

UTILIZAÇÃO OFF-LABEL DE TERAPÊUTICA BIOLÓGICA EM DERMATOLOGIA – EXPERIÊNCIA CLÍNICA DE 5 ANOS

Filipa Diamantino, Sara Lestre, Pedro Ponte, Ana Ferreira, Ana Fidalgo, Maria João Lopes
Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central

RESUMO – Introdução: Nos últimos anos, a terapêutica biológica expandiu de forma expressiva as opções terapêuticas disponíveis em Dermatologia. Ainda que o seu uso esteja apenas aprovado no tratamento da psoríase e psoríase atropática, a utilização *off-label* em diversas dermatoses inflamatórias tem sido descrita de forma crescente na literatura. **Métodos:** Efectuou-se um estudo retrospectivo dos doentes com dermatoses (que não a psoríase) tratados com terapêutica biológica entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2009, no nosso Serviço. Foram analisados os dados clínicos, as terapêuticas efectuadas, a eficácia e o perfil de segurança. **Resultados:** Foram incluídos 15 doentes e tratadas 7 diferentes patologias dermatológicas resistentes às terapêuticas convencionais. O etanercept foi utilizado em 4 casos: 3 doentes com Esclerodermia sistémica (2 doentes interromperam a terapêutica antes das 12 semanas por efeitos adversos graves; no 3º doente verificaram-se bons resultados) e um doente com granuloma elastolítico, no qual se registou uma boa resposta clínica. O infliximab foi utilizado com sucesso em 4 doentes (3 casos de doença de Behçet e 1 de pitiríase rubra pilar). O adalimumab foi utilizado num caso de dermatose pustulosa subcórnea com excelentes resultados. O efalizumab foi ineficaz em 2 casos de dermite atópica. O rituximab foi utilizado em 5 doentes: 3 casos de pênfigo (com excelentes resultados terapêuticos) e 2 casos de dermite atópica (numa doente houve uma boa resposta, mas interrompeu a terapêutica após 1 semana de tratamento por gravidez e na 2ª doente não se observou qualquer melhoria significativa). **Conclusão:** A terapêutica biológica tem demonstrado eficácia no tratamento de várias dermatoses; no entanto a maioria da informação disponível na literatura é referente a casos isolados ou a pequenas séries de casos. Apesar da nossa experiência ser limitada, estes resultados parecem-nos promissores na terapêutica de determinadas dermatoses inflamatórias refractárias aos tratamentos convencionais.

PALAVRAS-CHAVE – Biológicos; Off-label; Etanercept; Infliximab; Adalimumab; Efalizumab; Rituximab; Dermite atópica; Esclerodermia; Doença de Behçet; Pênfigo; Granuloma elastolítico; Pitiríase rubra pilar; Dermatose pustulosa subcórnea.

OFF-LABEL USE OF BIOLOGIC AGENTS IN DERMATOLOGY – 5-YEAR CLINICAL EXPERIENCE

ABSTRACT – Introduction: In recent years, the development of numerous biologic agents extended the therapeutic armamentarium available to dermatologists. Although they are currently approved only for psoriasis, experience is being accumulated with its use in the treatment of different inflammatory skin diseases. **Methods:** This was a retrospective study of all patients treated in our department with biologic agents for skin disease other than psoriasis. We analyzed the clinical data, previous and concomitant treatments, efficacy and safety profile of these agents in this setting. **Results:** 15 patients were included with 7 different skin diseases resistant to conventional therapies. Etanercept was used in 4 cases: 3 patients with scleroderma (2 patients developed major side effects and had to interrupt treatment, while the third patient had a good response) and one patient with elastolytic granuloma. Four patients were treated successfully with infliximab (3 cases of Behçet's disease and 1 case of pytiriasis rubra pilaris). Adalimumab was used to treat a patient with subcorneal pustular dermatosis with excellent results. Efalizumab was ineffective in 2 cases of atopic dermatitis. Rituximab was used in 5 patients: 3 cases of pemphigus (with complete clinical improvement) and 2 patients with atopic dermatitis (1 patient had a good response but had to interrupt treatment because she become pregnant and in the other patient there wasn't any clinical improvement). **Conclusion:** Biologic immunomodulators have demonstrated efficacy in

Artigo de Revisão

the treatment of several dermatologic diseases; however, most of the available information are individual case reports or small case series. Despite our limited experience in this setting, these results seem promising in the treatment of some inflammatory skin diseases resistant to conventional therapies.

KEY-WORDS – *Biologics; Off-label; Etanercept; Infliximab; Adalimumab; Efalizumab; Rituximab; Atopic dermatitis; Scleroderma; Behçet's disease; Pemphigus; Elastolytic granuloma; Pityriasis rubra pilaris; Subcorneal pustular dermatosis.*

Correspondência:

Dr.ª Filipa Diamantino

Serviço de Dermatologia

Hospital de Santo António dos Capuchos

Alameda Santo António dos Capuchos

1150 - 314 Lisboa

Tel.: 213136300

Fax: 213136380

E-mail: filipadiamantino@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Recentemente, os Dermatologistas assistiram à introdução no seu armamentário terapêutico de um crescente número de “modificadores da resposta biológica”, vulgarmente designados por “biológicos”.

O termo “biológicos” refere-se a um grupo de agentes farmacologicamente activos obtidos a partir de produtos de organismos vivos (microrganismos, animais, humanos) por métodos de engenharia biotecnológica. Nos últimos anos, o advento da tecnologia de DNA recombinante, que permitiu a produção em larga escala de proteínas com estrutura e função altamente específicas, aliado à melhor compreensão do complexo papel de diversas proteínas endógenas, conduziu ao aumento exponencial de novos fármacos no campo da terapia biológica^{1,2}.

Os fármacos biológicos podem ser estruturalmente idênticos a uma proteína endógena, substituindo-a ou aumentando a sua disponibilidade (como por exemplo, o interferão ou a imunoglobulina), ou direccionados para neutralizar determinados mediadores ou células específicas do sistema imunológico. Entre os últimos incluem-se dois tipos de agentes biológicos: os anticorpos monoclonais e as proteínas de fusão. O grupo a que pertence um fármaco ser inferido, em parte, pela nomenclatura: os primeiros têm o sufixo *-mab* e os segundos *-cept*. Os anticorpos monoclonais podem ser quiméricos (*-ximab*), humanizados (*-zumab*) ou humanos (*-umab*). As principais vantagens destes agentes

relacionam-se com o seu elevado grau de especificidade funcional, com menos efeitos extra-alvo terapêutico, comparativamente a outras moléculas terapêuticas clássicas que se associam a efeitos tóxicos intracelulares directos^{1,3}.

Na Dermatologia, a psoríase é a única entidade clínica na qual está aprovada o uso de fármacos biológicos. No entanto, ao longo dos últimos anos tem-se acumulado alguma experiência no uso destes fármacos no tratamento de determinadas dermatoses, nas quais não estando aprovados, a fisiopatologia sugere podem ser eficazes. Apesar desta crescente utilização, o ainda limitado número de casos descritos, por vezes relacionado com a raridade de algumas doenças, não permite a aprovação pelas entidades reguladoras, sendo o uso nestas situações feito em modalidade *off-label*³⁻⁵.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuado um estudo retrospectivo dos doentes tratados com terapêutica biológica, por dermatoses inflamatórias que não a psoríase, refractárias às terapêuticas convencionais, entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2009, no nosso Serviço. Procedeu-se à avaliação dos dados demográficos, clínicos, terapêuticas prévias e concomitantes, dose, duração e resposta ao fármaco biológico, efeitos adversos e descontinuação permanente ou temporária do tratamento.

Artigo de Revisão

A resposta clínica e ocorrência de efeitos adversos foram revistas, dependendo do fármaco biológico em uso, a cada 4-8 semanas. Antes do início do tratamento, e em cada visita, foi realizada avaliação laboratorial que incluiu hemograma completo, ureia, creatinina, ionograma, enzimas hepáticas, perfil lipídico, anticorpos antinucleares e PCR. Foi efectuado, previamente à introdução de terapêutica biológica, rastreio de infecções virais (hepatite B e C e VIH) e de tuberculose latente por meio de prova de Mantoux e radiografia de tórax. Nos doentes com critérios de tuberculose latente foi iniciada profilaxia com Isoniazida durante 9 meses, tendo cumprido um período de tratamento mínimo de dois meses antes do início do biológico.

