustulosa, eritrodérmica, ungueal, linear ou zosteriforme, invertida, mínima, ceratodérmica e artropática, que consiste em uma artrite crônica inflamatória (Azulay, 2017).

A artrite psoriática geralmente é associada à psoríase cutânea, acometendo 3% da população, e até 44% dos pacientes com psoríase. Seu quadro é caracterizado principalmente por artrite, dactilite, envolvimento axial com curso clínico heterogêneo, podendo levar a limitação funcional do enfermo. Os pacientes com maior risco de desenvolver essa forma clínica são os que tiverem comprometimento ungueal, múltiplas áreas cutâneas comprometidas e envolvimento do couro cabeludo, por exemplo (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase, 2020).

Na semiologia, utiliza-se a curetagem metódica de Brocq para identificar a placa psoriásica, com destacamento das escamas brancas (sinal da vela), surgindo em seguida um sangramento puntiforme, chamado sinal de Auspitz. Destaca-se também a presença do fenômeno de Köebner, que consiste na reprodução das lesões de psoríase em locais de traumatismo no paciente (Azulay,2017).

## 1.3 Comorbidades

Existem muitos estudos relacionando a presença de comorbidades à psoríase, pois a inflamação crônica presente nessa doença pode estar associada à

aterosclerose, maior ativação de plaquetas e resistência periférica à insulina. Dessa maneira, isso explica a presença de maiores doenças cardiovasculares, obesidade e dislipidemia em pacientes com psoríase.

Ademais, a qualidade de vida do paciente é prejudicada, já que há comprometimento da barreira fisiológica da pele e pode haver efeitos e reações colaterais e adversas em relação ao tratamento. Por isso, é importante definir que qualidade de vida é a “percepção individual de um completo bem-estar físico, mental e social”, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), já segundo a literatura médica é relacionada à saúde e considera o estado subjetivo de saúde percebido pelo paciente e seu impacto na capacidade de desenvolver plenamente suas atividades . Assim, a inclusão da avaliação do bem-estar do paciente impacta significativamente na escolha ou troca de medicamentos durante o tratamento dessa dermatose (Consenso brasileiro de psoríase, 2020).

#### **1.4 Diagnóstico e Tratamento**

No intuito de escolher e avaliar os protocolos de tratamento usa-se o PASI (Psoriasis Area Severity Index), instrumento utilizado para medir a gravidade e extensão do acometimento cutâneo, medindo o grau de eritema, espessura e descamação, com escores que variam de 0 a 4 e de extensão de 1 a 6. Há ainda outros critérios utilizados para indicar gravidade da doença, tais como a presença de pústulas estéreis, acometimento ungueal, músculoesquelético e febre (Azulay, 2017).

Um aliado terapêutico consiste na mudança de estilo de vida, compreendendo uma abordagem não farmacológica, envolvendo perda de peso, controle da síndrome metabólica, dislipidemia, resistência à insulina, hipertensão arterial, etilismo, tabagismo, ansiedade, reabilitação, estímulo à prática de exercícios físicos regular (Consenso brasileiro de psoríase, 2020).

No que concerne ao tratamento tópico, este pode ser lançado mão em todas as formas de psoríase, muitas vezes é usado de forma isolada nos casos leves, e em associação com agentes sistêmicos em casos moderados a graves. Dentre eles, destacam-se os emolientes, ceratolíticos, corticóides tópicos, análogos da vitamina

D, imunomoduladores tópicos, coaltar e antralina (Consenso brasileiro de psoríase, 2020).

Outra modalidade terapêutica consiste na fototerapia, em que utiliza-se radiação ultravioleta A e B, há também o uso de metotrexato, que possui ação imunomoduladora e antiinflamatória, porém tem efeito teratogênico e abortivo. Outrossim, outros medicamentos como acitretina, ciclosporina, ácido fólico, sulfassalazina podem ser usados, com exceção dos corticóides sistêmicos, devido ao efeito rebote que pode acontecer, sendo usados apenas em condições específicas e por tempo limitado (Azulay, 2017).

