

Tratamento sistêmico da psoríase - Parte II: imunomoduladores biológicos*

*Systemic treatment of psoriasis - Part II: Biologic immunomodulator agents**

Lúcia Arruda¹Sylvia Ypiranga²Gladys Aires Martins³

Resumo: Em continuidade ao capítulo da edição anterior dos *Anais Brasileiros de Dermatologia*, nesta segunda parte da EMC-D serão discutidas as novas drogas, os imunomoduladores biológicos, que agem em determinadas fases da imunopatogênese da doença, modificando fenotipicamente sua evolução. Também serão discutidos alguns aspectos imunológicos que, atualmente, são responsáveis pelo desencadeamento da doença.

Palavras-chave: psoríase; psoríase/imunologia; psoríase/terapia.

Summary: As part of its continued studies of psoriasis, this second part of the *Continuing Medical Education in Dermatology* segment of the *Anais Brasileiros de Dermatologia* introduces biological immunomodulators. Also known as "biologics", these drugs act on the immunopathogenetic steps of psoriasis by changing its features and progression. This paper also reviews some of the immunologic aspects of psoriasis.

Key-words: psoriasis; psoriasis/ immunology; psoriasis/therapy.

INTRODUÇÃO

A psoríase é doença inflamatória, crônica e recorrente, que acomete principalmente a pele e as articulações, e apresenta, na histologia, hiperproliferação celular. O início e o curso dependem de fatores genéticos, comportamentais e ambientais.¹⁻⁵

Apesar de apresentar evolução benigna, a psoríase determina um importante impacto na qualidade de vida (QV) dos pacientes, interferindo em suas atividades diárias, nas relações sociais e interpessoais ou ainda atuando sobre aspectos psicossociais.⁶⁻⁸

O índice de área e severidade da psoríase (Pasi) é utilizado para avaliar a gravidade da doença e pode variar de 0 a 72. Índice superior a 18 significa doença grave. Já a referên-

INTRODUCTION

Psoriasis is an inflammatory, chronic and recurrent disease mainly affecting the skin and joints. In histology, it presents with cellular hyperproliferation. Onset and disease course depend on genetic, behavioral and environmental factors.¹⁻⁵

Despite showing benign progression, psoriasis has a big impact on the quality of the patient's life (QL). It interferes with daily activities, social relations and even has psychosocial aspects.⁶⁻⁸

The Psoriasis Area and Severity Index (PASI) is used to assess the severity of the disease, which may vary from 0 to 72. An index above 18 means the disease is severe. PASI reference 75 signifies a 75% reduction of the

Recebido em 16.04.2004. / Received on April 16, 2004.

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 05.07.2004. / Approved by the Editorial Council and accepted for publication on July 05, 2004.

* Trabalho realizado no Hospital Celso Pierro, Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC. / Work done at "Hospital Celso Pierro, Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC".

¹Especialista em dermatologia, mestre em dermatologia. Professora de Dermatologia - Faculdade de Medicina; Chefe do Serviço de Dermatologia e Coordenadora do Ambulatório de Psoríase do Hospital e Maternidade Celso Pierro - PUC-Campinas. / *Dermatology specialist, Master's Degree in Dermatology, Professor of Dermatology, Medical Faculty; Head of the Dermatology Service and Coordinator of the Ambulatory Psoriasis Center of Celso Pierro Hospital and Maternity, PUC-Campinas.*

²Especialista em dermatologia, mestre em clínica médica. Médica assistente do Serviço de Dermatologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro - PUC-Campinas. / *Dermatology Specialist, Master's Degree, Assistant M.D., Dermatology Service, Celso Pierro Hospital and Maternity, PUC-Campinas.*

³Professora voluntária da Faculdade de Medicina da UnB. Coordenadora do Ambulatório de Psoríase do Hospital Universitário de Brasília. / *Voluntary Professor, UnB Faculty of Medicine; Coordinator of the Ambulatory Psoriasis Center, Brasilia Hospital Universitário.*

cia Pasi 75, significa redução em 75% do índice pré-tratamento e é utilizada para avaliar o sucesso terapêutico. Considera-se recidiva da doença quando existe aumento de 50% nesse índice após um período de melhora.⁹ O Pasi, entretanto, não considera o impacto da doença sobre a QV, o que na prática clínica diária é importante ao se escolher o tratamento.⁶

Os quadros graves e extensos de psoríase são de difícil manejo pela maioria dos dermatologistas. Diante das opções disponíveis no momento, obtêm-se resultados variáveis, muitas vezes frustrantes, além de efeitos colaterais indesejáveis e frequentes.¹⁰

Desde 1954 os casos graves de psoríase são tratados com psoraleno e radiação ultravioleta A (Puva). Em 1971 o metotrexato (MTX) foi aprovado, pelo Food and Drug Administration (FDA), para o tratamento dos casos graves, antes mesmo que tivesse sido aprovado para artrite reumatóide.¹¹ Só em 1986, portanto após 15 anos, foi introduzido o primeiro retinóide oral, o etretinato.¹⁰

A ciclosporina só foi aprovada pelo FDA em 1998, após excelentes resultados obtidos no tratamento da artrite reumatóide e da doença de Crohn.¹² Ainda assim, essa droga teve pouca aceitação entre os dermatologistas, provavelmente por causa da nefrotoxicidade, do percentual elevado de recidiva e das restrições a seu uso.¹⁰ No entanto, em pacientes bem selecionados a ciclosporina continua sendo excelente alternativa, em regimes de curta duração, ressaltando-se seu rápido início de ação e a possibilidade de ser usada em regimes combinados ou rotativos.

Com os avanços na elucidação dos mecanismos etiopatogênicos da psoríase, principalmente após o início do uso da ciclosporina, as alterações imunológicas da doença começaram a ser estudadas. Assim, a hiperproliferação celular, que era aceita como causa da doença, passou a ser compreendida como consequência do processo inflamatório, mediado por células T.^{13,14}

Com base nesses mecanismos etiopatogênicos e com a experiência no manejo de outras doenças imunológicas, na reumatologia e na gastroenterologia, iniciaram-se ensaios clínicos com uma nova classe de medicamentos, os agentes modificadores da resposta biológica ou, simplesmente, biológicos.^{12,15}

DEFINIÇÃO

Os biológicos são uma classe de agentes definidos pelo FDA como "derivados de material vivo (humano, vegetal, animal ou microorganismos) usados no tratamento, prevenção ou cura de doenças em humanos".¹⁰

As terapias biológicas incluem: a) preparados biológicos, como derivados do sangue e vacinas; b) peptídeos ou proteínas recombinantes, como hormônio de crescimento e eritropoietina; c) terapias com anticorpos; d) terapias com ácidos nucleicos e e) terapias genéticas e celulares.¹⁶

Essa classe de medicamentos, abordada nesta EMC-D, é representada por drogas proteicas que induzem, sistemicamente, alterações fenotípicas da resposta imune na psoríase.¹⁰

pre-treatment index and is used to evaluate therapeutic success. When a 50% increase of this index appears after a period of improvement, the disease is considered recurrent.⁵ PASI does not take account of the drug's impact on QL, which in daily clinical practice is important for choosing treatment.⁶

Most dermatologists have a hard time managing severe and extensive conditions of psoriasis.⁷ With the options available at the present time, variable and often frustrating results are obtained apart from the undesirable and frequent side effects.¹⁰

Since 1954, severe cases of psoriasis have been treated with psoralen and ultraviolet A radiation (PUVA). In 1971, methotrexate (MTX) was approved by the Food and Drug Administration (FDA) for treating severe cases, even prior to being approved for rheumatoid arthritis.⁷ Etretinate, the first oral retinoid, was only introduced 15 years ago in 1986.¹⁰

Cyclosporine was only approved by the FDA in 1998 after obtaining excellent results from treating rheumatoid arthritis and Crohn's disease.⁸ Still, this drug did not achieve widespread acceptance among dermatologists, probably due to its nephrotoxicity, high recurrence rate and usage restrictions.¹⁰ By contrast, in well-selected patients, cyclosporine remains an excellent choice for short-term regimens. Its quick-response and the possibility of using it in combinational or rotational regimens are worth noting.

With advances in elucidating the etiopathogenic mechanisms of psoriasis, mainly after beginning cyclosporine use, immunological alterations of the disease are currently being studied. Cellular hyperproliferation, which used to be taken as the cause of the disease, is now understood to be a consequence of the inflammatory process and mediated by T cells.^{13,14}

Based on these etiopathogenic mechanisms and with the experience acquired from managing other immunological diseases in rheumatology and gastroenterology, clinical trials were begun with a novel class of medication, namely biologic response modifying agents, or simply biologics.^{12,15}

DEFINITION

Biologics are a class of agents defined by the FDA as "derived from living matter (human, vegetal, animal or microorganisms) used in the treatment, prevention and cure of diseases in humans."¹⁰

Biologic therapies include: a) prepared biologics, like blood and vaccine derivatives; b) recombinant peptides or proteins, like growth hormone and erythropoietin; c) antibody therapy; d) therapies with nucleic acids and e) genetic and cellular therapies.¹⁶

This class of medication, dealt with in this CME study, is represented by proteic drugs systemically inducing phenotypic alterations in immune response against psoriasis.¹⁰

No Quadro 1 estão listadas as drogas sistêmicas para psoríase já aprovadas pelo FDA e algumas que estão em processo de desenvolvimento.¹⁰

Para se entender o mecanismo de ação de alguns desses agentes, serão apresentados os aspectos imunológicos da psoríase que atualmente são conhecidos.