Uma vez que a terapêutica biológica foi proposta em situações clínicas nas quais não está aprovada, foi obtido o consentimento informado dos doentes e a aprovação pela Comissão de Ética do nosso hospital, antes da sua introdução.

RESULTADOS

Doentes

Neste estudo retrospectivo foram incluídos 15 doentes, 12 (80%) do sexo feminino e 3 (20%) do sexo masculino, com uma idade média de 42 anos (idades compreendidas entre os 16 e 64 anos) (Quadro I).

Quadro I

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA E DISTRIBUIÇÃO POR PATOLOGIA

Doentes	
Número total de doentes	15
Sexo masculino (n/%)	3 (20%)
Sexo feminino (n/%)	12 (80%)
Idade média, anos (min-máx)	42 (16-64)
Patologias	
Dermite atópica	3
Esclerodermia	3
Pênfigo	3
Doença de Behçet	3
Pitíriase rubra pilar	1
Granuloma anular elastolítico	1
Dermatose pustulosa subcórnea	1

Patologias estudadas e agentes biológicos

No grupo de doentes analisados foram utilizados cinco agentes biológicos em modalidade *off-label* para o tratamento de sete diferentes dermatoses.

De entre os 15 doentes, a distribuição por patologia foi a seguinte: 3 doentes tinham esclerodermia, 3 doença de Behçet, 3 pênfigo, 3 dermite atópica, 1 pitíriase rubra pilar, 1 granuloma anular elastolítico e 1 dermatose pustulosa subcórnea (Gráfico 1).

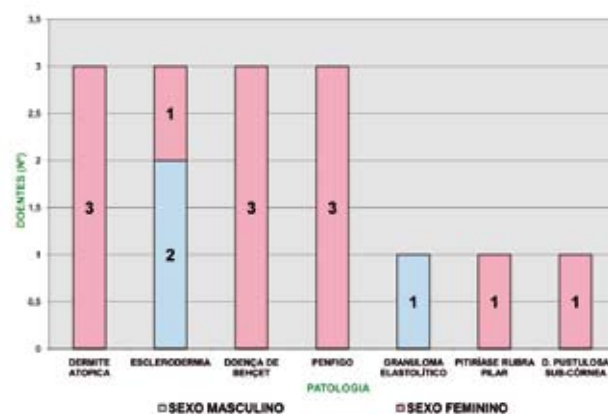


Gráfico 1 - Distribuição por patologia e sexo (n=15).

Os agentes biológicos utilizados foram o etanercept em 4 doentes, infliximab em 4, adalimumab em 1, efalizumab em 2 e rituximab em 5 (Gráfico 2).

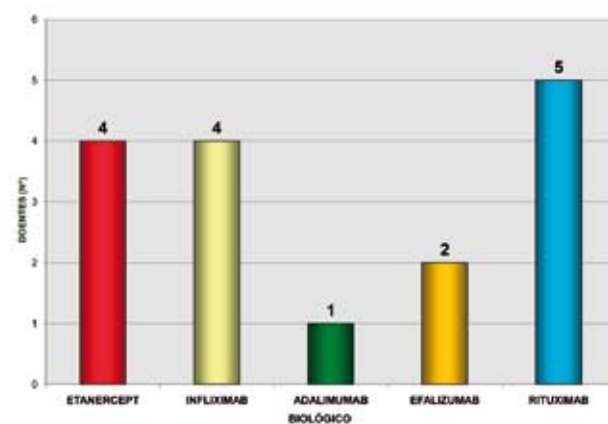


Gráfico 2 - Distribuição por agente biológico utilizado (n=15).

Artigo de Revisão

Etanercept

O Etanercept foi utilizado em 3 doentes com esclerodermia sistémica e num doente com granuloma elastolítico.

Etanercept no tratamento de esclerodermia sistémica (Fig. 1)

Doente 1: Doente 64 anos, sexo masculino, com diagnóstico de esclerodermia com 4 anos de evolução, caracterizada clinicamente por esclerose cutânea do tronco e membros e envolvimento pulmonar e renal. Foram instituídas múltiplas terapêuticas prévias, incluindo metotrexato, ciclosporina, corticóides sistémicos, fotoquimioterapia (PUVA), inibidores da enzima de conversão da angiotensina e rocalterol, com benefício mínimo no quadro cutâneo. Foi iniciado tratamento com etanercept 25 mg duas vezes por semana, em monoterapia. Após 24 semanas de tratamento assistiu-se a diminuição do

grau de endurecimento cutâneo e melhoria da mobilidade articular. O tratamento foi mantido de forma contínua ao longo dos últimos cinco anos, com estabilização da situação clínica. Não se registaram efeitos adversos.

Doente 2: Doente 49 anos, sexo masculino, com quadro de esclerodermia sistémica com 2 anos de evolução, tendo realizado terapêutica prévia com penicilamina, corticoterapia, metotrexato e PUVA. A doença manteve um progressivo agravamento, motivo pelo qual foi decidida a introdução de etanercept na dose de 50 mg duas vezes por semana. O etanercept foi suspenso às 6 semanas por uma infecção respiratória grave intercorrente. O curto tempo de tratamento não permitiu objectivar qualquer resposta clínica.

Doente 3: Doente 31 anos, sexo feminino, com quadro de esclerodermia sistémica progressiva com 3 anos de evolução caracterizado por esclerose cutânea, ulcerações digitais, fenómeno de Raynaud e envolvimento