Portanto, em relação ao tratamento, por ser uma doença crônica, foca-se no controle da doença, o conceito de que os medicamentos devem ser suspensos após alcançar-se a remissão e reiniciados nas recidivas vem sendo cada vez menos recomendado, pois trata-se de uma doença multifatorial e sistêmica (Consenso brasileiro de psoríase, 2020).

Os medicamentos vão atuar bloqueando a proliferação excessiva de queratinócitos e controlando a ativação linfocitária com o objetivo de diminuir a liberação de citocinas inflamatórias. Na maioria dos casos a psoríase apresenta evolução benigna, entretanto, pode ocorrer exacerbação clínica, impactando as atividades de vida diária do paciente, comprometendo sua qualidade de vida, e nesses casos, pode ser que seja necessário o uso de imunobiológicos, que é recomendado a partir das formas moderadas e severas, após falha terapêutica de outros medicamentos e fototerapia.

Para isso, a terapia biológica pode atuar bloqueando a ação de citocinas ou a ativação linfocitária. Estudos atuais revelam eficácia e segurança em seu uso em relação ao placebo e a tratamentos que não usam imunobiológicos. Sendo assim, essa terapia consiste em uma boa alternativa aos casos refratários (Azulay, 2017).

Ressalta-se também que os pacientes elegíveis para o uso dessa terapia devem passar por exames de triagem para identificar a existência de possíveis infecções, tuberculose, neoplasias malignas, insuficiência cardíaca e doenças no sistema nervoso, como hemograma, transaminases/aminotransferases, proteína C reativa, sorologias para hepatite B, HIV e HCV e teste de gravidez, e o uso destes

medicamentos deve ser monitorado (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase, 2020).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Brasil aprovou uso dos seguintes imunobiológicos para tratamento de psoríase, apresentados na Tabela 1. Todos são indicados para tratamento de psoríase em placas e artrite psoriásica (Consenso brasileiro de psoríase, 2020),

**Quadro 1.** Imunobiológicos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), suas composições moleculares, mecanismo de ação e efeitos adversos específicos das diversas classes dos imunobiológicos, para tratamento de psoríase no Brasil.

Imunobiológico	Molécula	Mecanismo de ação	Efeitos Adversos Específicos da classe
Infliximabe	Anticorpo monoclonal quimérico inibidor do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ )	Bloqueio do TNF- $\alpha$ solúvel e transmembrana	Aumento de risco de tuberculose; Síndrome lúpus induzido por anti-TNF; Descompensação de insuficiência cardíaca
Etanercepte	Proteína de fusão humanizada dimérica	Inibidor do fator de necrose tumoral	Doenças desmielinizantes e descompensação de insuficiência cardíaca moderada

			a grave; Lúpus induzido por anti-TNF
Adalimumabe	Anticorpo monoclonal humano	Inibidor do fator de necrose tumoral	Lúpus induzido por anti-TNF; Descompensação de Insuficiência cardíaca congestiva e doenças desmielinizantes
Certolizumabe Pegol	Anticorpo monoclonal humanizado	Inibidor do fator de necrose tumoral sem o fragmento Fc e com o Fab envolto por polietilenoglicol (pegol);	Lúpus induzido por anti-TNF; Doenças desmielinizantes e descompensação de Insuficiência cardíaca moderada a grave
Ustequinumabe	Anticorpo monoclonal humano	Bloqueio das IL-12 e IL-23 pela ligação a sua subunidade p40	Não observado até 2020
Secuquinumabe	Anticorpo monoclonal humano	Bloqueio da IL-17A	Infecções fúngicas, trombocitopenia, neutropenia