IMUNOLOGIA CUTÂNEA

O exame histológico da placa de psoríase demonstra alterações como o espessamento da epiderme, paracera-tose, infiltrado inflamatório linfocítico e vasodilatação. Anteriormente, até os anos 90, com base nas características proliferativas, acreditava-se que a doença tinha origem nos queratinócitos e que a inflamação fosse um evento secundário. Mais recentemente tem-se demonstrado que essas alterações proliferativas são desencadeadas pelos fenômenos inflamatórios, mediados por linfócitos T.¹⁷

Chart 1 lists the systemic drugs for use with psoriasis which have already been approved by the FDA, as well as some that are being developed.¹⁰

To understand the mechanism of action of a few of these agents, the immunological aspects of psoriasis that are currently known will be presented.

CUTANEOUS IMMUNOLOGY

The histological examination of the plaque psoriasis shows alterations like thickening of the epidermis, parakeratosis, lymphocytic inflammatory infiltrate and vasodilatation. Until the 1990s, due especially to its proliferative characteristics, the disease was thought to stem from keratinocytes and that the inflammation was a secondary event. More recently, however, it was shown that these proliferative alterations were in fact triggered by a series of inflammatory phenomena mediated by T lymphocytes.¹⁷

Quadro 1: Drogas sistêmicas aprovadas e em processo de desenvolvimento
Chart 1: Systemic drugs: approved and being developed

Nome genérico <i>Generic Name</i>	Nome comercial <i>Commercial Name</i>	Laboratório <i>Laboratory</i>	Aprovado <i>Approved</i>
Acitretina <i>Acitretin</i>	Neotigason <i>Neotigason</i>	Roche <i>Roche</i>	Sim <i>Yes</i>
Adalimumab <i>Adalimumab</i>	Humira <i>Humira</i>	Abbott <i>Abbott</i>	—
Alefacept <i>Alefacept</i>	Amevive <i>Amevive</i>	Biogen <i>Biogen</i>	Sim <i>Yes</i>
Bexaroteno <i>Bexarotene</i>	Targretin <i>Targretin</i>	Ligand pharmaceuticals <i>Ligand pharmaceuticals</i>	—
Ciclosporina <i>Cyclosporine</i>	Neoral, Gengraf, Sandimmun <i>Neoral, Gengraf, Sandimmun</i>	Novartis, Abbott <i>Novartis, Abbott</i>	Sim <i>Yes</i>
Efalizumab <i>Efalizumab</i>	Raptiva <i>Raptiva</i>	Genentech, Inc <i>Genentech, Inc</i>	—
Etanercept <i>Etanercept</i>	Enbrel <i>Enbrel</i>	Amgen <i>Amgen</i>	Artrite psoriática <i>Psoriatic Arthritis</i>
Infliximab <i>Infliximab</i>	Remicade <i>Remicade</i>	Centocor, Inc <i>Centocor, Inc</i>	—
Metotrexato <i>Methotrexate</i>	—	—	Sim / Yes <i>Sim/Yes</i>
Onercept <i>Onercept</i>	—	Serono <i>Serono</i>	—
Pimecrolimus <i>Pimecrolimus</i>	Elidel <i>Elidel</i>	Novartis <i>Novartis</i>	—
Simulect <i>Simulect</i>	—	Novartis <i>Novartis</i>	—
Tazaroteno <i>Tazarotene</i>	Tazorac <i>Tazorac</i>	Alergan <i>Alergan</i>	—
Zorcell (IR502) <i>Zorcell (IR502)</i>	—	Immune Response Corp. <i>Immune Response Corp.</i>	—

As evidências que corroboram essa teoria são laboratoriais e clínicas. Os primeiros indícios da participação imunológica na psoríase ocorreram com os doentes psoriásicos que receberam transplante de órgãos. Para prevenir a rejeição ao transplante, esses pacientes eram medicados com ciclosporina, um agente imunossupressor e inibidor da proliferação e atividade de células T. Apresentavam melhora importante das manifestações cutâneas da psoríase. Esse fato sugeria o envolvimento das células T no desencadeamento e manutenção da doença.^{18,19}

Posteriormente, em experimentos laboratoriais, ao se injetarem células T ativadas de uma lesão de psoríase num modelo animal com imunodeficiência, havia indução da doença naquela pele, que seria susceptível.^{13,20,21}

Ensaio clínico com diftotox denileuquina, uma toxina contra linfócitos T ativados, também demonstraram melhora das lesões de psoríase.¹³

Acredita-se que as células T apresentem grande especificidade, mediada pelo receptor, e, assim, no sistema imune, determinada célula T deve agir num determinado local e momento.

Para que essa ação específica das células T ocorra, são necessários vários passos sequenciais que estão relacionados entre si e que são apresentados a seguir (Quadro 2):

a) Ativação de células T

Ocorre devido a uma série de estímulos que começam nos tecidos periféricos, em resposta a uma injúria. Esses estímulos induzem à ativação de células dendríticas, as células apresentadoras de antígeno (CAA), que migram para os linfonodos, onde se ligam às células T nativas. Essa ligação ocorre devido à mediação do antígeno associado à função leucocitária tipo 1 (LFA-1) e CD2, presentes nas células T, e à molécula de adesão intercelular 1 (Icam-1) e LFA-3, presentes na CAA.^{13,22}

O LFA-1 pertence à família das moléculas de adesão $\beta 2$ -integrinas, caracterizada por heterodímeros com uma cadeia β em comum (CD18) e uma cadeia α (CD11a).

As CAA são capazes de ativar o grupo de células T específico para determinado antígeno internalizado. Para que isso ocorra, é necessário que haja interação entre pares específicos de receptores e ligantes, que Kupper chama de sinapses imunes, na interface entre as duas células. Dessa forma, os receptores das células T reconhecem peptídeos antigênicos ligados a moléculas de antígeno de histocompatibilidade maior (MHC), classe I ou II.^{14,22}

Nessas mesmas sinapses ocorre a co-estimulação, representada pela interação intercelular, sem especificidade antigênica, quando as células CD28 se ligam a CD80 e CD86, e a célula T LFA-1 se liga à Icam-1. Se não ocorre a co-estimulação, a célula T pode ser induzida à apoptose ou entrar em anergia (Figura 1).²²

b) Migração das células T para a pele

As células T, uma vez ativadas, se dividem e se multiplicam, passando a desempenhar o papel de células T efetoras de memória. Essa característica de memória respeita a

The evidence backing up this theory is of a laboratory and clinical nature. The first clues of immunological participation in psoriasis arose with psoriasis patients who had received organ transplants. To prevent a transplant rejection these patients were given cyclosporine, an immunosuppressor agent and inhibitor of the proliferation and activity of T cells. The cutaneous manifestations of their psoriasis showed significant improvement. This fact led to the suggestion that T cells were actually involved in precipitating and maintaining the disease.^{18,19}

Later in laboratory experiments, an animal model with immunodeficiency was injected with active T cells from a psoriatic lesion. Consequently, as the skin was prone to infection, the disease was induced.^{13,20,21}

*Clinical trials with denileukin diftotox, a toxin used against activated T lymphocytes, also led to improvement of the psoriatic lesions.*¹³

T cells are believed to consist of a high level of specificity and are mediated by a receptor. In the immune system, specific T cells probably act in a set place and time.

For this specific action of T cells to occur, various sequential steps are required, which are related amongst themselves. They are shown below (Chart 2):

a) Activation of T cells

This occurs due to a series of stimuli beginning on the peripheral tissue in response to an injury. The stimuli induce an activation of dendritic cells, namely the antigen presenter cells (APC) migrating to the lymph nodes to join up with native T cells. This connection occurs due to the mediation of antigen in association with the leukocyte function type 1 (LFA-1) and CD2, present in T cells and intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and LFA-3, present in APC.^{13,22}

LFA-1 belongs to the beta-2-integrin family of adhesion molecules, characterized by heterodimers with a common beta chain (CD 18) and one alpha chain (CD11a).

The APC are able to active the specific T-cell group for a determined internalized antigen. For this to occur, it is necessary for an interaction to occur among specific pairs of receptors and ligands, something which Kupper calls immune synapses, on the interface of the two cells. Accordingly, the T-cell receptors recognize the antigenic peptides anchored to the major histocompatibility molecules (HMC), class I or II.^{14,22}

*In these synapses, co-stimulation occurs, represented by intercellular interaction without any antigenic specificity, when the CD28 cells cross-link the CD80 and CD86, and T cell LFA I binds with ICAM-1. If co-stimulation does not occur, it may induce T-cell apoptosis or lead to anergy (Figure 1).*²²

b) Migration of T cells to the skin

Once activated, T cells are divided and multiply. They end up playing a role of memory effector T cells. This memory trait respects anatomical localization. The cells

localização anatômica. Assim, as células que foram ativadas por estímulos originários da pele expressam o antígeno de linfócito cutâneo (CLA), os receptores para quimioquinas CC 4 e 10, e o LFA-1.²² Essas células interagem progressiva e preferencialmente com vasos da pele que expressem E-selectina, P-selectina, ligantes para quimioquinas e Icam-1. Se ocorre a interação entre os antígenos expressos nas células T e os do endotélio, as células sofrem diapedese e chegam à pele, onde poderão agir como efetoras. Na ausência de estímulos, elas retornam ao linfonodo.^{13,14,22}

a) Função efetora

Se houver liberação patológica de citocinas, como o TNF- α , há um aumento na expressão de E-selectina endotelial e Icam-1 das células T de memória na pele, onde agirão de maneira efetiva no combate ao estímulo agressor. Essas células T liberam citocinas, que agem de maneira associada a outras citocinas produzidas por outros tipos celulares locais, como macrófagos, células dendríticas, células endoteliais e queratinócitos.¹³

Na psoríase, ocorre "subversão" desse sistema tão elegante.²² Assim, o sistema imune reconhece os auto-antígenos psoriásicos como estranhos. Os queratinócitos, as células dendríticas e os macrófagos da pele liberam TNF- α . Aqueles linfócitos T reativos aos auto-antígenos psoriásicos são ativados, mediados por LFA-1. Estas células T, CD4 e CD8, também liberam citocinas, como o TNF- α e o interferon- γ e, junto com outras citocinas secretadas por outras células da epiderme, permitem que o processo se perpetue.⁷ Dessa maneira, na psoríase existe o predomínio de ação das células T tipo Th1.