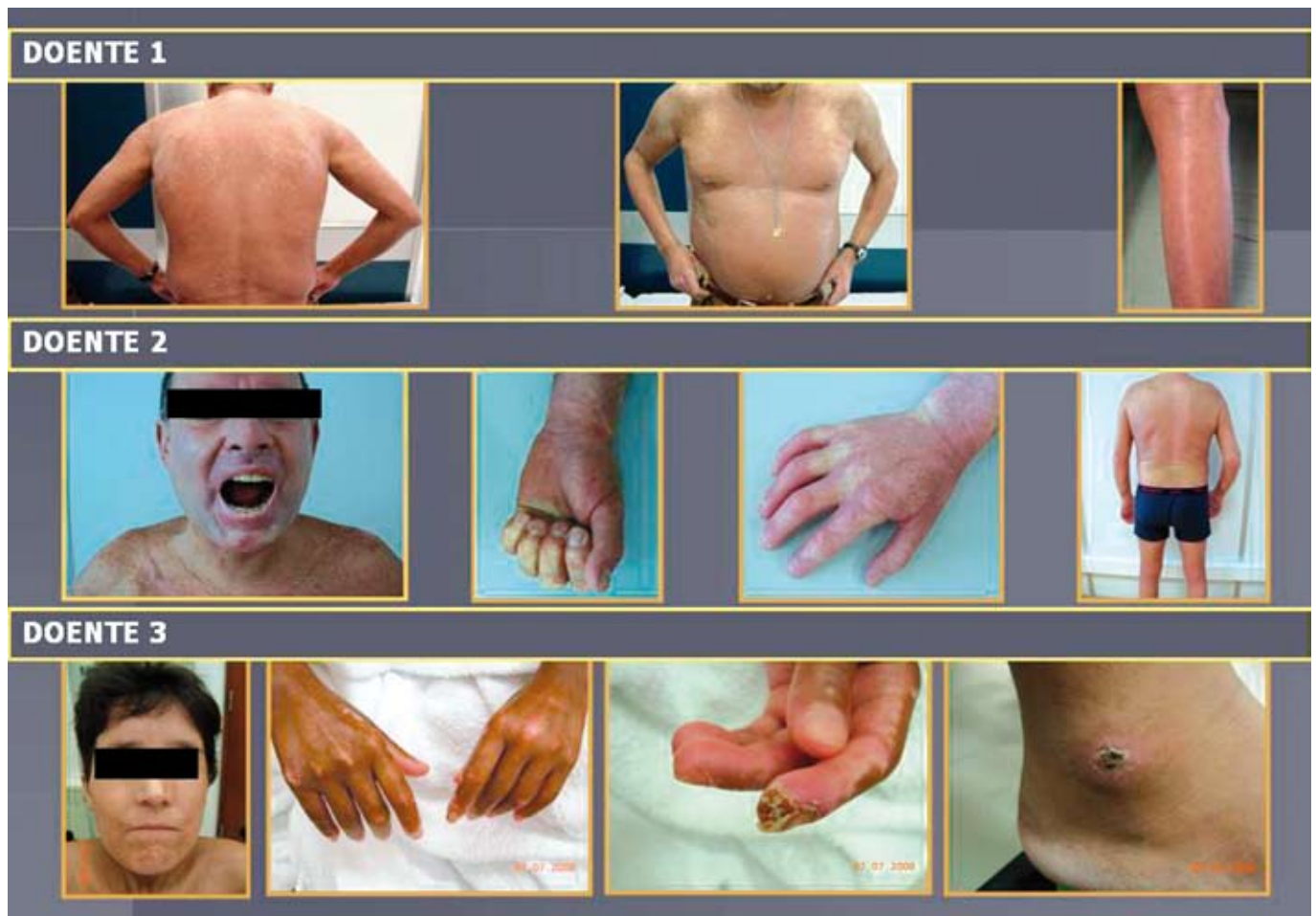


Fig. 1 - Doentes com esclerodermia tratados com etanercept.

Artigo de Revisão

mento esofágico, pulmonar e cardíaco, sem resposta a múltiplas terapêuticas prévias como hidroxiquina, metotrexato, imunoglobulina humana endovenosa, nifedipina, pentoxifilina e iloprost. Foi iniciada terapêutica com etanercept 25mg duas vezes por semana associada a hidroxiquina e pentoxifilina. Este agente biológico foi interrompido após 12 semanas, por pielonefrite a *Pseudomonas aeruginosa*.

Etanercept no tratamento de granuloma anular elastolítico (Fig. 2)

Doente do sexo masculino, 64 anos, com lesões de granuloma anular elastolítico na face e de granuloma anular no tronco, com 8 meses de evolução, sem resposta a hidroxiquina, corticoterapia tópica e oral, tacrolimus tópico e medidas de fotoproteção. O eta-

nercept foi iniciado na dose de 50 mg duas vezes por semana, reduzida às 12 semanas para 25 mg duas vezes por semana. Verificou-se remissão clínica completa após 8 semanas. O tratamento com etanercept foi mantido durante 24 meses, tendo ocorrido recidiva das lesões de granuloma anular clássico localizadas no tronco e membros aos 18 meses. Nos 2 anos que se seguiram à suspensão do fármaco, não se verificaram recidivas nas áreas fotoexpostas. Não se registaram quaisquer efeitos adversos.

Infliximab

O infliximab foi utilizado no tratamento de 3 doentes com doença de Behçet (DB) e numa doente com pitíriase rubra pilar.



Fig. 2 - Doente com granuloma elastolítico tratado com etanercept.

Artigo de Revisão

Infliximab no tratamento de doença de Behçet (Fig. 3)

Doente 1: Doente do sexo feminino, 16 anos de idade, com úlceras orais recorrentes com 8 anos de evolução e aftose bipolar desde os 12 anos. O diagnóstico de DB foi apoiado pela positividade do teste da patergia e do HLA-B51. Tratava-se de uma doente já submetida a múltiplas terapêuticas tópicas (analgésicos, corticóides, sucralfato, pimecrolimus) e sistémicas (colchicina, corticóides e pentoxifilina). Apesar da terapêutica contínua com colchicina na dose de 2mg/dia durante 1 ano, verificou-se um agravamento clínico caracterizado por úlceras genitais persistentes e crises aftosas orais mais frequentes. Foi iniciado tratamento com infliximab em monoterapia, na dose de 5mg/Kg administrado nas semanas 0, 2 e 6 (fase de indução) e posteriormente, de 8 em 8 semanas (fase de manutenção). Verificou-

se uma rápida resposta clínica à terapêutica biológica instituída, com resolução parcial e total das úlceras à 2^a e 6^a semanas de tratamento, respectivamente. Actualmente, encontra-se clinicamente estabilizada na 78^a semana de terapêutica com infliximab (8/8 semanas). O tratamento tem sido bem tolerado, sem registo de efeitos adversos⁶.

Doente 2: Doente do sexo feminino, 56 anos de idade, com ulcerações orogenitais recorrentes, artralguas e lesões nodulares dolorosas dos membros inferiores associadas a elevada morbilidade, com 16 anos de evolução. Foi medicada com pentoxifilina, anti-inflamatórios não esteróides, dapsona, colchicina, corticoesteróides sistémicos, interferão-alfa e talidomida. Dos fármacos referidos apenas a talidomida permitiu uma regressão clínica duradoura das lesões. No entanto, após um ano de terapêutica com este fármaco, o desenvolvimento de

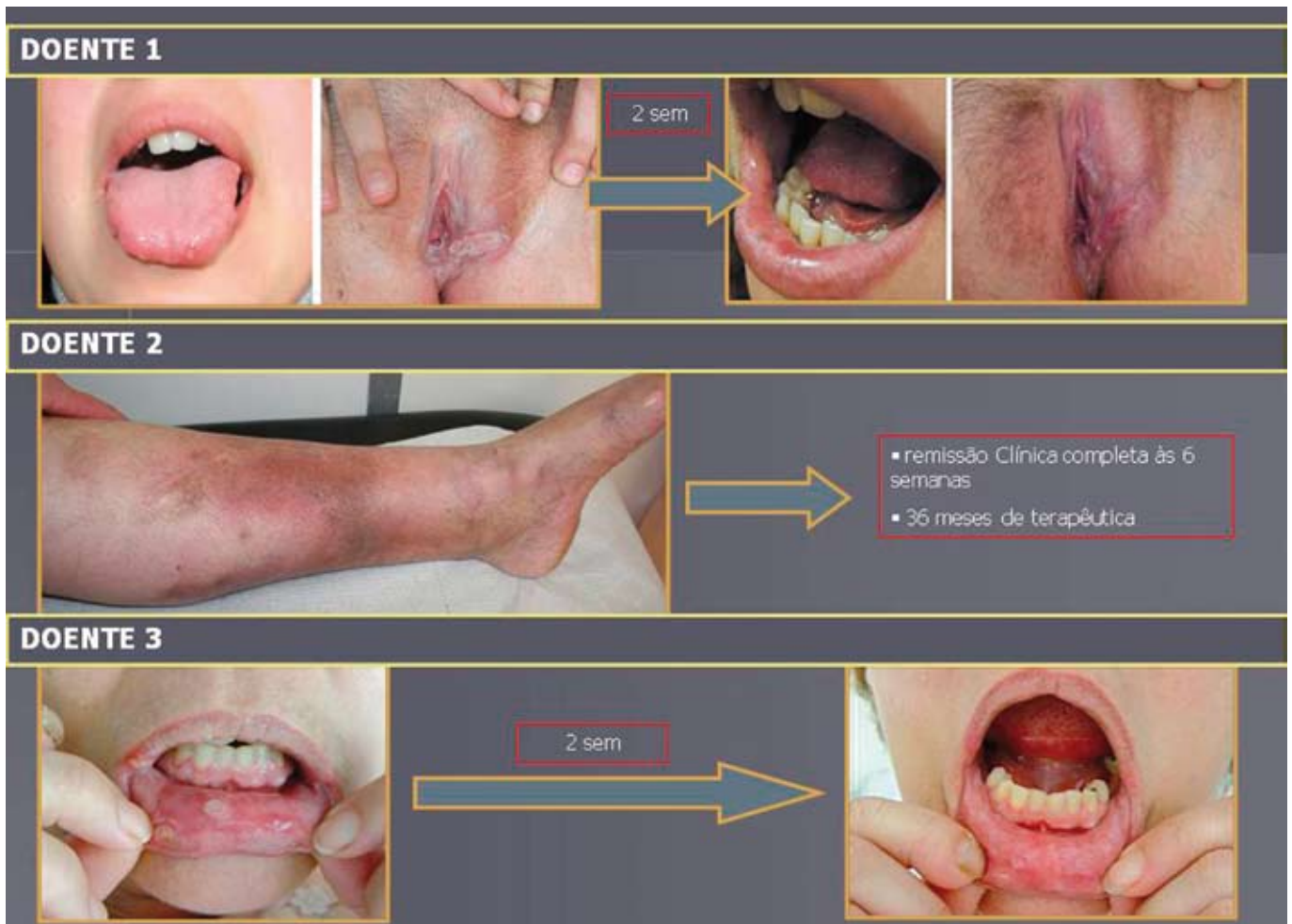


Fig. 3 - Doentes com doença de Behçet tratadas com infliximab.