Ixequizumabe	Anticorpo monoclonal humano	Inibidor da IL-17A	Candidíase, trombocitopenia, neutropenia
Guselcumabe	Anticorpo monoclonal humano	Bloqueio da IL-23 pela ligação a subunidade p19	Não observado até 2020
Risanquizumabe	Anticorpo monoclonal humano	Bloqueio da IL-23 pela ligação a subunidade p19	Não observado até 2020

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024

Tais medicações têm boa eficácia e segurança, mesmo em seu uso prolongado, e os pacientes, após 12 a 16 semanas do início de seu uso, devem ser reavaliados quanto à resposta terapêutica primária e monitorizados em relação à comorbidades e infecções (Consenso brasileiro de psoríase, 2020).

Porém, como qualquer outro medicamento, o uso de imunobiológicos pode gerar reações colaterais e efeitos adversos (EA), como cefaleia, reativação de infecções, erupções cutâneas, pneumonia, aumento da susceptibilidade a infecções oportunistas, trombocitopenia, leucopenia, anafilaxia, dentre outras. Portanto, é notória a necessidade de maiores estudos na literatura médica para avaliar tais reações e efeitos adversos e colaterais no uso dessa terapia (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase, 2020).

Sendo assim, define-se por efeito colateral um efeito diferente do principal esperado responsável pelo efeito terapêutico do fármaco, desse modo, um efeito colateral pode ser benéfico ou indiferente, não necessariamente adverso ou indesejável, recomenda-se que esse termo não seja mais usado, e particularmente que não seja considerado sinônimo de reação adversa. Enquanto isso, efeito adverso, concordante com o termo “reação adversa a medicamento” consiste em qualquer efeito prejudicial, não intencional, resultante do uso de medicamento, que ocorra em doses normalmente utilizadas (Organização Mundial de Saúde, 2005).

Dessarte, tendo em vista a relevância e necessidade em aprofundar estudos sobre os novos medicamentos imunobiológicos no mercado voltados para o tratamento da psoríase, correlacionando aos efeitos adversos advindos de seu uso, este estudo objetiva uma revisão integrativa, com evidências na literatura médica, sobre os efeitos adversos na utilização da terapia biológica no tratamento de psoríase.

## **2. METODOLOGIA**

A pesquisa bibliográfica é uma das melhores formas de iniciar um estudo, buscando similaridades e diferenças entre os artigos levantados nas bases de dados, compondo o objeto de estudo e os documentos de referência. A intenção e propósito de uma revisão de literatura de pesquisa é compilar conhecimentos sobre um tópico, auxiliando nas fundações de um estudo significativo para a medicina, sendo uma tarefa de suma importância para os pesquisadores (Souza, 2010).

### **2.1 Estratégia de pesquisa**

Para a coleta de dados bibliográficos, usou-se as seguintes base de dados: plataforma Google Acadêmico, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline), por meio de pesquisa na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO Brasil), utilizando a seguinte combinação de descritores “Psoríase”, “Terapia biológica” e “efeitos adversos relacionados a medicamentos”, e o operador booleano “AND”.

### **2.2 Critérios de inclusão**

Considerou-se os artigos avaliando as reações adversas da terapia com imunobiológicos no tratamento da psoríase, foram selecionados os escritos publicados independente de ano de publicação, em inglês, espanhol e português.

### **2.3 Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão abrangem textos completos não disponíveis, resultados duplicados, textos e artigos que não se relacionaram com o tema do estudo. Dessa forma, este estudo buscou responder à pergunta: “Quais são os efeitos adversos envolvidos na utilização de imunobiológicos no tratamento da

psoríase?”. Assim, traçou-se um panorama acerca dos efeitos adversos relacionados na terapêutica com imunobiológicos nessa doença.

## 2.4 Literatura cinza

No intuito de complementar as discussões dos artigos e elaborar a introdução da revisão literária, lançou-se mão de textos complementares, tais como o livro Dermatologia, do autor Azulay, Consenso Brasileiro de Psoríase 2020, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Da Psoríase 2020, e inserindo-se o conceito de “efeitos adversos” definido pela OMS.

