



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)  
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS

## **TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

ALUNO: NATÁLIA DE CASTRO GOMES

ORIENTADORA: ESTHER BASTOS PALITOT

JOAO PESSOA – PB

MAIO/2013

Autores: Palitot E. B.<sup>1</sup>, Gomes N. C.<sup>2</sup>.

1: Dermatologista orientadora; docente pela Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Promoção da Saúde

2: Graduanda em medicina na UFPB;

## **Psoríase Recalcitrante: relato de caso.**

### **RESUMO**

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica, não contagiosa, que afeta, principalmente, a pele, mas também tem manifestação ungueal e, ocasionalmente, articular. É imunomediada, embora sua fisiopatologia não esteja completamente esclarecida, de base genética, com grande polimorfismo de expressão clínica. Afeta cerca de 2% da população mundial. O diagnóstico é eminentemente clínico, dada a distribuição típica das placas e a fácil obtenção do sinal do orvalho sangrento pela curetagem metódica de Brocq; no entanto, deve-se ser confirmado pela biópsia. O objetivo do tratamento é a obtenção de períodos prolongados de remissão da doença. A melhora completa das lesões não é uma expectativa realística com o tratamento tópico. Uma variedade de tratamentos tópicos, sistêmicos e fototerapias podem ser indicadas de acordo com a gravidade e a extensão do quadro. Dentre o tratamento com as drogas sistêmicas, o uso dos biológicos se mostrou mais eficaz, apesar de se observar resistência ao uso dos mesmos, dificultando o controle da doença. Os efeitos adversos das medicações incluem suscetibilidade a infecções, principalmente os biológicos que estão associados ao risco de infecções graves.

### **ABSTRACT**

Psoriasis is a chronic inflammatory systemic disease, not contagious, affecting mainly the skin, but also has nail manifestation and occasionally articulate. Is mediated, although its pathophysiology is not completely understood, the genetic basis, with great clinical polymorphism of expression. Affects about 2% of the world population. The clinical diagnosis is basically given the typical distribution of the plates and easy to obtain signal by curettage bleeding dew methodical Brocq, however, must be confirmed by biopsy. The goal of treatment is to obtain long periods of remission. The complete resolution of the lesions is not a realistic expectation with the topical

treatment. A variety of topical treatments, systemic and phototherapy may be indicated according to the severity and extent of the frame. Among treatment with systemic drugs, the use of biological was more effective, but resistance is observed usage, making it difficult to control the disease. The adverse effects of medications include susceptibility to infections, especially those that are associated biological risk of serious infections.

## INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença sistêmica, inflamatória, crônica, não contagiosa, que afeta a pele e articulações, imunomediada, de base genética, com grande polimorfismo de expressão clínica. Possui ocorrência universal, com prevalência de 1-3% da população mundial. No Brasil não tem registros, estima-se com 1% da população brasileira seja acometida.<sup>1</sup>

A fisiopatologia da psoríase é complexa, envolvendo componentes dos sistemas imune inata e adaptativa, genética e o meio ambiente. Essa interação de fatores resulta em um aumento na apresentação de antígenos, e a ativação de T-helper tipo de célula 1 (TH1) e, mais recentemente identificado T helper tipo de célula 17 (TH17) 22 (TH22), resultando nas placas cutâneas típicas de psoríase.<sup>2</sup>

As células dendríticas maduras, mieloides e plasmocitoides, são ativadas na epiderme e derme, produzindo mensageiros que promovem o desenvolvimento de subclasses de células T *helper* e T citotóxicas. Estas células T secretam mediadores (IFN- $\gamma$  TNF, IL 17, 22 e outros), indutores da produção de HLA-DR nos queratinócitos, reativando o processo, que contribui para as alterações epidérmicas e vasculares observadas na psoríase.<sup>3</sup>

A psoríase está sabidamente associada a um risco aumentado para mortalidade e comorbidades como artrite psoriásica, depressão e ansiedade, além de doenças inflamatórias imunomediadas, alcoolismo, tabagismo, malignidades, infecções e doenças cardiovasculares. Os efeitos adversos das medicações incluem suscetibilidade a infecções, principalmente os biológicos que estão associados ao risco de infecções graves.<sup>3</sup>