Artigo de Revisão

neuropatia periférica obrigou à sua interrupção, com consequente reagravamento clínico. Foi iniciada terapêutica com infliximab na dose de 5 mg/Kg, no esquema habitualmente utilizado na psoríase. Observou-se uma rápida resposta clínica, com regressão total das lesões à 6ª semana de tratamento. Após 2 anos de monoterapia com infliximab, a doente mantém-se clinicamente estável. Não se registaram efeitos adversos⁶.

Doente 3: Doente do sexo feminino, 50 anos de idade, com o diagnóstico de DB desde os 40 anos. O diagnóstico clínico foi apoiado pela presença de aftose orogenital, pela positividade do teste da patergia e HLA-51. A aftose orofaríngea era refractária à terapêutica tópica, colchicina, pentoxifilina, corticoesteróides sistêmicos e dapsona. O início de terapêutica com infliximab, na dose de 5 mg/Kg e no esquema posológico já descrito, foi acompanhado por uma melhoria clínica significativa, evidente à 2ª semana de tratamento com regressão completa das úlceras orofaríngeas. O desenvolvimento de abscessos dentários recorrentes a partir

da 14ª semana de tratamento conduziu à interrupção definitiva da terapêutica biológica após a 5ª infusão. Desde então verificou-se um ligeiro agravamento da aftose oral, controlada com colchicina 1 mg/dia, pentoxifilina 400mg 12/12h e tratamento tópico (sucralfato e corticóides)⁶.

Infliximab no tratamento de pitiríase rubra pilar (Fig. 4)

Doente do sexo feminino, 16 anos de idade, com pitiríase rubra pilar juvenil tipo III com 13 anos de evolução. A dermatose caracterizava-se por um envolvimento cutâneo extenso, com lesões na face e queratodermia plantar que condicionavam um importante compromisso psicossocial. Tinha efectuado desde os 3 anos de idade tratamento tópico com queratolíticos, derivados da vitamina D, corticoesteróides e retinóides, assim como, desde os 12 anos, múltiplos ciclos terapêuticos com isotretinoína e PUVA, sem melhoria clínica mantida. Dada a resistência às terapêuticas prévias foi

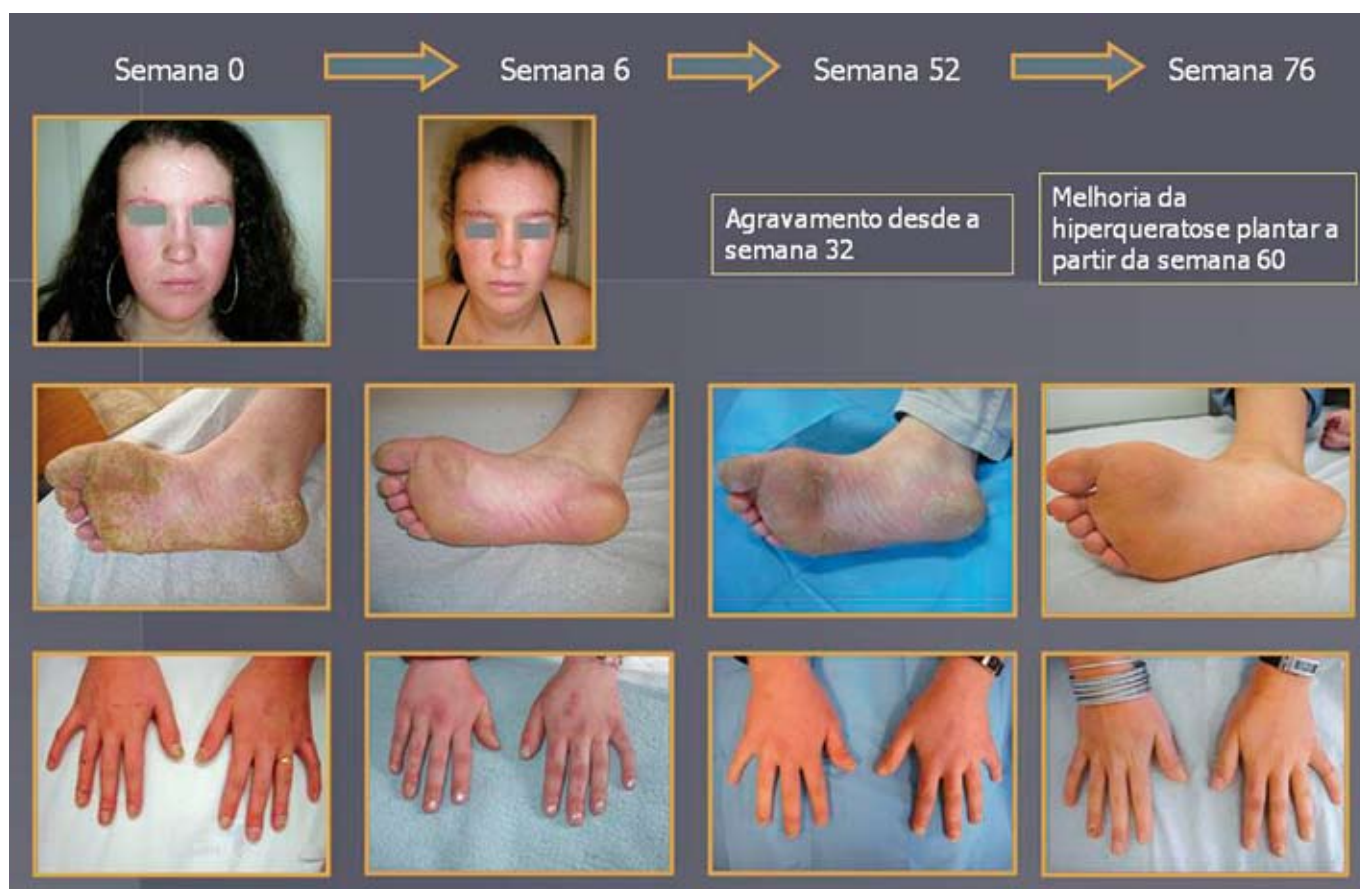


Fig. 4 - Doente com pitiríase rubra pilar tratada com infliximab.

Artigo de Revisão

iniciado tratamento com Infliximab 5mg/kg, em esquema idêntico ao preconizado na psoríase (indução semana 0, 2 e 6; manutenção 8/8 semanas). Verificou-se uma melhoria clínica rápida e significativa a partir das 4 semanas de tratamento. No entanto, a partir das 32 semanas (8 meses), assistiu-se à perda progressiva de resposta ao longo das infusões seguintes. Foi aumentada a frequência dos ciclos, (inicialmente para 6 semanas e posteriormente para 4 semanas) e associada isotretinoína 20mg 3x/semana, durante 24 semanas, com boa resposta. Verificou-se uma melhoria sustentada após as 60 semanas, com retorno ao esquema posológico habitual. A doente está actualmente no 20º mês de tratamento, sem registo de intercorrências ou efeitos adversos relacionados com a medicação.