## 3. RESULTADOS

A partir da pesquisa nos bancos de dados, obteve-se no total 28 artigos. Dentre eles, 02 duplicados, 09 eliminados após a análise e estudo do resumo e dos artigos, por fugirem ao tema e objetivos do presente trabalho e 09 apresentavam leitura inviável pela indisponibilidade de acesso ao texto na íntegra. Após análise dos artigos e exclusões, permaneceram 08 artigos para realizar esta revisão de literatura.

Dentre os 08 estudos incluídos estão dispostos: 02 revisões de literatura, 02 estudos prospectivos e 04 relatos de caso. Em seguida, os dados serão discutidos e divididos de acordo com os efeitos adversos apresentados, no intuito de elucidar melhor as questões abordadas e analisadas.

Na Tabela 2 estão dispostos os 08 artigos englobados no presente estudo, de acordo com autores, ano de publicação, título, revista onde foi publicado e tipo de estudo.

**Quadro 2..** Artigos selecionados para revisão integrativa intitulada: EFEITOS ADVERSOS NA UTILIZAÇÃO DA TERAPIA BIOLÓGICA DURANTE TRATAMENTO DE PSORÍASE: REVISÃO INTEGRATIVA, autores dos artigos, ano de publicação, título das revistas e tipos de estudos.

Autor	Ano de publicação	Título	Revista	Tipo de estudo
Ki M. H.; <i>et al.</i>	2022	Therapeutic Utility and	Internacional J. Mol. Ciência	Revisão de literatura

		Adverse Effects of Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Inflammatory Arthritis.		
Iannone, L. F.; <i>et al</i>	2020	Safety profile of biologic drugs for psoriasis in clinical practice: An Italian prospective pharmacovigilance study.	PLOS ONE	Estudo prospectivo
Bidoia, D. P.; <i>et al</i>	2018	Palmoplantar pustular psoriasis as a paradoxical effect of adalimumab use: case report	Diagn Tratamento	Relato de caso
Silva, L. G. M.	2013	Optic neuritis	Anais	Relato de

<i>et al</i>		due to immunobiologics: first Brazilian case report	Brasileiros de Dermatologia	caso
Miranda, L. Q. <i>et al</i>	2012	Psoriasis, lymphoma and etanercept: is there a correlation?	Anais Brasileiros de Dermatologia	Relato de caso
Fernandes, M. O.; <i>et al</i>	2018	Efeitos adversos do uso de imunobiológicos no tratamento da psoríase: uma revisão integrativa.	Revista de Medicina	Revisão de literatura
Fortaleza, G. T. DE M. <i>et al</i>	2009	Tuberculose esplênica durante tratamento de psoríase com infliximabe	Anais Brasileiros de Dermatologia	Relato de caso
Melgaço, S. S. C.; <i>et al.</i>	2013	Avaliação da função renal em pacientes com psoríase em uso de	Anais Brasileiros de Dermatologia	Estudo prospectivo

		imunobiológicos.		
--	--	------------------	--	--

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024

#### 4. DISCUSSÃO

A psoríase comporta-se como uma doença crônica, autoimune, inflamatória e cíclica, podendo atingir diversos sistemas do organismo. Além disso, mantém forte relação com os aspectos sociais e psicológicos do paciente, trazendo impactos significativos em sua qualidade de vida. Por manifestar-se com diversos tipos de apresentações, muitos profissionais de saúde têm ainda dificuldade para fazer seu diagnóstico e manejo.

A fototerapia é considerada um método de primeira linha para psoríase moderada a grave. Sua ação baseia-se na radiação ultravioleta (UV) de imunossupressão local, reduzindo a hiperproliferação epidérmica e apoptose de linfócitos T. Entretanto, sabe-se que essa terapia nem sempre está disponível nos serviços e é de difícil acesso aos pacientes (Fortaleza, G. T. DE M.; *et al*, 2013).