O Quadro 2 resume o processo.

ESTRATÉGIAS DE AÇÃO DOS DIVERSOS AGENTES BIOLÓGICOS

Uma vez que alguns aspectos do mecanismo imunológico da psoríase foram revistos, podem-se localizar, nas etapas a seguir, as estratégias de ação dos agentes biológicos para o controle da doença^{13,23,24} (Figura 1).

a) Eliminação ou diminuição no número de linfócitos T patogênicos

Considerando-se que a psoríase é uma doença mediada por células T, ao se usar alguma droga ou toxina que induza à morte celular um determinado grupo de células T patogênicas, haverá melhora do quadro clínico. Isso é possível quando esse tipo celular é marcado e, sob ação de células *natural killer* (NK) e macrófagos, essa marcação leva à apoptose.

O alefacept é droga que tem esse mecanismo de ação. O medicamento é uma fusão protéica do LFA-3 humano com a porção Fc da imunoglobulina G (IgG)1. Ele se liga à região CD2 da célula T efetora e de memória, circulantes, e induz a apoptose.^{14,25}

b) Bloqueio das interações intercelulares

Bloqueando-se as interações célula a célula, pode-se inibir a ativação celular ou a migração de células T para a pele. Em ambas as situações, interfere-se nos mecanismos patogênicos da psoríase.^{13,17}

activated by the skin's original stimuli express the cutaneous lymphocyte antigen (CLA), i.e. the receptors for chemokines CC 4 and 10, and LFA-1.²² These cells interact progressively and preferentially with skin vessels expressing E-selectin, P-selectin, and linked to chemokines and ICAM-1. If there is interaction between the antigens expressed in T cells and in the endothelium, the cells experience diapedesis. This is how they manage to reach the skin where they can act like effectors. In the absence of stimuli, they return to the lymph node.^{13,14,22}

a) Effector Function

If there is a pathological release of cytokines, like TNF-alpha, there is increased expression of endothelial E-selectin and ICAM-1 of skin memory T cells, where they act effectively to fight against aggressor stimuli. These T cells release cytokines that act in association with other cytokines produced by other local cellular types, like macrophages, dendritic cells, endothelial cells and keratinocytes.¹³

Psoriasis prompts a "subversion" of this elegant system.²² The immune system identifies psoriatic auto-antigens as foreign. The keratinocytes, dendritic cells and macrophages of the skin release TNF-alpha. The T lymphocytes reactive to psoriatic auto-antigens are activated and mediated by LFA-1. These T, CD4 and CD8 cells also release cytokines, like TNF-alpha and interferon-gamma, and with the other cytokines secreted by other epidermal cells, allow the process to be perpetuated.⁷ Accordingly, in psoriasis there is predominant action from Th1 T cell types.

Chart 2 summarizes the process.

STRATEGIES FOR VARIOUS BIOLOGIC AGENTS

Once a few aspects of the immunological mechanism of psoriasis were reviewed, strategies could be established. The following steps describe how to orient biologic agents to control the disease.^{13,19,20} (Figure 1).

a) *Elimination or reduction of the number of pathogenic T cells*

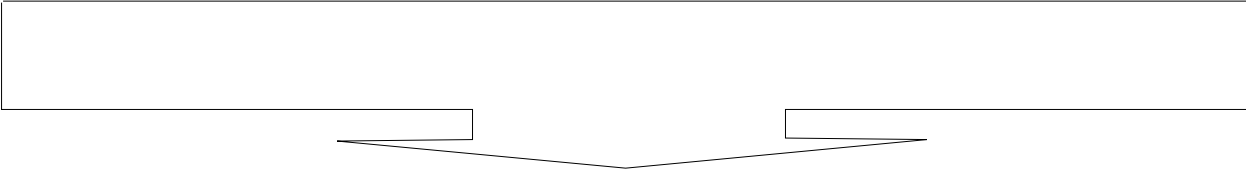
Given that psoriasis is a T-cell mediated disease, when using a given drug or toxin that induces the cellular death of a determined pathogenic T-cell group, the clinical condition is bound to improve. This is made possible when the cellular type is marked, and when, under the effect of natural killer cells (NK) and macrophages, this mark leads to apoptosis.

Alefacept is a drug that has this mechanism of action. The medication is a human LFA-3 fusion protein with pork Fc immunoglobulin G (IgG1). It binds to the CD2 region of the circulating effector memory T cell, and induces apoptosis.^{14,21}

b) *Preventing intercellular interactions*

Preventing cell-to-cell interactions may inhibit cellular activation or T-cell migration to the skin. In both situations, it interferes with the pathogenic mechanisms of psoriasis.^{13,17}

Quadro 2: mecanismos imunopatológicos na psoríase / *Chart 2: Immunopathologic mechanisms in psoriasis*

Fases da atividade imunológica <i>Phases of immunological activity</i>		Agentes envolvidos <i>Agents involved</i>
Ativação das células T <i>Activation of T cells</i>	Ligação com célula apresentadora de antígeno (CAA) <i>Binding to antigen presenting cells (APC)</i>	LFA-1 - ICAM-1 / <i>LFA-1 / ICAM-1</i> LFA-3 - CD2 / <i>LFA-3 / CD2</i>
	Ativação antígeno-específica / <i>Antigen-specific activation</i>	MHC I ou II / <i>MHC I or II</i>
	Interação celular não antígeno-específica ou co-estimulação / <i>Non antigen-specific or costimulation cellular interaction</i>	CD28 e CD80 / <i>CD28 and CD80</i> CD86 e CD28 / <i>CD86 and CD28</i> CD2 - LFA-3 / <i>CD2 - LFA-3</i> IL2 e seu receptor / <i>IL2 and its receptor</i>
Migração das células T para a pele <i>Migration of T cells to the skin</i>	Interação celular no endotélio / <i>Cellular endothelium interaction</i>	CLA E-selectina / <i>CLA E-selectin</i>
	Ancoragem das células na parede dos vasos / <i>Anchoring of cells across the vessel walls</i>	Quimioquinas / <i>Chemokins</i> LFA-1 - ICAM-1 / <i>LFA-1 - ICAM-1</i> VLA - VCAM / <i>VLA - VCAM</i>
	Diapedese / <i>Diapedesis</i>	-
Função efetora <i>Effector function</i>	Linfócitos T / <i>T lymphocytes</i>	GM-CSF / <i>GM-CSF</i>
	Macrófagos / <i>Macrophages</i>	EGF / <i>EGF</i>
	Células dendríticas / <i>Dendritic cells</i>	IL-8 / <i>IL-8</i>
	Endotélio / <i>Endothelium</i>	IL-12 / <i>IL-12</i>
	Queratinócitos / <i>Keratinocytes</i>	IL-1 / <i>IL-1</i> IL-6 / <i>IL-6</i> INF γ / <i>INFγ</i> TNF α / <i>TNFα</i> VEGF / <i>VEGF</i> Quimioquinas / <i>Chemokins</i>
		
<p>Proliferação dos queratinócitos / <i>Proliferation of keratinocytes</i> Migração de neutrófilos / <i>Migration of neutrophils</i> Diferenciação celular T / <i>T cell differentiation</i> Angiogênese / <i>Angiogenesis</i> Hiperplasia epidérmica / <i>Epidermal hyperplasia</i> Liberação de outras quimioquinas / <i>Release of other chemokines</i> Expressão de moléculas da adesão / <i>Expression of adhesion molecules</i></p>		

O efalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado antiCD11a que se liga a cadeia α do LFA-1 (CD11a), bloqueando sua interação com Icam-1. Dessa forma, bloqueia tanto a ativação quanto a migração de células T.²⁶

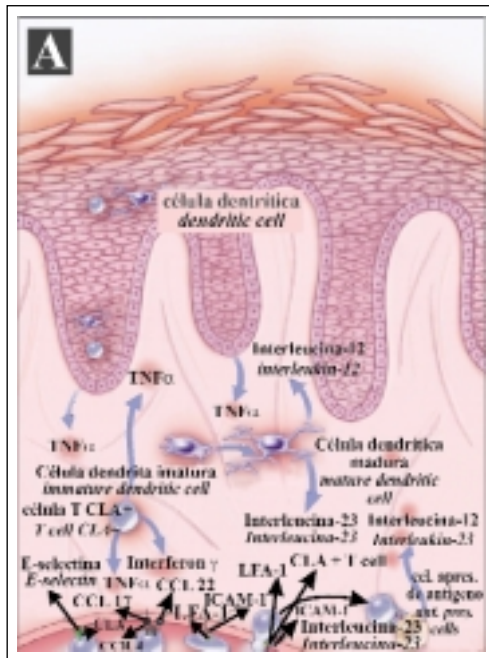
c) Desvio no sistema imune

Nos pacientes psoriásicos, nota-se o predomínio fenotípico de células T tipo 1, com suas respectivas citocinas pró-inflamatórias, que inclui TNF α , INF γ e interleucina IL-2, IL-12, IL-8. O uso de proteínas de ocorrência natural no organismo pode levar a uma modificação nesse padrão de células T1. Tem-se observado que as citocinas de células T tipo 2, como a IL-4, IL-10 e IL-11, em doses fisiológicas ou superiores, podem inibir a proliferação de