Pode ser incapacitante tanto pelas lesões cutâneas - fator importante de dificuldade de inserção social – quanto pela presença da forma articular que configura a artrite psoriásica. O prejuízo na qualidade de vida pode ser importante mesmo em pacientes com áreas pequenas de acometimento e o impacto no prejuízo na vida sexual dos pacientes pode chegar a 71% dos casos.<sup>4</sup>

A primeira manifestação da psoríase pode ocorrer em qualquer idade, no entanto, inicia-se, mais comumente, durante a segunda e terceira décadas de vida, acometendo ambos os sexos. O quadro clínico das alterações cutâneas da psoríase pode ser extremamente variável nos pacientes e costuma ter um curso recidivante.<sup>5</sup> Caracteriza-se pelo surgimento de placas eritemato-escamosas, com bordas bem delimitadas e de dimensões variáveis, ocasionalmente pruriginosas em áreas de

traumas constantes na pele - cotovelos, região pré-tibial, couro cabeludo e região lombossacra. As escamas são branco-prateadas, secas, aderidas e deixam pontilhado sanguinolento ao serem removidas e com uma zona clara perilesional (anel de *Woronoff*). O envolvimento ungueal ocorre em 10-78% dos pacientes. Essas alterações incluem: *pitting* (depressões puntiformes), hiperqueratose subungueal, manchas amarelas abaixo da lâmina ungueal, fissuras longitudinais e onicólise. As formas de apresentação clínica são: psoríase vulgar ou em placas, psoríase em gotas, psoríase eritrodérmica e psoríase pustulosa.<sup>6</sup>

O diagnóstico é eminentemente clínico, dada a distribuição típica das placas e a fácil obtenção do sinal do orvalho sangrento pela curetagem metódica de *Brocq*. Alterações ungueais e lesões no couro cabeludo podem auxiliar o diagnóstico. Quadros menos típicos, no entanto, podem exigir biópsia e exame histopatológico.<sup>6</sup> O PASI é uma pontuação composta que avalia a fração da área de superfície corpórea envolvida com psoríase e a gravidade das alterações psoriásicas nas regiões afetadas (espessura/infiltração da placa, eritema e descamação).<sup>7</sup>

A psoríase é uma doença crônica e incurável cujo objetivo do tratamento é a obtenção de períodos prolongados de remissão da doença. A melhora completa das lesões não é uma expectativa realística com o tratamento tópico. Uma variedade de tratamentos tópicos, sistêmicos e fototerapias podem ser indicadas de acordo com a gravidade e a extensão do quadro. Os pacientes devem ser orientados quanto a cronicidade da doença e os efeitos colaterais inerentes ao tratamento.<sup>8</sup>

Tratamentos tópicos são e devem ser indicados para todos os pacientes com psoríase. A terapêutica tópica pode ser feita como monoterapia nos casos leves e localizados da doença, associada à fototerapia e aos tratamentos sistêmicos nos casos mais graves.<sup>8</sup>

A fototerapia é uma opção terapêutica utilizada de modo isolado ou associada a vários outros medicamentos sistêmicos com o objetivo de se obter controle rápido das dermatoses com doses menores de medicamentos. O mecanismo de ação da fototerapia se faz através da atividade antiproliferativa, antiinflamatória e imunossupressora.<sup>6</sup>

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. Tem-se como opção terapêutica no tratamento com drogas sistêmicas: metotrexate, acitretina, ciclosporina e imunobiológicos.<sup>9</sup>

Os biológicos são uma classe de agentes definidos pelo FDA como "derivados de material vivo (humano, vegetal, animal ou microrganismos) usados no tratamento, prevenção ou cura de doenças em humanos". Os agentes biológicos são moléculas grandes, de natureza proteica, susceptíveis a digestão no intestino. Por isso, são administradas por via parenteral (subcutânea, intramuscular ou intravenosa) e não oral. São proteínas recombinantes, criadas por engenharia genética, que podem ser: anticorpos monoclonais, proteínas de fusão ou citocinas humanas recombinantes.<sup>9</sup>