Um outro aliado do tratamento é o uso de imunobiológicos em formas moderadas a graves, e refratárias a outros medicamentos e fototerapia (Fernandes, M. O.; *et al*, 2018). A terapia biológica é um recurso terapêutico relativamente novo na condução da psoríase, seu uso vem sendo amplamente expandido (Bidoia, D. P.; *et al*, 2018). Ressalta-se ainda suas inúmeras vantagens, incluindo ausência de evidência científica que indique toxicidade cumulativa ou interações medicamentosas relevantes, além de aplicabilidade em pacientes com insuficiência renal ou hepática (Iannone, L, F.; *et al*, 2020).

Todavia, apesar de serem considerados de alta eficácia e segurança, efeitos adversos relacionados a utilização dessa terapia durante tratamento de psoríase podem acontecer. A OMS define efeito adverso como qualquer efeito prejudicial, resultante do uso de medicamentos (Organização Mundial de Saúde, 2005). Dentre as reações adversas estão principalmente risco aumentado de infecções, destacando-se de vias aéreas superiores e trato gênito-urinário, reações locais, surgimento de neoplasias e reativação de infecções latentes, como a tuberculose (Bidoia, D. P.; *et al*, 2018).

Com base na literatura pesquisada nos bancos de dados anteriormente citados, segue a exposição das reações adversas mais prevalentes, evidenciadas pelos estudos eleitos de acordo com cada imunobiológico abordado.

A partir de um estudo prospectivo italiano de farmacovigilância verificou que de 512 pacientes em uso de terapia biológica analisados, 73,4% (376) não desenvolveram efeitos adversos ou falhas terapêuticas, enquanto que 16,1% (82) apresentaram pelo menos um EA e 1% (05) apresentou EA grave.

Entre os EA graves apresentados nesse estudo estão 01 caso de pneumonia grave relacionada ao infliximabe, no que concerne ao uso do etanercepte, foi identificado 01 caso de neoplasia benigna do trato respiratório, 01 caso de síndrome similar ao lúpus e 01 caso de cistite hemorrágica. Por fim, foi relatado 01 caso de esplenomegalia grave em paciente sob uso de adalimumabe. Neste mesmo estudo, observou-se uma baixa taxa de EA no uso de ustequinumabe e secuquinumabe (Iannone, L, F.; *et al* , 2020).

Os eventos adversos mais citados em geral são reações no local de aplicação da injeção e alterações cutâneas não especificadas (Fernandes, M. O., *et al*, 2018).

#### **4.1 Imunobiológicos Inibidores de Fator de Necrose Tumoral (TNF): (Infliximabe, Etanercepte, Adalimumabe e Certolizumabe pegol)**

##### **Infecções**

Os EA relacionados ao uso desses imunobiológicos no tratamento de psoríase são infecções, principalmente do trato respiratório superior, faringite e sinusite, risco aumentado de infecções oportunistas. Em um estudo prospectivo, investigou-se 03 candidíases, 04 infecções por herpes simples e 02 casos de pneumonia e 04 rinofaringites. Não foram observadas a presença de infecções oportunistas raras, tais como por *Histoplasma capsulatum*, ou ainda reativação da tuberculose (TB) (Iannone, L, F.; *et al* , 2020).

Um estudo relata que o infliximabe foi a droga com mais infecções (infecções de vias aéreas superiores (IVAS), gastroenterite e infecções do trato urinário). Sobre o uso do etanercepte, adalimumabe infecções nasofaríngeas e IVAS foram as mais prevalentes. Ao uso de etanercepte tiveram raros casos de EA graves como, meningite viral, celulite infecciosa e choque séptico, e ao uso de adalimumabe esses EA graves foram predominantes de celulite e abscesso (Fernandes, M. O., *et al*,

2018).