Efalizumab is a humanized anti-CD11a monoclonal antibody. Each body binds with to the LFA-1 (CD11a) alpha chain and blocks its interaction with ICAM-1. As such, it prevents the activation and migration of T cells.²²

c) Immune deviation

In psoriatic patients, a phenotypic predominance of T cell type 1 is observed with its respective pro-inflammatory cytokines, which include TNF-alpha, INF-gamma and interleukin Il-2, IL-12, IL-8. The use of proteins naturally occurring in the organism may lead to a modification of this T1 cell pattern. It has been noted that T cell type 2 cytokines, like IL-4, IL-10 and IL-11, in physiological or greater doses, may inhibit the proliferation of T cell type 1



PELE PSORIÁTICA – painel A

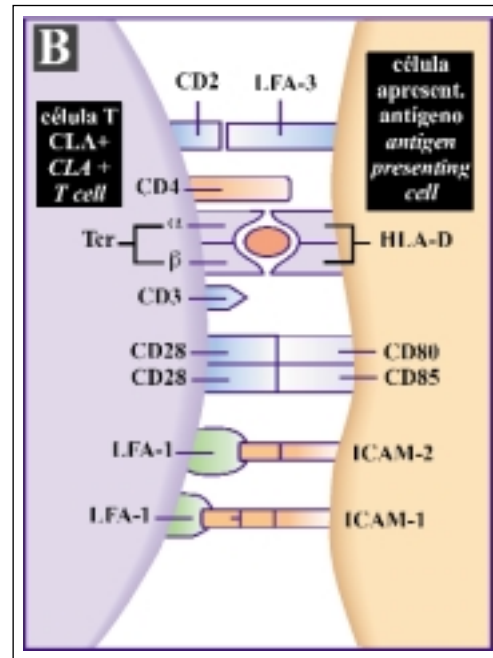
A pele psoriática é caracterizada pela hiperproliferação de queratinócitos, resultando no padrão de acentuação de criptas e cristas. Os queratinócitos, as células dendríticas e os macrófagos na pele podem produzir fator de necrose tumoral γ (TNF α). As células T CLA (antígeno linfocítico cutâneo) positivas para antígeno psoriático, tanto aquelas residentes na pele quanto aquelas recrutadas da circulação, produzem citocinas do tipo I (incluindo TNF α e interferon γ - INF γ), quando são ativadas pelas células apresentadoras de antígeno. (*)

O recrutamento de células T CLA+ circulantes para a pele envolve interação sequencial entre CLA e E-selectina, quimioquinas CC e seus receptores e antígeno associado à função leucocitária 1 (LFA-1) e a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), nas vênulas pós-capilares da derme. Esta última interação é a que garante uma adesão firme e extravasamento da célula T. (#)

PSORIATIC SKIN – Panel A

Psoriatic skin is characterized by hyperproliferation of keratinocytes, resulting in an accentuated pattern of crypts and crests. The keratinocytes, dendritic cells and macrophages in the skin might produce tumoral necrosis factor alpha (TNF α). Psoriatic antigen positive CLA (cutaneous lymphocytic antigen) T cells, i.e. those residing on the skin as well as those recruited from the circulatory system, produce type 1 cytokines (including TNF α and interferon γ - INF α), when activated by antigen presenting cells. ()*

Recruiting the CLA+ T cells circulating to the skin involves sequential interactions between CLA and E-selectin, chemokines CC and their receptors and the leukocyte-function associated antigen 1 (LFA-1) and intercellular adhesion molecule (ICAM-1), in the postcapillary venules of the dermis. The latter interaction is the one to guarantee firm adhesion and T cell extravasation. (#)



SINAPSE IMUNE – painel B

O termo “sinapse imune” é utilizado para descrever a ligação específica de pares de receptores e ligantes na interface entre a célula T e a célula apresentadora de antígeno. O receptor da célula T reconhece peptídeos antigênicos específicos que estão ligados a moléculas do complexo de histocompatibilidade maior (HLA-D, demonstrado nesta ilustração). A célula T CD4 se liga a um sítio diferente da molécula de HLA-D e a célula T CD28 se liga às moléculas co-estimulatórias CD80 e CD86 da célula apresentadora de antígeno. As interações entre o LFA-1 da célula T e o ICAM-1 da célula apresentadora de antígeno ajudam a estabilizar a sinapse imune. Ainda é representada aqui a interação entre a célula T CD2 e o LFA-3. (§) Alguns estímulos, como o TNF α , aumentam a expressão das moléculas CD80 e CD86 nas células dendríticas.

IMMUNE SYNAPSE – Panel B

The term “immune synapse” is used to describe the specific binding between pairs of receptors and ligands on the interface between a T cell and antigen presenting cell. The T cell receptor recognizes specific antigenic peptides anchored to molecules of the major histocompatibility complex (HLA-D, as shown in this illustration). T CD4 cell is bound to a different site of the HLA-D molecule and T cell CD28 connects with costimulatory molecules CD80 and CD86 of the antigen presenting cell. Interactions between LFA-1 of the T cell and ICAM-1 of the antigen presenting cell help stabilize the immune synapse. Furthermore, the interaction between T CD2 and LFA-3 is shown. (§)

Some stimuli, like TNF α , increase CD80 and CD86 molecule expression in the dendritic cells.

Figura 1: ESTRATÉGIAS DE AÇÃO DOS BIOLÓGICOS

* Etanercept e Infliximab – bloqueia a ligação do TNF α ao seu receptor interfere, indiretamente, na expressão das moléculas CD80 e CD86 nas células dendríticas

Efalizumab – bloqueia a ligação LFA-1 e ICAM-1 desestabiliza a sinapse imune

§ Alefacept - bloqueia a interação entre a célula T CD2 e o LFA-3

Figure 1: THERAPEUTIC STRATEGIES OF BIOLOGICS

* Etanercept AND Infliximab – blocks TNF α from binding to its receptor interferes indirectly in CD80 and CD86 molecule expression in the dendritic cells

Efalizumab – blocks LFA-1 and ICAM-1 binding destabilizes the immune synapse

§ Alefacept - Blocks interaction between T CD2 and LFA-3

Adaptado, com autorização, de Thomas S. Kupper / Adapted with permission from Thomas S. Kupper

células T tipo 1 e, conseqüentemente, a produção de suas citocinas.^{13,17}

Com a inversão das citocinas predominantes, há modificação na resposta imune, interrompendo o mecanismo de manutenção da psoríase.

Os resultados dos ensaios clínicos foram bons, porém inferiores àqueles obtidos com outros agentes biológicos. Acredita-se que melhores resultados possam ocorrer com sinergismo entre essas citocinas de células T tipo 2 e anticorpos anti-IL-12.¹³

d) Inativação de citocinas

As citocinas, se já foram produzidas, podem ser bloqueadas antes que ajam na patogênese da psoríase. Tem-se conseguido bloqueá-las com o uso de anticorpos monoclonais e agentes de fusão protéica.^{13,14,17}

Dentre as citocinas envolvidas na psoríase, destaca-se o TNF α , devido a sua participação direta no início da resposta imune e a seus efeitos sobre os queratinócitos, estimulando sua hiperproliferação pela ação do fator de crescimento epidérmico (EGF), e sobre o endotélio, onde aumenta a adesão de moléculas e o fator de crescimento do endotélio dos vasos (VEGF).

O etanercept, o infliximab e o adalimumab são drogas que agem bloqueando a ação do TNF α .²⁷

O infliximab e o adalimumab são anticorpos monoclonais anti-TNF α . O etanercept é uma fusão protéica Ig-receptor TNF α .²⁸

PRODUÇÃO DE UMA MEDICAÇÃO BIOLÓGICA

Para sintetizar as drogas que agirão na psoríase, algumas exigências devem ser seguidas.¹³

- A ligação desses agentes deve ser específica

Para que isso aconteça, podem-se utilizar as seguintes estratégias.

A síntese *de novo*, em laboratório, de proteínas que ocorrem naturalmente, os ligantes. Eles podem ser receptores ou marcadores de superfície celular (assim, a derivação **cept**, na nomenclatura dos agentes biológicos).

A síntese de anticorpos monoclonais (em inglês, *monoclonal antibody*) em animais de laboratório (derivação **mab**).²⁹ Em relação à terminologia mab existem os seguintes sufixos que são utilizados na nomenclatura dos medicamentos biológicos: umab = anticorpo monoclonal humano; zumab = anticorpo monoclonal humanizado; ximab = anticorpo monoclonal quimérico.

- A ligação deve ser suficiente para o efeito desejado, que deve ser duradouro

A molécula formada, um ligante ou um anticorpo, deve manter-se na circulação e nos tecidos, de tal forma que não sejam necessárias doses repetidas da medicação.

Essa proteína, já sintetizada, é conjugada a uma imunoglobulina humana, em geral a IgG1, que assim não é eliminada pelo sistema retículo-endotelial. Portanto, persiste circulando e agindo nos tecidos por tempo mais prolongado.¹³

and, consequently, cytokine production.^{13,17}

With the inversion of predominant cytokines, the immune system undergoes modification and interrupts the mechanism by which the psoriasis is maintained.