Adalimumab (Fig. 5)

Adalimumab no tratamento de dermatose pustulosa subcórnea

O adalimumab foi utilizado no tratamento de uma doente com dermatose pustulosa subcórnea (DPSC).

Tratava-se de doente, sexo feminino, 43 anos, com DPSC com 3 anos de evolução. Desde o estabelecimento inicial do diagnóstico a doença caracterizou-se por um curso clínico recorrente, sendo apenas parcial e temporariamente controlada pelas diversas terapêu-

ticas, nomeadamente dapsona, sulfassalazina e corticoesteróides tópicos. Por reagravamento clínico, foi iniciado ciclo terapêutico com acitretina e deflazacort com melhoria parcial do quadro clínico. Duas semanas depois foi iniciado adalimumab (dose de indução de 80mg na semana 0, seguido de 40mg quinzenalmente a partir da semana 1). Após quatro semanas a dermatose entrou em remissão. Ao longo de oito semanas as doses de deflazacort e acitretina foram reduzidas até à sua suspensão. Nos últimos 12 meses a doente manteve-se assintomática, estando desde há 9 meses em monoterapia com adalimumab. O tratamento foi bem tolerado, sem desenvolvimento de efeitos adversos⁷.

Efalizumab

O efalizumab foi utilizado no tratamento de 2 doentes com dermatite atópica (DA).

Efalizumab no tratamento de dermatite atópica (Fig. 6)

Doente 1: Doente do sexo feminino, 40 anos, com dermatite atópica grave com lesões disseminadas com 20 anos de evolução, refractária às terapêuticas tópicas (corticoesteróides e inibidores da calcineurina), corticoterapia sistémica, PUVA e ciclosporina. Foi iniciado efalizumab associado, inicialmente a ciclosporina durante 6 meses, que foi posteriormente substituída por metotrexato (15mg/semana). Por difícil controlo do quadro



Fig. 5 - Doente com dermatose pustulosa subcórnea tratada com adalimumab.



Fig. 6 - Doentes com dermite atópica tratadas com efalizumab.

clínico, iniciou fototerapia (UVB-TL01) ao 6º mês de tratamento com efalizumab, com melhoria moderada, que permitiu a suspensão do metotrexato. A fototerapia foi mantida durante 26 sessões (2 meses), altura a partir da qual, manteve tratamento com efalizumab na dose de 1mg/kg semanal, corticoesteróides tópicos e emolientes. No entanto, após 2 meses, verificou-se um reagravamento clínico com lesões de eczema disseminadas, que conduziu a suspensão do fármaco biológico 12 meses após o seu início. Não se registaram efeitos adversos durante o período de tratamento.

Doente 2: Doente sexo feminino, 23 anos, com dermite atópica grave com 2 anos de evolução, sem resposta às terapêuticas tópicos (corticoestróides tópicos e inibidores da calcineurina) e sistêmicas (corticoesteróides, ciclosporina e fototerapia com UVB TL 01) convencionais. Iniciou tratamento e monoterapia com efalizumab na dose de 1 mg/kg semanal, que manteve durante 3 meses. Após este período de tempo, o efalizumab foi suspenso por agravamento da doença.

Rituximab

O rituximab foi utilizado no tratamento de 2 doentes com dermite atópica (DA) e em 3 doentes com pênfigo.

Rituximab no tratamento de dermite atópica

Doente 1: Refere-se à doente já descrita como Doente 1 no tópico anterior “Efalizumab no tratamento de dermite atópica”. Trata-se de doente com DA grave resistente às terapêuticas tópicas e sistêmicas convencionais e ao efalizumab. Após suspensão deste fármaco, manteve agravamento da dermatose com lesões disseminadas, com extenso envolvimento da face e prurido intenso. Iniciou rituximab, na dose de 1 g, em perfusão endovenosa, duas infusões quinzenais. Após este ciclo terapêutico não foi objectivada qualquer melhoria do quadro clínico, motivo pelo qual foi suspenso. Não foram registados efeitos secundários durante o tratamento ou no período de *follow-up* (18 meses).

Doente 2: (Fig. 7) Doente do sexo feminino, 30 anos, com DA grave desde a infância, previamente tratada com corticoesteróides e inibidores da calcineurina tópi-

Artigo de Revisão



Fig. 7 - Doente 2 com dermatite atópica tratada com rituximab.

cos, corticoesteróides sistémicos, ciclosporina, micofenolato de mofetil e PUVA. Todas estas terapêuticas apenas conseguiram uma melhoria clínica parcial e temporária, sem resultados consistentes a longo prazo. Foi proposto início de tratamento com rituximab na dose de 1g, em perfusão endovenosa, em duas infusões quinzenais. No entanto, apenas realizou a primeira infusão do ciclo, uma vez que antes da segunda, o resultado de teste de gravidez foi positivo (o teste realizado antes da primeira infusão tinha sido negativo), motivando a interrupção do tratamento. A ecografia obstétrica realizada situou a data da concepção 13 dias antes da primeira infusão, pelo que a doente foi seguida durante toda a gestação numa unidade de gravidez de alto risco. A doente teve uma gravidez sem outras intercorrências e um parto por cesariana às 36 semanas de dois gémeos monozigóticos, saudáveis. Após a primeira infusão

de rituximab verificou-se uma melhoria significativa da DA, traduzida por uma diminuição do prurido e diminuição do número de episódios de agravamento. A doente manteve-se clinicamente estável durante 10 meses, altura em que se observou um agravamento da doença. Foi realizado um segundo ciclo terapêutico de rituximab, com rápido controlo do prurido, assim como do número e extensão das lesões. A dermatose tem-se mantido estável nos últimos 10 meses. Os seus filhos, actualmente com 15 meses de idade, são saudáveis, com um normal desenvolvimento psico-motor.⁸

Rituximab no tratamento de pênfigo (Fig. 8)

Doente 1: Doente do sexo feminino, 62 anos, com diagnóstico de pênfigo foliáceo desde há 8 anos, refractário a múltiplas terapêuticas prévias (corticoterapia sistémica, tacrolimus tópico, azatioprina, ciclosporina,

Artigo de Revisão

imunoglobulina humana em alta dose e plasmáfereze). Iniciou rituximab 375mg/m² semanalmente, num total de 4 semanas. Após este primeiro ciclo terapêutico observou-se uma melhoria do quadro clínico, permitindo a redução progressiva da corticoterapia sistémica com remissão completa 6 semanas após início do rituximab. Os ciclos foram repetidos após 10, 19 e 33 meses, em alturas de reagravamento clínico (embora de menor gravidade), que permitiram um eficaz controlo. Nos dois últimos surtos de agravamento apenas foram realizadas 2 infusões, quinzenais. Ao longo dos últimos 6 meses tem-se mantido em remissão completa. Não se registaram efeitos adversos⁹.

Doente 2: Doente do sexo feminino, 28 anos, com o diagnóstico de pênfigo foliáceo desde há 4 anos. A dermatose caracterizava-se pela presença de lesões

eritematosas, algumas esboçando formação de crosta, exuberantes localizadas às áreas seboreicas da face, com agravamento progressivo e com a exposição solar. Inicialmente houve uma boa resposta à terapêutica com corticoesteróides orais, hidroxycloquina e tacrolimus. No entanto, após 1 ano verificou-se um contínuo agravamento, com bolhas e erosões generalizadas. Foi necessário associar-se ao corticoesteróide oral, azatioprina e imunoglobulina intravenosa (Ig ev), apenas conseguindo-se um controlo parcial da doença. Iniciou rituximab na dose de 375mg/m² em perfusão endovenosa, semanal, durante 4 semanas, associado a ciclos mensais de Ig ev que manteve durante 6 meses. Esta terapêutica permitiu a suspensão dos imunossuppressores com remissão clínica completa 4 semanas após a 1^a infusão de rituximab. Após 23 meses de *follow-up* houve



Fig. 8 - Doentes com pênfigo tratados com rituximab.

Artigo de Revisão

uma recaída que foi eficazmente controlada com ciclos mensais de Ig ev. Não há registo de efeitos adversos.