### **Reativação de tuberculose**

No que diz respeito ao risco aumentado da ativação de tuberculose latente, esta foi evidenciada em um relato de caso, em que, após 01 mês da terceira dose de infliximabe, o paciente evoluiu com febre vespertina diária, astenia e perda de peso, evidenciando-se através de exames o quadro de tuberculose esplênica, sendo tratado empiricamente com esquema para tuberculose, com regressão total do quadro (Fortaleza *et al*, 2009).

Nesse sentido, essa relação acontece porque essa terapia imunobiológica age bloqueando os fatores de necrose tumoral, porém esses fatores não desempenham papel somente nas desordens inflamatórias, exercem também importante papel na defesa contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Dessa maneira, os pacientes que fazem uso dessa terapia estão mais susceptíveis a reativação de TB latente e de apresentações atípicas, extrapulmonares e disseminadas. Por isso, antes de iniciar o tratamento envolvendo essa terapia são feitos testes de triagem, como o teste tuberculínico (Fortaleza *et al*, 2009).

### **Neoplasias**

Em relação ao surgimento de neoplasias, sabe-se que a imunossupressão é considerada um fator de risco na etiopatogenia dos linfomas. Na literatura médica a presença de linfomas T cutâneos foi associada a doenças autoimunes da pele, destacando-se a psoríase. Outro relato de caso em que um paciente com psoríase vulgar em uso de etanercepte por 31 meses, evoluiu com linfoma de grandes células B. Porém, apesar dessa associação, o risco absoluto é baixo, pois trata-se de uma neoplasia rara (Miranda *et al*, 2012).

Observou-se outros dois relatos de caso de neoplasia, sendo câncer de mama e carcinoma de células escamosas, associados ao uso de etanercepte e infliximabe. No que se refere ao infliximabe, 12 casos foram reportados, sendo 10 carcinomas cutâneos, 01 câncer de mama e 01 adenocarcinoma primário de tubas uterinas. Em estudo envolvendo adalimumabe houve 09 casos de neoplasias, sendo 07 câncer de pele não especificado.

### **Doenças cardiovasculares**

Como a psoríase é uma doença inflamatória e o uso de imunobiológicos vai reduzir o grau de inflamação do organismo, então os usuários desses medicamentos

terão o benefício sobre risco cardiovascular. Porém, um EA destes é o aumento dos triglicerídeos, resultando em pior prognóstico cardiovascular. A presença desses eventos cardiovasculares graves como angina e infarto do miocárdio está mais relacionado ao uso do ustekinumabe.

### **Alterações laboratoriais**

No que se refere às alterações laboratoriais envolvidas, verificou-se várias reações hepáticas, hepatite e insuficiência hepática aguda em pacientes tratados principalmente com infliximabe, foi relatado também 09 casos de aumento de transaminases em tratamento com etanercepte e adalimumabe (Iannone, L. F.; *et al*, 2020). Em relação a um estudo prospectivo para avaliar a função renal dos pacientes com psoríase em tratamento com imunobiológicos, após acompanhar 15 pacientes em uso de inibidores de TNF (infliximabe, adalimumabe e etanercepte), não evidenciou-se alterações significativas nos valores de creatinina sérica e/ou clearance de creatinina, apesar de outros estudos demonstrarem que pode haver essas alterações renais relacionadas ao uso de imunobiológicos na psoríase. Entretanto, houve aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT) e redução dos níveis de magnésio (Mg) (Melgaço, S. S. C.; *et al.*, 2013). Ademais, é mencionado também o aumento dos marcadores inflamatórios sistêmicos e de triglicerídeos (Fernandes, M. O., *et al*, 2018).

### **Neurite óptica**

Durante a pesquisa, considerou-se um relato de caso trazendo o primeiro caso de neurite óptica em paciente em tratamento de psoríase vulgar extensa com infliximabe, após 3 dias da terceira infusão deste medicamento, este apresentou diminuição da acuidade visual, exames confirmaram a suspeita de neurite óptica (Silva, L. G. M. *et al*, 2013).