The results of the clinical essays were good, though inferior to those obtained with other biologic agents. Better results might occur with synergy between these T-cell type 2 cytokines and anti-IL-12 antibodies.¹³

c) Inactivation of cytokines

Cytokines, if already produced, may be blocked prior to acting on the pathogenesis of the psoriasis. They have managed to be blocked with the use of monoclonal antibodies and protein fusion particles.^{13,14,17}

Among the cytokines involved in psoriasis, TNF-alpha stands out due to its direct participation at the very outset of the immune response and to its effects on keratinocytes, which stimulate their hyperproliferation through the action of epidermal growth factor (EGF). TNF-alpha is also noteworthy due to its participation on the endothelium, where it increases molecular adhesion and vascular endothelium growth factor (VEFG).²⁷

Etanercept, infliximab and adalimumab are drugs that work toward preventing the action of TNF-alpha.²³

Infliximab and adalimumab are anti-TNF-alpha monoclonal antibodies. Etanercept is a TNF-alpha Ig-receptor fusion protein.²⁸

PRODUCTION OF A BIOLOGIC MEDICATION

To synthesize drugs that act on psoriasis, a few safeguards must be taken.¹³

- The binding of these agents must be specific

For this to happen, the following strategies may be employed.

The de novo in-laboratory synthesis of proteins that occur naturally, the ligands. They may be receptors or cellular surface markers (hence, the "cept" derivation in the nomenclature of biologic agents).

The synthesis of monoclonal antibodies in laboratory animals (mab).²⁹ In relation to mab terminology, the following suffixes exist and are utilized in the nomenclature of biological medications: umab: human monoclonal antibody; zumab: humanized monoclonal antibody; ximab: chimeric monoclonal antibody.

- The bind must be enough for the desired effect, which must be long-lasting

The formed molecule-a ligand or antibody-must be maintained in circulation or in the tissues so that repeated doses of medication are not necessary.

This synthesized protein is coupled to a human immunoglobulin, in general IgG1, which is thus not eliminated by the reticuloendothelial system. It keeps circulating and acting on the tissues for a longer period of time.¹³

- Os agentes devem ser imunologicamente silenciosos

É importante que esses agentes não estimulem o sistema imune, de maneira que não permitam o desenvolvimento de sintomas de toxicidade ou desencadeiem a formação de anticorpos neutralizantes contra eles próprios.^{30,31}

Quando fusões protéicas são entre ligantes e humanos, o sistema imunológico não os reconhece como estranhos. Já os anticorpos monoclonais sintetizados em animais, em geral camundongos, devem ser humanizados, isto é, ligados a proteínas do tipo murina, para que diminuam as reações imunológicas.

ALEFACEPT (Amevive®)

Esse agente inibe a ativação e a proliferação da célula T, ao se ligar à molécula CD2 dessas células e bloquear sua interação com o LFA-3. Também estimula a expressão de receptores ativos das células NK e macrófagos, levando à apoptose de células T com altos níveis de CD2, que são as células de memória ativadas. Essa particularidade garante a especificidade de sua ação, poupando as células T nativas, de tal forma que a redução do número de células T na pele é maior do que na circulação.

O uso do alefacept está aprovado pelo FDA tanto pela via intravenosa (IV), na dose de 7,5mg por semana, quanto por via intramuscular (IM), 15mg por semana. Em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, utilizando a dose de 7,5mg/semana, IV, em dois ciclos de 12 semanas, com intervalo de 12 semanas entre eles, foram incluídos 553 pacientes divididos em três grupos, tendo o primeiro grupo recebido dois ciclos de alefacept; o segundo, um ciclo de alefacept e um de placebo; e o terceiro, um ciclo de placebo e um de alefacept. Em ambos os ciclos, o Pasi diminuiu naqueles pacientes que receberam alefacept por 12 semanas e continuou a diminuir depois da última dose. No primeiro ciclo a redução máxima do Pasi inicial foi de 47% nos grupos com alefacept e 20% no grupo placebo. O grupo que recebeu o segundo ciclo de alefacept teve um benefício adicional, com redução de 54% do Pasi inicial na sexta semana pós-tratamento.³²⁻³⁵

Deve-se fazer monitorização do número de linfócitos ao longo do tratamento. Observou-se que os melhores resultados ocorreram nos pacientes que sofreram redução na contagem dos linfócitos basais maior ou igual a 25%. Essa redução ocorre nas seis primeiras semanas do tratamento, e a contagem das células deve ser feita a cada duas semanas, a partir do início do tratamento.³⁴

A administração da droga é bem tolerada, tanto por via IM quanto por via IV. Os efeitos adversos relatados, como calafrios, estados gripais e faringite, e reações no local da injeção IM foram menores no segundo ciclo do que no primeiro. Com contagem de linfócitos abaixo de 250 células/ μ L são descritas infecções oportunistas, leves e responsivas à terapêutica convencional.^{34,36}

- The agents must be immunologically silent

It is important for these agents to not stimulate the immune system so as to not allow toxicity symptoms to develop or trigger the formation of neutralizing antibodies against themselves.^{13,31}

When fusion proteins are between ligands and humans, the immunological system does not identify them as foreign. Synthesized monoclonal antibodies in animals, especially in mice, must be humanized, i.e. anchored to murine type proteins, to curb immunological reactions.

ALEFACEPT (Amevive®)

This agent inhibits the activation and proliferation of T cells by binding CD2 molecule of these cells and preventing their interaction with LFA-3. It also stimulates the expression of active NK cell receptors and macrophages, leading to T-cell apoptosis with high levels of CD2, which are the activated memory cells. This peculiarity ensures the specificity of its action. It saves native T cells so that the number of T cells in the skin is greater than in circulation.

The use of alefacept has been approved by the FDA to be administered either intravenously (IV), in doses of 7.5 mg per week, or intramuscularly (IM), 15 mg weekly. A randomized, double-blind, placebo-controlled study was performed on 553 patients, utilizing the 7.5 mg weekly dose, IV in two 12 week cycles, separated by a 12 week interval. They were divided into three groups, with the first one receiving two cycles of alefacept; the second, one cycle of alefacept and a placebo cycle; and the third, a placebo cycle and an alefacept cycle. In both cycles, PASI fell in patients who received alefacept for 12 weeks and continued falling after the last dose. In the first cycle, the maximum reduction of the original PASI was 47% in groups with alefacept and 20% in placebo groups. The group receiving the second cycle of alefacept has an additional benefit of a 54% drop in the original PASI in the sixth week of post-treatment.³²⁻³⁵

The lymphocyte count must be monitored during the entire treatment. The best results were seen to occur in patients experiencing a reduction in basal lymphocyte count which was greater or equal to 25%. This reduction takes place within the first six weeks of treatment. The cell count must be made every two weeks from the beginning of treatment.³⁴

Administering the drug is well tolerated by IM as well as IV. Reported adverse effects, such as shivering, colds and sore throat, and reactions at the IM injection site were lesser during the second cycle than the first. When the lymphocyte count falls below 250 cells/ μ L opportunistic infections are described, though they are mild and responsive to conventional therapy.³⁴

EFALIZUMAB (Raptiva®)

Essa droga é um anticorpo monoclonal murínico, humanizado, contra CD11a, a subunidade α do LFA-1. Ao bloquear essa cadeia, evita-se a ativação das células T, sua migração para a pele e adesão aos queratinócitos.³⁷

É administrado por via subcutânea (SC), na dose de um a 2mg/kg, semanalmente, por 12 semanas. Após intervalo de 12 semanas, pode-se iniciar um novo ciclo.³⁷ Estão em curso ensaios clínicos com uso continuado por via SC, com bons resultados.^{37,38}

Os efeitos colaterais agudos são cefaléia, calafrios, febre, náuseas, vômitos e mialgia. Ocorrem nos dois primeiros dias de administração e tendem a regredir ao longo do tratamento. Além deles, ainda são descritos quadros infecciosos de leve intensidade, astenia e exacerbação da psoríase. Em alguns casos foi relatado "efeito rebote", após a suspensão da droga ao final das 12 primeiras semanas, semelhante ao que ocorre com a ciclosporina.^{38,39}

Estudos clínicos em fase III, duplo-cegos, randomizados, controlados com placebo, com doses de um e 2mg/kg/dia por 12 semanas demonstram melhora de 75% do Pasi inicial em 27,6% e 29,2% dos pacientes, respectivamente, contra 3,4% do grupo placebo. Melhora de 50% do Pasi inicial ocorre em 55,6% e 54,5% dos pacientes, respectivamente.^{37,40}

ETANERCEPT (Enbrel®)

O etanercept é uma proteína recombinante de receptor de TNF α , ligada à fração Fc da imunoglobulina humana G1 (IgG1). Apesar de carregar essa fração, o etanercept não induz, *in vitro*, lise celular mediada por complemento. A droga age de maneira análoga ao que ocorre naturalmente no organismo, bloqueando de forma competitiva a ligação do TNF α aos receptores de superfície das células, ao se ligar a essa citocina.^{41,42} Além disso, apresenta baixa antigenicidade.^{43,44}

É administrado por via SC, na dose de 25mg, duas vezes na semana.⁴³

O etanercept foi aprovado pelo FDA para artrite reumatóide (AR) e artrite psoriásica (AP). Observou-se que pacientes portadores de AP apresentavam melhora clínica nas lesões cutâneas de psoríase. Esse fato estimulou os estudos para seu uso na psoríase em placas.^{42,44,45}

Tem-se estudado a associação entre etanercept e MTX na artrite reumatóide. Em um estudo controlado, duplo-cego, randomizado, comparou-se o uso isolado do etanercept e do MTX à terapia com as duas drogas associadas. Os resultados obtidos demonstram que a combinação das duas drogas reduziu significativamente a atividade da doença, além de produzir recuperação funcional da articulação e retardo na progressão radiológica do processo.⁴⁶ O etanercept também pode ser usado associado ao PUVA.