No Brasil, apenas o adalimumabe, o infliximabe e o etanercepte têm seu uso aprovado para o tratamento da psoríase em placa e da artrite psoriásica. O ustekinumabe está aprovado, até o momento, somente para o tratamento da psoríase em placa.<sup>9</sup>

O adalimumabe (Humira®) é um anticorpo monoclonal totalmente humano, antiTNF- $\alpha$ , pronto para uso, não necessitando de reconstituição. Deve ser usado por via subcutânea, na dose inicial de 80mg, seguida de uma dose de 40mg, uma semana após. Na sequência, deverá ser usado 40mg a cada 14 dias. O adalimumabe está indicado como monoterapia, porém, na prática, ele é frequentemente empregado em combinação com outros tratamentos sistêmicos para psoríase, sendo o metotrexate o mais utilizado. O evento adverso mais frequente do adalimumabe é a reação no local da injeção. É descrito aumento de infecções, sendo as mais frequentes, as das vias aéreas e as do trato genitourinário. O adalimumabe pode induzir à formação de anticorpos antinúcleo (FAN e antids DNA) e, raramente, síndrome lúpus-like.<sup>9</sup>

O etanercepte (Enbrel®) é um bloqueador competitivo somente do TNF- $\alpha$  solúvel não se ligando ao transmembrana, o que lhe confere bom perfil de segurança. Está aprovado para o tratamento da psoríase e da artrite psoriásica, sendo efetivo em ambas. O evento adverso mais frequente do etanercepte é a reação no local de injeção.<sup>9</sup>

O infliximabe (Remicade®) é um anticorpo monoclonal quimérico, que se liga especificamente ao TNF- $\alpha$ , tanto solúvel quanto o de membrana. Na psoríase, a dose é de 5 mg/kg, com aplicação endovenosa a cada oito semanas, em esquema de manutenção. A melhora da psoríase ocorre logo nas primeiras semanas do seu uso. Pelo seu rápido início de ação, é indicado, especialmente, em quadros graves, tanto cutâneos quanto articulares, nos quais se necessite de pronta ação terapêutica. Por

ser um anticorpo monoclonal quimérico e , por isto, apresentar maior imunogenicidade, a perda de resposta terapêutica encontrada nos pacientes tratados com infliximabe, se deva a formação de anticorpos anti-infliximabe neutralizantes. Nesses casos o uso de imunossuppressores, o mais frequentemente usado é o metotrexate, associados ao infliximabe pode reduzir a formação destes anticorpos, resultando em melhor resposta terapêutica. Quando ocorre a falha terapêutica secundária, deve-se tomar as seguintes atitudes: associar a outras terapias, aumentar a dose (existem trabalhos mostrando segurança ate 10 mg/kg), diminuir o intervalo das infusões (para 6/6 semanas).<sup>9</sup>

Recentemente, o ustekinumabe (Stelara®) foi aprovado no Brasil para uso no tratamento da psoríase em placa. É um anticorpo monoclonal humano contra a porção P40 das interleucinas 12 e 23 (IL12 e IL23), que são citocinas que têm importante papel na ligação da resposta imunológica inata com a adaptativa. A inibição destas citocinas impede a diferenciação dos linfócitos T em linfócitos Th1 e Th17, as duas principais vias imunológicas envolvidas na patogênese da psoríase. Ustekinumabe é indicado no tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e radiação ultravioleta A associada à administração de psoraleno (PUVA). O ustekinumabe é aplicado por via subcutânea, na dose de 45 mg, na semana 0, 4, e, então, de 12 em 12 semanas, para pacientes com menos do 90 quilos. Acima deste peso, a dose deverá ser dobrada. O medicamento apresenta comodidade posológica, sendo aprovado, em uso hospitalar, para o tratamento da psoríase em placa (30). As embalagens de Ustekinumabe devem ser mantidas sob refrigeração (2°C a 8°C), protegidas da luz e não devem ser congeladas. Não agitar.<sup>7</sup>

É um imunossupressor seletivo e pode ter o potencial de aumentar o risco de infecções e reativar infecções latentes. Em estudos clínicos, infecções bacterianas, fúngicas e virais graves foram observadas em pacientes que receberam Ustekinumabe. Esta droga não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa clinicamente importante. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de Ustekinumabe em pacientes com infecção crônica ou história de infecção recorrente.<sup>7</sup>