### **Efeito paradoxal**

Outro EA já conhecido ao uso de inibidores de TNF é a ocorrência de efeito paradoxal, isto é, uma exacerbação da psoríase no decorrer do uso de medicação para controle da própria psoríase, sendo a forma mais comum a psoríase palmoplantar (Consenso Brasileiro de Psoríase, 2020). Essas reações são divididas em indução de psoríase de novo em pacientes que utilizavam a medicação para tratar outra doença e que não tinham quadro de psoríase prévio, e em exacerbação de psoríase preexistente durante uso de terapia com inibidores de TNF. Um relato de

caso pesquisado evidenciou essa associação, cujo paciente em tratamento de espondilite anquilosante com adalimumabe evoluiu após 04 anos com psoríase pustulosa palmoplantar (Bidoia, D. P.; *et al*, 2018).

### **Outros EA**

Em uma das revisões de literatura pesquisada abordou-se as síndromes influenza-like, e no que concerne ao infliximabe, a possibilidade ainda de doenças desmielinizantes e síndromes lúpus-like, além de reações de hipersensibilidade (Fernandes *et al* , 2018).

### **4.2 Imunobiológicos Inibidores da Interleucina - 17: (secuquinumabe e ixequizumabe)**

Os EA pertinentes ao uso desses imunobiológicos são a ocorrência de infecções, já que a IL-17 tem fundamental importância na imunidade inata do hospedeiro, participando da defesa contra patógenos, em especial contra fungos. Em um estudo, por meio da análise de 07 estudos clínicos, em pacientes com psoríase em terapia com os citados imunobiológicos, demonstrou risco de incidência de infecção grave e infecção por *Candida* de 1,2 a 1,9 e 9,7 a 2,2 por 100 pacientes/ano. O risco de infecção por *Candida* foi maior em pacientes usando inibidores IL-17 do que em pacientes usando inibidores de TNF, aumentando também a necessidade de antifúngicos ao início do tratamento com inibidores IL-17 (Ki M. H.; *et al.*, 2022). Esse relato vai de acordo com a literatura, que apresenta o secuquinumabe com EA específico já conhecido de infecções fúngicas, e o Ixequizumabe com EA de infecção por *Candida*, além de ambos poderem se apresentar com EA tais como trombocitopenia e neutropenia (Consenso Brasileiro de Psoríase , 2020).

### **4. 3 Inibidores IL-23/ IL-12 p40 , Inibidores IL-23/IL-12 p40 (ustequinumabe) e Inibidores IL-23 p19 (guselcumabe e risanquizumabe)**

De acordo com a literatura médica não há EA específicos dessas classes relatados ainda em literatura (Consenso Brasileiro de Psoríase, 2020). Em uma revisão de literatura relatou-se que uma meta-análise demonstrou raridade em EA graves relacionados a terapia biológica envolvendo esses medicamentos, sendo os EA gerais comuns aos imunobiológicos independente da classe. Já o risco de síndrome coronariana aguda e acidente vascular cerebral foi maior em usuários de

ustequinumabe com alto risco cardiovascular (Ki M. H.; *et al*, 2022).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A psoríase é uma doença imunoinflamatória crônica de alto impacto na qualidade de vida dos pacientes, sendo a terapia biológica uma importante alternativa para o manejo de formas moderadas a graves dessa enfermidade, refratárias a outros tratamentos medicamentosos e fototerapia, destacando-se sua alta eficácia e segurança. Contudo, é necessário destacar que a presença de reações adversas relacionadas ao seu uso pode ocorrer, desde reações locais a neoplasias, infecções e doenças cardiovasculares, por exemplo, sendo importante a notificação desses casos, para uma maior vigilância de eventos adversos em medicamentos biológicos.