Doente 3: Doente do sexo feminino, 56 anos, com diagnóstico de pêfigo vulgar desde há 10 anos, caracterizando por um marcado envolvimento da mucosa oral com extensas úlceras orofaríngeas. As terapêuticas sistémicas prévias (corticoesteróide sistémico, azatioprina e ciclofosfamida) resultaram apenas numa melhoria clínica parcial. Foi decidido início de tratamento com rituximab endovenoso na dose de 375mg/m², semanalmente durante quatro semanas. Oito semanas após o início de rituximab verificou-se uma completa remissão das lesões. Ao fim de 12 meses houve um agravamento que foi rápida e eficazmente controlado com um novo ciclo de rituximab. Ao longo dos últimos 9 meses a doente tem estado assintomática, sem qualquer terapêutica. O tratamento foi bem tolerado, sem desenvolvimento de efeitos adversos.

DISCUSSÃO

Neste estudo, os fármacos biológicos foram utilizados em modalidade *off-label* no tratamento de quinze doentes com dermatoses refractárias às terapêuticas convencionais. A opção por cada um dos agentes terapêuticos foi baseada no modo de acção conhecido do fármaco e no benefício esperado, tendo em conta a fisiopatologia da doença em causa. Estas decisões foram também apoiadas por séries de casos ou casos clínicos isolados, descritos na literatura em que a sua utilização havia demonstrado resultados prometedores.

Etanercept

O Etanercept é uma proteína de fusão totalmente humanizada constituída pelo domínio extracelular do receptor-2 do factor de necrose tumoral (TNF) humano fundida ao domínio Fc da IgG1 humana. Liga-se exclusivamente ao TNF- α solúvel, impedindo a ligação desta citocina ao seu receptor¹. Foi o primeiro biológico a ser aprovado para o tratamento de psoríase e artrite psoriática. A sua utilização está igualmente aprovada na artrite reumatóide, artrite reumatóide juvenil e espondilite anquilosante¹⁰. O fármaco é administrado por via subcutânea na dose de 25 ou 50mg bissemanal, com posterior redução da dose às 12 semanas para 25mg bissemanal ou 50 mg semanal^{11,12}. É um fármaco geralmente bem tolerado, sendo as reacções cutâneas no local da injeção, o efeito secundário mais frequente. Tal como para os restantes biológicos

anti-TNF- α , existe um risco aumentado de reactivação de tuberculose latente, desenvolvimento de linfomas ou doenças desmielinizantes ou agravamento de insuficiência cardíaca¹³.

Utilização *off-label* na esclerodermia sistémica

A esclerodermia é uma doença auto-imune caracterizada pela fibrose progressiva da pele e órgãos internos. A patogénese desta doença não está completamente esclarecida. Vários factores de crescimento e citocinas libertados pelas células inflamatórias que infiltram os tecidos afectados desempenham um papel central ao estimularem os fibroblastos e, consequentemente, uma acumulação excessiva de colagénio¹⁴. O TNF- α , particularmente, promove uma activação do endotélio e proliferação dos fibroblastos, via TGF- β . Foi demonstrado nos doentes com esclerodermia níveis aumentados local e sistemicamente de TNF- α , estando estes valores correlacionados com a actividade da doença^{15,16}.

Os agentes anti-TNF α são eficazes e frequentemente utilizados no tratamento de várias doenças inflamatórias, sendo sugerido na literatura um potencial papel na esclerodermia^{17,18}. O maior estudo envolveu 10 doentes, tratados durante 6 meses, em que 4 melhoraram do ponto de vista cutâneo e das úlceras digitais¹⁹.

Na nossa casuística, em 3 doentes com esclerodermia, num caso obteve-se uma boa resposta clínica. Em 2 doentes desenvolveram-se efeitos secundários graves que motivaram a suspensão do fármaco após um curto período de tempo, não tendo sido possível objectivar qualquer melhoria. Desta forma, os nossos resultados não foram conclusivos. Salienta-se ainda a ocorrência de infecções graves em dois dos 3 doentes.

Assim, a evidência clínica disponível indica que os anti-TNF α podem ser benéficos na esclerodermia, no entanto, deverão ser usados criteriosamente, até que mais estudos definam a relação risco-benefício no uso do etanercept nesta patologia³.

Utilização *off-label* no granuloma anular

O granuloma anular é uma dermatose granulomatosa, benigna e frequentemente auto-limitada caracterizada pelo aparecimento de placas anulares localizadas nas extremidades. A forma generalizada, menos comum, tem uma idade de aparecimento mais tardia e uma pior resposta à terapêutica²⁰. O granuloma anular elastolítico é uma variante, distinguida clinicamente pela localização das lesões em áreas fotoexpostas e histologicamente pela presença de destruição de fibras elásticas e elastofagocitose^{21,22}.

Os fármacos anti-TNF- α têm sido utilizados com bons resultados no tratamento de várias dermatoses granulomatosas, dados apoiados por modelos experimentais que verificaram que o TNF- α é a citocina central na formação dos granulomas³⁻⁵.

Os dados disponíveis na literatura relativos à eficácia do etanercept no tratamento do granuloma anular generalizado são inconsistentes. Encontramos a descrição de um caso em que o recurso ao etanercept permitiu uma melhoria significativa e mantida²³, porém, a experiência de outros autores foi menos bem sucedida²⁴. Numa revisão recente de efeitos adversos cutâneos associados à utilização de anti-TNF- α , há referência ao desenvolvimento de lesões de granuloma anular²⁵.

No nosso doente, obtivemos uma ótima resposta clínica, com remissão clínica completa das lesões de granuloma anular elastolítico e parcial das de granuloma anular clássico.

Infliximab

O infliximab é um anticorpo monoclonal IgG1 homem-murino quimérico que se liga e inibe com elevada afinidade o TNF- α solúvel e transmembranar. Além de prevenir a ligação do TNF- α ao seu receptor, activa a lise das células que expressam o TNF- α transmembranar através de mecanismos citotóxicos dependentes do complemento e de anticorpos. Está aprovado para o tratamento de doença de Crohn, colite ulcerativa, artrite reumatóide, espondilite anquilosante, psoríase e artrite psoriática. Na maioria destas doenças, a dose preconizada é de 3-5mg/Kg, à semana 0,2 e 6 (fase de indução), seguida de infusões 8/8 semanas (fase de manutenção). É habitualmente bem tolerado, sendo o efeito adverso mais frequente o desenvolvimento de reacções infusionais, em cerca de 10% dos doentes. Tal como para os outros fármacos biológicos anti-TNF- α existe um risco aumento de ocorrência de tuberculose latente, linfomas, doenças desmielinizantes e agravamento de insuficiência cardíaca³⁻⁵.

Utilização off-label na doença de Behçet

A doença de Behçet (DB) é uma doença inflamatória multisistémica, crónica e recidivante. A ulceração oral e genital recorrente é o sintoma mais comum, presente em 80% dos doentes. O diagnóstico é essencialmente clínico e baseado nos critérios propostos pelo *International Study for Behçet's disease*, em que além da ulceração oral recorrente (critério obrigatório) se associam, pelo menos 2 dos seguintes 4: ulceração genital, lesões cutâneas, lesões oculares e teste da patergia positivo.

O envolvimento dos sistemas gastrointestinal, neurológico, cardiovascular ou articular, apesar de menos frequente, tem um importante impacto na morbidade e mortalidade da doença²⁶.

Os avanços recentes no conhecimento da imunopatogénese da DB permitiram compreender a importância do aumento da produção de citocinas Th1 e em particular do TNF- α ²⁷. Estes dados levaram à utilização dos agentes anti-TNF- α no tratamento das diferentes manifestações da DB, apoiando o papel desta citocina na patogénese da doença e o benefício da sua inibição²⁸.