Nas terapias combinadas, doses baixas de duas terapias com diferentes mecanismos de ação, perfil de segurança e farmacocinética, podem aumentar a eficácia e reduzir o risco de eventos adversos. Quando se pensa em utilizar a

combinação de tratamentos, deve-se levar em conta a eficácia da combinação e efeitos adversos potenciais.<sup>9</sup>

## RELATO DE CASO

Paciente E.F.L., 70 anos, sexo masculino, procurou o serviço de Psoríase do Hospital Universitário Lauro Wanderley com relato de ser portador da doença há +/- 13 anos. Referiu que as lesões iniciaram pelos cotovelos, joelhos e pernas evoluindo com extensão e confluência das placas. Apresentava prurido e queimação nas lesões. Relatou uso de propionato de clobetasol por via tópica por 3 anos e sem sucesso. Após screening para imunobiológicos, iniciou-se o Infliximabe com evolução de PASI 75 por 8 meses com posterior rediva das placas. Optou-se, então, realizar otimização do tratamento, diminuindo os intervalos das infusões com Infliximabe, todavia sem melhora clínica (FIG).



Foi realizado troca do imunobiológico para o Adalimumabe, o qual evoluiu, inicialmente, com moderada resposta, durante 1 ano, apresentando nova recidivas das placas (FIG).



Optou-se pela troca de classe de biológico e, iniciando o Ustequinumabe. O paciente evolui com resposta satisfatória há 6 meses.



Como antecedente patológico: portador de erisipela e elefantíase nostra de evolução indeterminada, fazendo quimioprofilaxia com Penicilina Benzatina de 21/21 dias.



## COMENTÁRIOS

O uso de imunobiológicos, principalmente de antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (antiTNF), tornou-se prática comum no tratamento das principais doenças inflamatórias, dentre elas a artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, espondiloartropatias soronegativas e psoríase.<sup>6</sup>

Um efeito colateral inesperado, que já se tornou frequente, é o aparecimento de lesões de psoríase em pacientes sem história pessoal ou familiar da doença, em uso de imunobiológicos, para outras patologias de base. O aparecimento de novas formas ou mudança do padrão das lesões e até mesmo a piora do quadro, em pacientes com psoríase ou artrite psoriásica, também é bastante descrito. Esse fenômeno é denominado aparecimento paradoxal de psoríase ou psoríase recalcitrante.<sup>10</sup>

Ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes em uso de antiTNF e afeta igualmente ambos os sexos. O tempo entre a introdução da medicação e o aparecimento das lesões pode variar de poucos dias a muitos meses. Alguns pacientes podem apresentar mais de um tipo de lesão ou relatar o surgimento em áreas previamente não afetadas.<sup>10</sup> O paciente em questão fez uso do Infliximabe com evolução de PASI 75 por 8 meses, no entanto houve piora das lesões e recidiva de outras placas.

A medicação com maior número de relatos é o infliximabe, provavelmente, por ser a mais antiga desse grupo. Porém, há relatos de caso com o etanercepte, o adalimumabe e o certolizumabe pegol, 21 o que sugere tratar-se de um possível efeito colateral da classe dos antiTNF. No geral, a suspensão da droga provoca regressão ou melhora parcial do quadro. A troca por outro antiTNF pode ou não provocar a recrudescência dos sintomas. Pode ocorrer melhora espontânea, mesmo nos casos em que se mantém a medicação.<sup>6</sup> Em nosso paciente do relato, foi optado por realizar a otimização do tratamento com diminuição dos intervalos das infusões com o Infliximabe, contudo não se obteve sucesso. Então, preferiu-se trocar o imunobiológico para o Adalimumabe, o qual evoluiu, inicialmente, com moderada resposta, durante 1 ano, porém apresentando nova recidivas das placas.