Nos ensaios clínicos, os efeitos colaterais descritos são poucos, em comparação ao grupo placebo. Reações no local da injeção, como eritema, prurido, dor e edema foram

EFALIZUMAB (Raptiva®)

This drug is a murinic, humanized monoclonal antibody utilized against CD11a, namely subunit α of LFA-1. It prevents this chain and thereby avoids activating T cells and their migration to the skin and adhesion to keratinocytes.

It is administered subcutaneously (SC) in a 1-to-2 mg/kg dose on a weekly basis for 12 weeks. Following a 12-week interval, a new cycle may be started.³⁷ Clinical studies are in progress to determine further effects of continuous SC use. They have shown good results thus far.^{37,38}

Acute side effects are cephalaea, shivering, fever, nausea, vomiting and myalgia. Side effects occur within the first two days of administering the drug and tend to regress during treatment. In addition to these, other mild-intensity infectious conditions have been described, like asthenia and exacerbation of the psoriasis. In some cases, a "rebound effect" was reported after withdrawing the drug at the end of the first 12 weeks. This is similar to what occurred with cyclosporine.^{38,39}

Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical studies with 1-to-2 mg/kg daily doses for 12 weeks demonstrated a 75% improvement of the original PASI in 27.6% and 29.2% of patients, respectively, compared to 3.4% for the placebo group. A 50% improvement of the original PASI occurs in 55.6% and 54.5% of patients, respectively.^{37,40}

ETANERCEPT (Enbrel®)

*Etanercept is a recombinant TNF- α receptor protein binding the FC fraction of human immunoglobulin G1 (IgG1). Despite carrying this fraction, etanercept does not *in vitro* induce complement-mediated cellular lysis. The drug works analogically to one naturally occurring in the organism. It competitively prevents TNF- α from binding to the receptors of the cell surface, when anchored to this cytokine.^{41,42} In addition, it presents with low antigenicity.^{43,44}*

It is administered SC in a 25 mg dose twice weekly.⁴³

Etanercept was approved by the FDA for rheumatoid arthritis (RA) and psoriatic arthritis (PA). It is observed in PA patients, showing good clinical improvement on the cutaneous psoriasis lesions. This is the reason for which studies have been undertaken on its use with plaque psoriasis.^{42,44,45}

The association with etanercept and MTX in rheumatoid arthritis has been studied. In a randomized, double-blind, placebo-controlled study, the isolated use of etanercept and MTX was compared with treatments using the two drugs in tandem. The results obtained show that the combination of the two drugs significantly reduced the disease's activation, in addition to producing a functional recovery of the joint and delaying radiological progression of the process.⁴⁶ Etanercept can also be used in association with PUVA.

In clinical trials, the side effects described are scarce when compared to the placebo group. Reactions at the injection site, like erythema, pruritus, pain and edema,

os mais citados. Também podem ocorrer infecções leves, que necessitam internação, mas em poucos casos.⁴⁶ Até o presente não foi observado aumento na incidência de neoplasias malignas.⁴⁷

INFLIXIMAB (Remicade®)

O infliximab, como o etanercept, é uma droga que bloqueia a ação do TNF α , porém é um anticorpo monoclonal quimérico antiTNF α , humanizado. O TNF α circulante, ligado ao anticorpo, não se liga a seu receptor nem o ativa. Também é possível que a droga se ligue ao TNF α , já acoplado a seu receptor, o que permitiria a inversão do processo no controle da psoríase. Além disso, esse anticorpo participa, mediado por complemento, na lise das células que expressam o TNF α em sua superfície.⁴⁸

Até o momento, essa droga está autorizada pelo FDA para o tratamento de doença de Crohn (DC) e AR. Ensaios clínicos controlados, multicêntricos, em psoríase e artrite psoriática estão em andamento. Na psoríase em placas existem relatos de aumento da eficácia quando combinado com fototerapia UVB.^{49,53}

É administrado por via IV lenta, em períodos de duas a três horas de infusão, na dose de 5mg/kg em DC e 3mg/kg em AR. Depois da primeira infusão, são repetidas novas doses em duas e seis semanas, e, a seguir, a cada oito semanas. Os melhores resultados para o uso em psoríase são obtidos com dose de 10 mg/kg, respeitando os mesmos intervalos.^{48,54,55}

A medicação é bem tolerada. Os efeitos colaterais mais comuns são relacionados à infusão e incluem dispnéia, urticária, hipotensão, rubor e cefaléia. Esses eventos podem ocorrer até duas horas após a infusão e devem ser monitorados em ambiente hospitalar. Existem alguns relatos de ocorrência de síndrome semelhante ao lúpus, quando o tratamento deve ser suspenso. Os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva leve devem ser acompanhados, e, caso ocorra piora do quadro, a medicação também deve ser interrompida.^{48,56}

É contra-indicada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva moderada à grave e em curso de infecção ativa.⁴⁸

Alguns cuidados devem ser tomados ao se indicar o tratamento com drogas imunomoduladoras. Assim, antes do início, deve-se fazer uma triagem para tuberculose, hepatite, HIV, perfil metabólico e hemograma completo. Durante o tratamento, estão proibidos imunizações com vírus vivo.^{49,57}

CONSIDERAÇÕES SOBRE O USO DOS AGENTES BIOLÓGICOS NA PRÁTICA CLÍNICA DO DERMATOLOGISTA

O uso dos biológicos representa uma nova modalidade de terapia na dermatologia. Apesar de já serem utilizados há alguns anos em outras especialidades, como na reumatologia, deve-se ter cautela em relação a sua toxicidade, seja renal, hepática ou para a medula óssea, além da imunossupressão, teratogenicidade e carcinogênese.

were the most cited. Mild infections might also occur, which at times require hospitalization.⁴⁶ Thus far, there has been no observed increase in the incidence of malignant neoplasias.⁴⁷

INFLIXIMAB (Remicade®)

Infliximab, like etanercept, is a drug that prevents the action of TNF-alpha. However it is an anti-TNF-alpha chimeric monoclonal humanized antibody. Circulating TNF-alpha, anchored to the antibody, neither binds to its receptor nor activates it. The drug might connect with the TNF-alpha already coupled to its receptor. This leads to inverting the process of controlling psoriasis. In addition, this antibody participates in the complement-mediated lysis of the cells expressing the TNF-alpha on their surface.⁴⁸

For the time being, this drug is authorized by the FDA for treating Crohn's disease (CD) and RA. Controlled, multicenter clinical trials on psoriasis and psoriatic arthritis are under way. Reports do exist that show increased effectiveness on plaque psoriasis when in combination with UVB phototherapy.^{49,53}

It is administered by slow IV in periods of two-to-three hours of infusion, in a 5 mg/kg dose for CD and 3 mg/kg for RA. After the first infusion, new doses are repeated every two-to-six weeks, and afterward every eight weeks. The best results for use on psoriasis are obtained with a 10 mg/kg dose, by respecting the same intervals.^{48, 54,55}

The medication is tolerated well. The most common side effects are related to infusion and include dyspnea, urticaria, hypotension, rubor and cephalaea. These events can occur up to two hours after the infusion and must be monitored in a hospital environment. A few reports exist on the occurrence of a syndrome similar to lupus, at which time the treatment must be suspended. Patients with mild congestive cardiac insufficiency must be followed up. In the event the condition worsens, medication must also be interrupted.^{48,56}

It is counter-indicated in patients with moderate to severe congestive cardiac insufficiency and for those in the midst of an active infection.⁴⁸

Some care must be taken when indicating treatment with immunomodulator drugs. Thus, prior to starting treatment, patients must be sorted out for tuberculosis, hepatitis, HIV, metabolic profile and complete hemogram. During treatment, immunization with a living virus is prohibited.^{49,57}

CONSIDERATIONS ON USING BIOLOGIC AGENTS IN THE DERMATOLOGISTS' CLINICAL PRACTICE

The use of biologics represents a novel therapeutic approach in dermatology. It has been used for a few years in other specialties, like rheumatology. Dermatologists must nonetheless be vigilant regarding the toxicity of biologics, whether it be renal, hepatic or on the bone marrow, in addition to immunosuppression, teratogenicity and carcinogenesis.

Os ensaios clínicos com os agentes biológicos indicam uma evidente melhora do quadro clínico da psoríase, referido como Pasi 75, próxima de 40% a 60%.^{32,33,34,35,37,40} Devido à cronicidade da doença e ao alto custo dos medicamentos, é possível que no Brasil os biológicos sejam utilizados em terapias combinadas, tópicas ou sistêmicas. Assim, os medicamentos de uso clássico, como o metotrexato (MTX), a ciclosporina, os retinóides e a fototerapia, possivelmente continuarão a ser utilizados.⁵⁷ Nessa condição, consegue-se potencializar os efeitos de cada droga além de diminuir os efeitos tóxicos e o custo do tratamento. No entanto, os efeitos tóxicos das drogas clássicas, que são bem conhecidos, devem ser lembrados ao se realizar a combinação com os biológicos. Sabe-se que esses não são nefrotóxicos ou hepatotóxicos e assim parecem úteis para as associações com o MTX ou a ciclosporina.⁵⁷

Outro aspecto a se considerar é o aumento da imunossupressão, quando em uso combinado com as drogas clássicas, assim como com a azatioprina, a hidroxiuréia e o micofenolato mofetil.^{57,58,59} Pelos estudos atuais, os biológicos têm menor impacto sobre a imunossupressão, quando comparados às drogas tradicionais, pois agem em etapas específicas do processo imune. Ainda assim, deve ser considerado o potencial carcinogênico, principalmente quando em uso prolongado, ou em pacientes com risco aumentado para neoplasia cutânea, como naqueles que já utilizaram fototerapia por longo tempo.⁵⁶

Em reumatologia, utiliza-se o infliximab associado ao MTX na tentativa de se evitar a formação de anticorpos antiquméricos, e ainda não foi relatado aumento da carcinogênese com essa associação ou com o etanercept e o MTX.⁶⁰ Entretanto, são necessários mais estudos e maior tempo de uso dessas drogas para a obtenção de conclusões definitivas.