Dessa maneira, salienta-se a notabilidade cautela que deve ser usada no manejo desses medicamentos, seguindo os protocolos nacionais. Dentre as limitações do estudo estão a dificuldade em encontrar artigos relacionados ao assunto disponíveis na íntegra, tipos de estudo selecionados, como a inserção de relatos de caso, outro obstáculo foi a restrição de bases de dados usadas. Acentua-se ainda a escassez de estudos mais atuais que relacionem a incidência de efeitos adversos na utilização da terapia biológica durante tratamento de psoríase. Por conseguinte, são necessários estudos mais amplos envolvendo essa temática, isto posto, cada caso terapêutico deve ser avaliado de maneira individualizada, considerando custo-efetividade e risco-benefícios, por tratar-se de terapia de alto desembolso para os sistemas de saúde, com o objetivo de garantir o tratamento adequado conforme necessidades do paciente.

## 6. REFERÊNCIAS

AZULAY, R. D. **Dermatologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

BIDOIA, Fernanda Del Pintor et al. Psoríase pustulosa palmoplantar como efeito paradoxal do uso de adalimumabe: relato de caso. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 23, n. 2, p. 45-49, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Adalimumabe, etanercepte, infliximabe, secuquinumabe e ustequinumabe para psoríase moderada a grave**. Brasília, 2018. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio\\_biologicos\\_psoriase.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_biologicos_psoriase.pdf). Acesso em 21/01/2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Ixequizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave, que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância ao adalimumabe.** Brasília, 2020. Disponível em: [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio\\_Ixequizumabe\\_psoriase\\_SEC\\_535\\_27\\_2020\\_final.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_Ixequizumabe_psoriase_SEC_535_27_2020_final.pdf). Acesso em 21/01/2024

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase.** Brasília, 2020. ISBN 978-85-334-2815-7. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_terapeuticas\\_psoriase.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas_psoriase.pdf). Acesso em 21/01/2024

FERNANDES, Mariana Oliveira et al. Efeitos adversos do uso de imunobiológicos no tratamento da psoríase: uma revisão integrativa. **Revista de Medicina**, v. 97, n. 5, p. 486-492, 2018.

FORTALEZA, Gleyce Tavares de Melo et al. Tuberculose esplênica durante tratamento de psoríase com infliximabe. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, p. 420-424, 2009.

IANONNE, Luigi Francesco, et al. Safety profile of biologic drugs for psoriasis in clinical practice: An Italian prospective pharmacovigilance study. **PLOS ONE** 15(11): e0241575, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241575>

MELGAÇO, Sarah Suyanne Carvalho et al. Evaluation of renal function in patients with psoriasis using immunobiologicals. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, p. 667-669, 2013.

MIN, Hong Ki et al. Therapeutic Utility and adverse effects of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in inflammatory arthritis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 22, p. 13913, 2022.

MIRANDA, L. Q. et al.. Psoriasis, lymphoma and etanercept: is there a correlation?. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 87, n. 1, p. 139–141, jan. 2012.

OMS. **A importância da farmacovigilância.** Brasília, 2005. ISBN 85-87943-34-0. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>. Acesso em 21/01/2024.

SILVA, L. G. M. DA . et al.. Optic neuritis due to immunobiologics: first Brazilian case report. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 6, p. 162–165, nov. 2013

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Consenso brasileiro de psoríase 2020.**- 3. ed; Rio de Janeiro, 2020. ISBN 978-65-992880-1-2. Disponível em: [https://www.biosanas.com.br/uploads/outros/artigos\\_cientificos/152/770a01deea02365ae98071043abd3f12.pdf](https://www.biosanas.com.br/uploads/outros/artigos_cientificos/152/770a01deea02365ae98071043abd3f12.pdf). Acesso em 21/01/2024

SOUZA, M. T. DE .; SILVA, M. D. DA .; CARVALHO, R. DE .. Integrative review: what is it? How to do it?. **Einstein** (São Paulo), v. 8, n. 1, p. 102–106, jan. 2010.