A experiência clínica no tratamento da aftose orogenital com anti-TNF- α é ainda um pouco limitada, restringindo-se a alguns relatos de casos²⁹⁻³⁷. Entre os três anti-TNF- α disponíveis, o infliximab tem sido o fármaco mais utilizado. Nos casos publicados na literatura de doentes com DB, tratados com infliximab pelas manifestações mucocutâneas, todos tinham ulceração orogenital grave e resistente aos tratamentos convencionais. Em todos os casos, o infliximab destacou-se pela sua rapidez de acção, conduzindo à remissão clínica completa 7 dias a 6 semanas após o início do tratamento. Os períodos de remissão clínica após a suspensão do tratamento têm-se revelado muito variáveis (semanas a meses)^{30,31,35}. Por outro lado, nos casos em que foi efectuada uma administração regular (com intervalos entre 6 e 8 semanas), verificou-se a manutenção da remissão durante o período de tratamento^{29,32,34,36}. O benefício do infliximab nas manifestações mucocutâneas da DB, tem sido evidenciado também, indirectamente, em doentes tratados com este fármaco para controlar manifestações sistémicas da doença (oculares, gastrointestinais ou neurológicas) em que simultaneamente se verificou melhoria das ulcerações orogenitais³⁸⁻⁴⁰. No entanto, o tratamento com antagonistas do TNF- α não é universalmente eficaz, existindo casos publicados na literatura de falência terapêutica⁴¹.

A nossa experiência apoia os dados disponíveis na literatura que mostram que o infliximab é uma terapêutica eficaz, a considerar em casos graves, resistentes às terapêuticas convencionais, permitindo um rápido controlo da doença.

Utilização off-label na pitiríase rubra pilar

A pitiríase rubra pilar (PRP) é uma dermatose papulodescamativa rara, de etiologia desconhecida. Foram descritas 5 variantes clínicas que se distinguem pela idade de início, distribuição das lesões e duração da doença. Os tipos I e II ocorrem em adultos e representam a maior parte dos casos de PRP; os tipos III a V são juvenis⁴².

Artigo de Revisão

As modalidades terapêuticas preconizadas, como os retinóides sistémicos, metotrexato, PUVA, ciclosporina ou azatioprina, têm respostas muito variáveis e são de eficácia limitada na doença extensa⁴³.

Embora a PRP tipo III tenha habitualmente uma resolução espontânea após 1 a 3 anos, a nossa doente tinha uma forma grave e prolongada da doença, sem resposta às terapêuticas convencionais. O início de infliximab resultou numa excelente resposta clínica inicial, seguida de uma perda de resposta a partir das 32 semanas de tratamento, com estabilização clínica após a associação de isotretinoína.

Recentemente foram descritos vários casos tratados com sucesso com infliximab, em doentes com doença resistente ou com efeitos adversos aos tratamentos clássicos. Na revisão bibliográfica efectuada, identificamos 17 casos tratados com infliximab⁴⁴⁻⁵¹, dezasseis⁵² com óptima e rápida resposta ao tratamento. Estes resultados, aliados ao facto da doença partilhar diversas características clínico-patológicas com a psoríase sugerem que o TNF- α possa ser um importante mediador na fisiopatologia desta dermatose e o infliximab uma opção na PRP grave, resistente a outras terapêuticas.

Adalimumab

O adalimumab é um anticorpo monoclonal IgG1 anti-TNF- α , humano, recombinante. Tem elevada afinidade e especificidade para o TNF- α , com capacidade para inibir a forma solúvel e ligada à membrana, prevenindo desta forma a sua interacção com os receptores de superfície celular p55 e p75⁵³. É administrado por via subcutânea, na dose de 40mg, após uma dose de carga de 80mg. Está aprovado para o tratamento da psoríase, artrite psoriática, artrite reumatóide e espondilite anquilosante^{3,5}.

Utilização *off-label* na dermatose pustulosa subcórnea

A dermatose pustulosa subcórnea (DPSC) é uma doença rara, crónica e recorrente, de patogénese não completamente esclarecida e cuja classificação nosológica é ainda algo controversa⁵⁴. O TNF- α , sintetizado e libertado pelos monócitos, com capacidade para activar os neutrófilos parece ser um dos principais mediadores etiopatogénicos. Esta hipótese é corroborada por estudos que demonstraram aumento dos níveis séricos e nas pústulas de TNF- α em indivíduos com DPSC⁵⁵.

A dapsona, considerada classicamente como terapêutica de primeira linha, tem associado uma toxicidade hematológica significativa, com risco de ocorrência

de metahemoglobinemia ou anemia hemolítica. Na sua ineficácia ou em doentes intolerantes aos seus efeitos adversos, são habitualmente consideradas outras opções, tais como os corticoesteróides ou retinóides sistémicos, fototerapia ou ciclosporina.

Vários trabalhos recentemente publicados na literatura suportam a eficácia dos fármacos anti-TNF α no controlo da DPSC. Na revisão bibliográfica efectuada encontramos 2 casos eficazmente tratados com Infliximab^{56,57} e 3 com etanercept^{58,59}. O adalimumab, através da inibição do TNF- α , diminui a infiltração neutrofilica na epiderme, o que explica a sua eficácia nesta dermatose. O nosso caso corrobora a utilização destes fármacos na DPSC, tendo sido o primeiro eficazmente tratado com Adalimumab⁷.

Efalizumab

O efalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante IgG1 que se liga ao CD11a, a subunidade alfa do antigénio 1 associado à função leucocitária (LFA-1). O LFA-1 é uma molécula de adesão do linfócito T que se liga à molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) das células apresentadoras de antigénio; desta activação resulta a activação e a migração de linfócitos T da circulação para derme e epiderme. A ligação do efalizumab ao CD11a inibe as interacções do linfócito T às células apresentadoras de antigénio, destabilizando a sinapse imunológica e bloqueando a migração dos linfócitos T para a pele⁶⁰. A dose habitual é de 1mg/Kg semanal, após uma dose inicial de 0,7mg/Kg, por via subcutânea.

O efalizumab foi desenvolvido especificamente para o tratamento de psoríase, única indicação para a qual estava aprovado. Recentemente foi determinada a suspensão da sua comercialização pelas entidades reguladoras devido ao desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva em doentes sob tratamento com este fármaco¹¹.

Utilização *off-label* na dermite atópica

A dermite atópica (DA) caracteriza-se pelo seu curso crónico e recorrente, sendo por vezes difícil o seu adequado controlo a longo prazo. Os tratamentos tópicos habituais (corticoesteróides e inibidores da calcineurina) são insuficientes nas formas mais graves da doença e nestas, os agentes sistémicos imunossuppressores (corticoesteróides, ciclosporina, metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetil) estão associados ao desenvolvimento de potencial toxicidade com o seu uso continuado. Sendo a DA uma dermatose inflamatória

com uma base imunológica complexa, parecia provável que pudesse ser adequadamente tratada com recurso às novas terapêuticas biológicas⁶¹. De entre estas, existem na literatura, desde 2006, relatos de alguns casos de sucesso tratados com efalizumab⁶²⁻⁶⁵. No entanto, quando foram efectuados estudos envolvendo um maior número de doentes, os resultados não foram tão encorajadores. Num estudo em que foram incluídos 10 doentes com DA tratados com efalizumab, em 6 assistiu-se a uma melhoria clínica evidente⁶⁴ e num outro com 11 doentes apenas em 2 ocorreu melhoria clínica, tendo o tratamento sido suspenso nos outros 9 por progressão ou agravamento da doença⁶⁶.

Na nossa doente, o efalizumab não foi eficaz.

Rituximab

O rituximab, um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 que induz a depleção das células B, foi o primeiro anticorpo aprovado para o tratamento de uma neoplasia. Actualmente está aprovado para o tratamento do linfoma de células B CD20+ folicular ou difuso refractário à quimioterapia. Associado ao metotrexato, também está indicado na artrite reumatóide em doentes que não respondem às terapêuticas habituais, incluindo os anti-TNF- α ^{3,4}.