Além das associações deve-se considerar também a terapia seqüencial. Sob essa perspectiva, dois dos agentes biológicos em estudo, o efalizumab e o infliximab, parecem agir com rapidez, sendo, potencialmente, drogas de escolha no tratamento inicial da psoríase.^{60,61} Por outro lado, o etanercept demonstra manutenção de seus efeitos por até seis meses depois do final da terapia. O alefacept também induz períodos de remissão maiores e melhor eficácia em ciclos subseqüentes da terapia. Assim, parece que serão úteis em uma segunda fase da terapia seqüencial.^{57,62,63}

Portanto, não há dúvida de que, à semelhança do que ocorre na reumatologia, o uso dos biológicos pode vir a representar um ganho na QV dos pacientes com psoríase, com menos efeitos colaterais ou com efeitos mais facilmente contornáveis.

Outro aspecto importante a se considerar é o custo do tratamento. Nos Estados Unidos da América e Europa, esses medicamentos são subsidiados pelas seguradoras ou pelos governos, e o tratamento com algum dos produtos já disponíveis no mercado, como o etanercept e o infliximab, custam entre US\$ 12.000 e US\$ 20.000 dólares/ano, por

Clinical essays with biologic agents indicate a net improvement of the clinical condition of psoriasis, referred to as PASI 75, to the effect of 40% to 60%.^{32,33,34,35,37,40} Since psoriasis is a chronic disease and the medications for treating it are expensive, in Brazil biologics will most likely be used in combination, topical or systemic therapies. As such, the traditional medications, like methotrexate (MTX), cyclosporine, retinoids and phototherapy, will probably keep being used.⁵⁷ In this situation, the effects of each drug will have been potentialized, and their toxic effects and the cost of treatment reduced. Nonetheless, the toxic effects of the traditional drugs-which are well known-must be recalled when performing a combination with biologics. It is also known that they are not nephrotoxic or hepatotoxic and that they seem to be useful in associations with MTX or cyclosporine.⁵⁷

Another aspect to be considered is increased immunosuppression when in combination with traditional drugs, like with azathioprine, hydroxyurea and mycophenolate mofetil.^{57,58,59} In current studies, biologics have less impact on immunosuppression compared to traditional drugs, because they act in accordance with specific steps of the immune process. Still, the carcinogenic potential must be considered mainly with prolonged use, or in patients with an increased risk of cutaneous neoplasia, like in those who have already been using phototherapy for a long time.⁵⁶

In rheumatology, infliximab is used in association with MTX in an attempt to prevent the formation of anti-chimeric antibodies. There were no reports of increased carcinogenesis with this association or with etanercept and MTX.⁶⁰ More studies are required, though, as is more time for these drugs to obtain definitive conclusions.

Apart from these associations, sequential therapy must be considered as well. From this perspective, two biologic agents being studied, efalizumab and infliximab, seem to act quickly. They are the drugs of choice for treating psoriasis.^{60,61} On the other hand, etanercept has proved to keep its effects for up to six months after the end of therapy. Alefacept also induces periods of greater remission and better efficacy in subsequent therapeutic cycles. Therefore, it seems as though they will be useful in a second phase of sequential therapy.^{57,62,63}

As happened with rheumatology, there is little doubt that the use of biologics may come to represent a gain in the quality of the life of psoriasis patients, with less side effects or, at least, with more easily avoidable side effects.

Another important aspect to consider is the cost of treatment. In the United States of America and Europe, these medications are subsidized by insurance firms or governments. Treatment with products like etanercept and infliximab is already available on the market at a cost ranging from US\$ 12,000 to US\$ 20,000 annually per patient. This fact makes biologics one of the most expensive medications for developing countries like Brazil. Yet it is necessary to elaborate treatment strategies for different use

paciente. Esse fato coloca os biológicos entre os medicamentos de altíssimo custo para países em desenvolvimento, como o Brasil. Portanto, faz-se necessário elaborar estratégias de tratamento, com diferentes opções de uso, como as associações ou terapias rotacionais.⁵⁶

Assim, nos próximos anos, estudos mais completos, comparativos e com maior tempo de duração devem ser realizados para se aprimorar a melhor indicação dessa nova classe de medicamentos na dermatologia. Os biológicos representam, atualmente, uma nova esperança no manejo da psoríase. Devem ser observados de forma séria, com especial atenção aos possíveis efeitos secundários, como o risco de reativação de tuberculose, e a seu alto custo. A confirmar com novos trabalhos, a dermatologia poderá ter a oportunidade de vivenciar uma nova era de terapia, tão importante quanto a introdução dos corticosteróides ou mais. É importante e necessário que os dermatologistas se eduquem para esta nova era que se vislumbra; assim não ficarão à margem de outras especialidades. □

*options, like association or rotational therapies.*⁵⁶

This is why in upcoming years, more complete comparative and long-lasting studies must be performed in order to upgrade the best indication for this new class of medications in dermatology. Biologics currently represent a new hope for managing psoriasis. The risk of reactivating tuberculosis and its high cost must be observed seriously with special attention given to its possible side effects. Were the drug to be confirmed in new studies, dermatologists might find themselves faced with an opportunity to experience a novel step in therapy. Indeed, this step might be as important as the introduction of corticosteroids was in its time-or more. It is important and necessary for dermatologists to upgrade their knowledge for this new era, whose signs can already be glimpsed. This is how dermatologists will ensure their place in further research and not be left on the side-lines from other medical and scientific specialties. □

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Arruda LHF, Campbell GAM, Takahashi MD. Psoríase. *An Bras Dermatol* 2001; 76(2):141-67.
2. Leibold M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361:1197-204.
3. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 140(suppl. 54):1-7.
4. Camp RDR. Updates from the Third International Congress on Psoriasis: from gene to clinic, the Royal College of Physicians, London, UK, 21-23 November 2002. *Br J Dermatol* 2003; 148:878-84.
5. Kirby B e Griffiths CEM. Psoriasis: the future. *Br J Dermatol* 2001; 144(suppl 58):37-43.
6. Krueger GG, Feldman SR, Camisa C, Duvic M, Elder JT, Gottlieb AB et al. Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: What defines mild, moderate and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:281-5.
7. Mackay IR e Rosen FS. Advances in immunology. *N Engl J Med* 2001; 345(5):340-50.
8. Arruda LHF, Moraes APF. The impact of psoriasis on quality of life. *Br J Dermatol* 2001;144(suppl 58):33-36.
9. Frederiksson T e Pettersson V. *Dermatológica* 1978; 157:238-44.
10. Menter MA, Krueger GC, Feldman SR e Weinstein GD. Psoriasis treatment 2003 at the new millennium: Position paper on behalf of the authors. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2suppl):S39-S43
11. Olsen EA. The pharmacology of methotrexate *J Am Acad Dermatol* 1991;25:306-18.
12. Najarian DJ e Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:805-21.
13. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2suppl.):S44-S50.
14. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46:1-23.
15. Deventer SJH. Anti-tumour necrosis factor therapy in Crohn's disease: where are we now? *Gut* 2002; 51:362-3.
16. Sandborn WJ e Targan SR. Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122:1592-608.
17. Gordon KB e McCormick TS. Evolution of biologic therapies for the treatment of psoriasis. *SKINmed* 2003; 2(5):286-94.
18. Robert C e Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *N Engl J Med* 1999; 341(24):1817-28.
19. Gottlieb AB, Krueger JG, Witkowski K, Dedrick R, Walicke PA e Garovoy M. Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease - immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of Efalizumab, an anti-CD11a antibody. *Arch Dermatol* 2002; 138:591-600.
20. Nickoloff BJ, Kunkel SL, Burdick M e Strieter RM. Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras - validation of a new animal model. *Am J Pathol* 1995; 146(3):580-8.
21. Nickoloff BJ, Wrone-Smith T, Bonish B, Porcelli SA. Response of murine and normal human skin injection of allogenic blood-derived psoriatic immunocytes. *Arch Dermatol* 1999; 135:54-52.
22. Kupper TS. Immunologic Targets in Psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349(21):1987-90.
23. Griffiths CEM. Immunotherapy for psoriasis: from serendipity to selectivity. *Lancet* 2002; 359:279-80.
24. Kirby B e Griffiths CEM. Novel immune-based therapies for psoriasis. *Br J Dermatol* 2002; 146:546-51.
25. Naldi L. Alefacept for psoriasis: promising drug, open questions. *Arch Dermatol* 2002; 138:1238-40.
26. Leibold M, Tyring SK, Hamilton TK, Toth D, Glazer S, Tawfik NH et al. A novel targeted T-cell modulator, Efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349:2004-13.
27. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349:2014-22.
28. Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R, Abdulghani A,