O real mecanismo relacionado ao aparecimento das lesões permanece desconhecido. Especula-se que os antiTNFs possam provocar a hiperprodução de interferon (IFN) pelas células dendríticas plasmocitoides (PDC), pois o TNF inibe a maturação das PDC a partir de seus precursores hematopéticos, inibindo,

consequentemente, a produção de IFN. O uso dos antiTNFs permitiria uma produção desregulada de IFN, a partir das PDC. Estudos já evidenciaram a presença de PDC nas lesões iniciais de psoríase e mesmo na pele não afetada de pacientes com psoríase, bem como na pele de pacientes com outras doenças autoimunes, o que não se observa em controles saudáveis. A elevação dos níveis de IFN foi vista nos vasos da derme e no infiltrado linfocítico perilesional nos pacientes que desenvolveram lesões de psoríase, enquanto usavam antiTNF, sugerindo que essa citocina esteja envolvida na patogênese da desregulação imune da pele desses pacientes.<sup>10</sup> Os antiTNFs também parecem diminuir o tráfego de linfócitos Th-1 para as articulações nas doenças reumatológicas, como na AR, resultando num acúmulo dessas células na circulação, permitindo potencial para ativação e mobilização para os sítios cutâneos. Sabe-se que o IFN induz a expressão do receptor de quimiocinas CXCR3 nas células T. Esse receptor provoca a migração das células T para a derme psoriásica e posteriormente seu alojamento na epiderme. Em pacientes predispostos, o aumento dessa população Th-1 pode ativar e provocar a migração das células T para a pele quando seus receptores CXCR3 são ativados.<sup>6</sup>

Nos pacientes que conseguem tolerar o quadro e preferem continuar com o uso de um imunobiológico antiTNF por causa do benefício obtido no controle da sua doença de base, pode-se tentar a troca por outro antiTNF, o que pode levar ao ressurgimento das lesões ou ao controle do quadro.<sup>1-3</sup> A princípio, em todos os casos não se deve suspender o antiTNF precocemente, e sim, tentar manter a terapêutica que controlou a doença autoimune de base do paciente. Caso não se atinja sucesso em controlar a psoríase, considerar outras opções terapêuticas para o controle da doença inflamatória de base.<sup>10</sup> Há relatos de uso de ustekinumabe no controle de psoríase paradoxal por uso de adalimumabe na artrite psoriásica, com boa resposta.<sup>6</sup> O paciente relatado, após diversas trocas de imunobiológicos, está fazendo uso, há 6 meses, do Ustekinumabe com controle das lesões psoriásicas.

A psoríase recalcitrante é um tema pouco discutido na literatura e bastante vivenciado na prática clínica. Este trabalho mostrou a ação dos imunobiológicos frente à psoríase e o controle da doença, com o uso do Ustekinumabe, em um paciente portador crônico de erisipela.

Conclui-se, então, o real benefício do uso do Ustekinumabe no tratamento da psoríase recalcitrante, mostrando benefício superior ao uso do placebo e a manutenção do controle das lesões psoriásicas. No entanto, deve-se ter cautela ao considerar o uso desta droga em pacientes com infecção crônica ou história de

infecção recorrente, devido ao efeito imunossupressor da droga, podendo reativar as infecções latentes.

## REFERÊNCIAS

1. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009 Mar;60(3):394-401.
2. Das RP, Jain AK, Ramesh V. Current concepts in the pathogenesis of psoriasis. *Indian J Dermatol*. 2009;54:7-12.
3. Kimball AB, Gladman D, Gerlfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, Korver G, Krueger GG, Strober BE, Lebwohl MG, National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundationm clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(6):1031-42.
4. Augustin M, Kruger K, Radtke MA, Schwippel I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2008;216(4):366-72.
5. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Winkelmann RK. Erythematous and Erytmatosquamous Skin Diseases. In: Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatology*. 3<sup>rd</sup> ed. Würzburg: Springer-Verlag, 1991; (1):417-437.
6. Consenso Brasileiro de Psoríase e Guias de Tratamento. Sociedade Brasileira de Dermatologia: 2012.
7. BULA (CCDS 1112): Stelara® (Ustuquinumabe) - Solução Injetável: IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
8. Al-Suwaidan SN, Feldman SR. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000 May;42(5 Pt 1):796-802
9. 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.
10. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12 /23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371:1675–84.