- Romano P, Chaudhari U et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:68-75.
29. Mehrabi D, DiCarlo JB, Soon SL, McCall CO. Advances in the management of psoriasis: monoclonal antibody therapies. *Int J Dermatol* 2002; 41:827-35.
30. Barland C. Addition of low-dose methotrexate to infliximab in the treatment of a patient with severe, recalcitrant pustular psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139:949-50.
31. Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 345:248-55.
32. Lebwohl M, Christophers E, Langley R, Ortonne JP, Roberts J and Griffiths CEM. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139:719-27.
33. Krueger GG, Papp KA, Stough DB, Loven KH, Gulliver WP, Ellis, CN. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:821-33.
34. Finlay AY, Salek MS and Haney J. Intramuscular alefacept improves health-related quality of life in patients with chronic plaque psoriasis. *Dermatology* 2003; 206:307-15.
35. Lowe NJ, Gonzalez J, Bagel J, Caro I, Ellis CN and Menter A. Repeat courses of intravenous alefacept in patients with chronic plaque psoriasis provide consistent safety and efficacy. *Int J Dermatol* 2003; 42:224-30.
36. Krueger GG and Callis KP. Development and use of alefacept to treat psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:S87-97.
37. Leonardi CL. Efalizumab: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:S98-104.
38. Granstein RD. New treatments for psoriasis. *N Engl J Dermatol* 2001; 345:284-7.
39. Tutrone WD, Kagen MH, Barbagallo J, Weinberg JM. Biologic therapy for psoriasis: a brief history, II. *Cutis* 2001; 68:367-72.
40. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:3073-80.
41. Mease PJ. Etanercept, a TNF antagonist for treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Skin Therapy Letter* 2003; 8(1):1-4.
42. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342:763-9.
43. Goffe B, Cather JC. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:S105-11.
44. Culy CR, Keating GM. Etanercept: an updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs* 2002; 62(17):2493-537.
45. Kurschat P, Rubbert A, Poswig A, Scharffetter-Kochanek K, Krieg T, Hunzelmann N. Treatment of psoriatic arthritis with etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:1052.
46. Heidje LKD, Jager JP, Gough A et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363:675-81.
47. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356:385-90.
48. Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:S112-7.
49. Victor FC, Gottlieb AB. TNF- α and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Drug Dermatol* 2002; 3:264-75.
50. Oh CJ, Das KM, Gottlieb AB. Treatment with anti-tumor necrosis factor α (TNF- α) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:829-30.
51. Labarca C, Massardo L, Garcia PI, Jacobelli S. Evaluación del tratamiento con infliximab em enfermos con artritis inflamatoria refractaria a drogas habituales. *Ver Méd Chile* 2003; 131:1157-64.
52. Newland MR, Weinstein A, Kerdel F. Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Int J Dermatol* 2002; 41:449-52.
53. Al-Salem IH. Striking and rapid improvement of plaque psoriasis with infliximab - a report of two cases. *Dermatology* 2003; 207:54-6.
54. Weinberg JM, Saini R. Biologic therapy for psoriasis: the tumor necrosis factor inhibitors - infliximab and etanercept. *Cutis* 2003; 71:25-9.
55. Schopf RE, Aust H, Knop J. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor α , infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:886-91.
56. Chaudhari U, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357:1842-7.
57. Lebwohl M. Combining the new biologic agents with our current psoriasis armamentarium. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:S118-24.
58. Kamarashev J, Lor P, Forste A, Heinzerling L, Burg G, Nestle FO. Generalized pustular psoriasis induced by cyclosporine A withdrawal responding to the tumor necrosis factor α inhibitor etanercept. *Dermatology* 2002; 205:213-6.
59. Liberopoulos EM, Drosos AA, Elisaf MS. Exacerbation of tuberculosis enteritis after treatment with infliximab. *JAMA* 2002; 287:615.
60. Weinberg JM, Tutrone WD. Biologic therapy for psoriasis: the T-cell-target therapies - efalizumab and alefacept. *Cutis* 2003; 71:41-5.
61. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:829-35.
62. Davison SC, Bunker CB, Basarab T. Etanercept for severe psoriasis and psoriatic arthritis: observation on combination therapy. *Br J Dermatol* 2002; 147:831-2.
63. Leone G, Rolston K. Alefacept for chronic plaque psoriasis: a selective therapy with long-lasting disease remissions and an encouraging safety profile. *Dermatol Nurs* 2003; 15(3):216-26.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Lúcia Arruda

HMCP - PUCCAMP

Av. John Boyd Dunlop, S/N - Jardim Ipaussurama
13059-900 Campinas SP

Questões e Resultados das Questões / Questions and Answers to Questions

1. A psoríase é uma doença
 - a. inflamatória;
 - b. hiperproliferativa;
 - c. a e b estão corretas;
 - d. nenhuma das anteriores.
2. O tratamento de casos graves de psoríase pode ser feito com os seguintes medicamentos, **exceto**
 - a. methotrexato;
 - b. antiinflamatórios não hormonais;
 - c. acitretina;
 - d. ciclosporina A.
3. Os biológicos são
 - a. derivados de material vivo usados no tratamento, prevenção e cura de doenças em humanos;
 - b. compostos utilizados para pesquisa de agentes etiológicos de doenças infecciosas;
 - c. o material resultante do metabolismo de fungos;
 - d. animais de laboratório.
4. Imunologicamente, a psoríase é uma doença
 - a. que cursa com hipercomplementenemia;
 - b. que representa reação do tipo I, de Gell-Coombs;
 - c. do mesmo grupo do lúpus eritematoso sistêmico;
 - d. mediada por células T.
5. São indícios da característica imunológica da psoríase, **exceto**
 - a. melhora clínica dos pacientes psoriásicos após o uso de tratamento imunossupressor para transplante de órgãos;
 - b. resultados após o uso de ciclosporina A;
 - c. melhora com retinóides;
 - d. indução de psoríase em modelos experimentais.
6. TNF- α
 - a. só é sintetizado pelos linfócitos;
 - b. está envolvido na ativação de linfócitos T;
 - c. auxilia apenas a indução da psoríase;
 - d. induz a apoptose das células apresentadoras de antígeno.
7. Pasi 75 representa
 - a. redução de 75% do Pasi inicial após tratamento;
 - b. recidiva de 75% da psoríase após um período de melhora;
 - c. um padrão para avaliar a resposta à terapêutica;
 - d. a e c corretas.
8. Considera-se recidiva da psoríase
 - a. aumento em 50% no Pasi após um período de melhora;
 - b. aumento em 75% no Pasi após um período de melhora;
 - c. piora acentuada da doença após interrupção do tratamento;
 - d. qualquer piora do quadro em vigência de tratamento.
9. A ação das células T na psoríase
 - a. se faz por etapas caracterizadas por ativação das células T, sua migração para a pele e função efetora das células T;
 - b. está ligada às células apresentadoras de antígenos;
 - c. está relacionada a citocinas produzidas pelas células Th1;
 - d. todas respostas estão corretas.
10. As citocinas relacionadas ao desencadeamento da psoríase
 - a. são as citocinas produzidas pela células Th1;
 - b. são as citocinas produzidas pelas células Th2;
 - c. são citocinas pró-inflamatórias;
 - d. a e c são corretas.
11. As principais citocinas relacionadas ao desencadeamento da psoríase são
 - a. TNF- α ;
 - b. INF- γ ;
 - c. IL-8; IL-12; IL-1; IL-6;
 - d. todas as anteriores.
12. A ação das células T existe graças às seguintes ligações entre elas e as células apresentadoras de antígenos
 - a. LFA-1 e ICAM-1;
 - b. CD2 e LFA-3;
 - c. CD28 e CD80 e CD86;
 - d. todas as anteriores.
13. A ação dos biológicos na psoríase se faz
 - a. por meio de ligação a qualquer tipo de célula;
 - b. por meio de ligação a receptores de células Th2;
 - c. por meio de ação anti TNF- α ;
 - d. não há necessidade de qualquer ligação.
14. Os biológicos já aprovados pelo FDA para tratamento da psoríase são
 - a. alefacept;
 - b. efalizumab;
 - c. a e b;
 - d. infliximab.

15. Os efeitos colaterais dos biológicos são
- leves, pouco intensos e bem controlados;
 - graves, muito intensos, mas muito bem controlados;
 - relacionados a uma imunossupressão grave;
 - nunca ocorrem se os pacientes forem bem monitorados.
16. Os biológicos são drogas que devem ser administradas
- SC, IM ou EV;
 - via oral;
 - só IM;
 - todas essas vias são possíveis.
17. A dosagem dos biológicos
- é a mesma para todos os produtos;
 - varia de acordo com o produto utilizado;
 - ainda não está estabelecida;
 - nenhuma dessas resposta é correta.
18. A terapia de combinação dos biológicos com outras drogas clássicas para psoríase
- já é uma modalidade de tratamento recomendada;
 - ainda não está sendo realizada;
 - já está sendo realizada, mas ainda necessita de estudos mais longos;
 - provavelmente nunca será realizada devido aos efeitos tóxicos das combinações.
19. O custo dos produtos biológicos
- é baixo;
 - não representa um problema nessa modalidade de tratamento;
 - é alto e deve ser levado em consideração na instituição do tratamento;
 - é o menos importante frente aos grandes benefícios obtidos com o tratamento.
20. A terapia com os biológicos
- é uma nova modalidade de terapia com que os dermatologistas devem começar a se familiarizar;
 - é muito antiga e não foi levada em consideração pela dermatologia;
 - é uma modalidade de tratamento que não é promissora pelos altos custos envolvidos;
 - a e c corretas.

GABARITO

Tratamento sistêmico da psoríase - Parte I: metotrexato e acitretina 2004;79(3):263-278

1 - b	11 - b
2 - b	12 - e
3 - b	13 - c
4 - b	14 - d
5 - c	15 - a
6 - d	16 - d
7 - b	17 - b
8 - c	18 - e
9 - c	19 - a
10 - c	20 - c