A molécula CD20 é um antigénio transmembrar expresso na superfície das células B, mas não nos plasmócitos ou células indiferenciadas. Como os plasmócitos e percursoros hematopoiéticos são poupados, as concentrações de imunoglobulina são mantidas e o número de células B é restabelecido após cada ciclo por maturação de células pré-B, após 6 a 9 meses. O objectivo do tratamento com o rituximab não é, portanto, o de reduzir as concentrações de anticorpos, mas sim, alterar a resposta imunológica ao mudar e renovar as células memória CD20+⁶⁷.

A posologia habitualmente utilizada é de 375mg/m² administrado por infusão intravenosa, semanalmente, ao longo de 4 semanas ou de 1g/Kg em duas infusões espaçadas de duas semanas. Tem um bom perfil de segurança, sendo o efeito adverso mais frequente reacções alérgicas ligeiras à primeira infusão^{3,4}.

Utilização off-label na dermatite atópica

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória cutânea crónica, caracterizada clinicamente por lesões eritematodescamativas e prurido intenso.

A reacção inflamatória na DA é complexa e orquestrada por várias células do sistema imunológico. Ao contrário das células T, pouco se sabe ainda acerca do

papel na patogénese da DA das células B, também presentes, embora em menor número, no infiltrado inflamatório dérmico⁶⁸. Os linfócitos B, além da produção de anticorpos, também são células apresentadoras de antigénios, activadoras dos linfócitos T e células dendríticas e produtoras de citocinas⁶⁹. Assim, a redução das células B na pele dos doentes com DA resultará numa diminuição da activação e recrutamento dos linfócitos T. Baseado neste premissa, foi recentemente efectuado um estudo prospectivo envolvendo 8 doentes, que avaliou os efeitos da depleção das células B pelo rituximab em doentes com DA⁶⁹. Todos os doentes melhoraram clinicamente, sendo esta melhoria acompanhada por uma diminuição dos valores séricos e cutâneos de células B, com apenas uma discreta redução nas concentrações sanguíneas de IgE. Os autores concluem que a eficácia do rituximab se deve não só à redução no título de anticorpos, mas também, da perda da função imunomoduladora e de apresentação de antigénios das células B.

Nos nossos dois casos foi utilizado o rituximab para o tratamento de doentes com dermatite atópica grave, resistente às terapêuticas convencionais, os resultados foram inconclusivos. Numa doente o rituximab foi totalmente ineficaz, enquanto na outra doente tratada permitiu um bom controlo da doença. O uso durante a gravidez, apesar de não intencional, não se associou a complicações no desenvolvimento do bebé⁸.

Apesar dos dados disponíveis na literatura, assim como a nossa experiência num caso, apontarem o rituximab como um fármaco promissor no tratamento da dermatite atópica, são necessários ensaios controlados para o estabelecimento do perfil de eficácia e segurança nestes doentes.

Utilização off-label no pênfigo

As doenças bolhosas autoimunes caracterizam-se por erupções vesiculobolhosas da pele e/ou membranas mucosas secundárias a anticorpos dirigidos contra antigénios na superfície celular dos queratinócitos envolvidos nas ligações intercelulares. Os autoanticorpos são dirigidos contra moléculas de adesão intercelular dos desmossomas, as desmogleínas (Dsg)⁷⁰. Os clones de linfócitos B secretores de anticorpos anti-Dsg são assim, centrais na patogénese destas dermatoses. Com base no sucesso obtido no tratamento de outras dermatoses auto-imunes e na hipótese que a depleção de células B resultaria numa diminuição na produção dos anticorpos causadores de doença, desde 2002 que o rituximab tem sido utilizado no tratamento de casos de pênfigo resistentes às terapêuticas convencionais.

Artigo de Revisão

Verificou-se uma correlação entre a diminuição dos valores dos autoanticorpos anti-Dsg e a melhoria clínica nos doentes tratados, suportando a teoria proposta⁷¹. No entanto, ainda permanece por esclarecer se o rituximab exerce o seu efeito terapêutico apenas pela redução dos autoanticorpos patológicos ou se a sua acção também está relacionada com a inibição da activação das células T dependente das células B⁷².

Ao longo dos últimos anos foi-se acumulando uma larga experiência e actualmente, são numerosos os casos descritos na literatura de doentes com pêfigo tratados com rituximab⁷³⁻⁷⁵. Numa revisão efectuada com 136 casos descritos na literatura, em 95% tinha ocorrido, pelo menos, uma resposta parcial e, em 2/3 destes, uma total resolução das lesões⁷⁴. Numa outra meta-análise foram compilados todos os casos encontrados na *PubMed* de dermatoses bolhosas auto-imunes tratados com rituximab até 2007⁷⁰. Foram incluídos 71 doentes, dos quais em 67 (94,4%) verificou-se uma melhoria completa ou parcial. Na maioria dos casos a resposta ao tratamento foi rápida com melhoria dos sintomas dentro de 1 a 2 semanas após a primeira infusão e remissão completa entre o 1º e 9º mês. A resposta foi mais tardia nos doentes em que existia um atingimento preferencial das membranas mucosas. Ocorreram 6 mortes, das quais 5 em doentes com mau prognóstico (4 doentes com pêfigo paraneoplásico e 1 com doença do enxerto-contrá-hospedeiro) e em 1 doente com pêfigo vulgar e múltiplas co-morbilidades associadas. Em 10 doentes verificaram-se efeitos adversos.

Em todos os nossos doentes ocorreu uma resolução completa das lesões mucocutâneas, em média 6 semanas após a primeira perfusão, mantendo-se a doença controlada com baixas doses de imunossuppressores.

A associação de rituximab e imunoglobulina (Ig) utilizada num dos nossos casos descritos (Doente 2) também se encontra documentada na literatura. *Ahmed et al*⁷⁶ efectuaram um estudo prospectivo que envolveu 11 doentes com pêfigo vulgar resistente às terapêuticas convencionais tratados com rituximab e Ig ev. Nove doentes atingiram uma remissão completa, sem recorrências após um período médio de *follow-up* de 31 meses. Estes resultados sugerem um possível efeito sinérgico entre os 2 fármacos.

CONCLUSÃO

A introdução dos novos fármacos biológicos expandiu de forma expressiva as opções terapêuticas disponíveis em Dermatologia. A escolha do agente biológico

deve ser adaptada tendo em conta o mecanismo de acção do fármaco no contexto da fisiopatologia da doença em questão. Uma vez que o perfil de segurança destes fármacos parece ser muito mais favorável do que o dos medicamentos imunossuppressores convencionais, os biológicos podem assumir-se como uma alternativa valiosa para muitos doentes.

No entanto, apesar das características atractivas que estes novos fármacos parecem oferecer, a sua utilização deve ser criteriosa, uma vez que para a maioria das doenças cutâneas (que não a psoríase) em que têm sido usados, a experiência acumulada ainda não é vasta, baseando-se apenas em relatos de casos isolados ou pequenas séries de casos. Além do mais, a maioria dos autores tende a relatar apenas os casos de sucesso terapêutico, enviesando, de certa forma, os resultados obtidos em revisões da literatura.

Assim, a utilização dos agentes biológicos no tratamento das diferentes dermatoses mencionadas ao longo deste artigo só poderá ser claramente definida com a realização de ensaios clínicos que estabeleçam o protocolo de tratamento mais adequado e que avaliem a sua eficácia a curto e a longo prazo, comparando-os com as terapêuticas convencionais.

REFERÊNCIAS

1. Breathnach SM, Smith CH, Chalmers RJC, Hay RJ: Systemic therapy. In: Burns T, Breathnach S, Cox Neil, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th ed, West Sussex; Wiley-Blackwell, 2010, pp 60.1-60.12.
2. Nickoloff BJ, Stevens SR: What we have learned in dermatology from the biologic therapies? *J Am Acad Dermatol* 54 (3 Suppl 2): S143-51 (2006).
3. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP: Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol* 56: 55-79 (2007).
4. Díaz-Ley, Guhl G, Fernández-Herrera: Off-label use of biologic agents in the treatment of dermatosis, part 2: Etanercept, Efalizumab, Alefacept, Rituximab, Daclizumab, Basiliximab, Omalizumab and Cetuximab. *Actas Dermosifiliogr* 99: 5-33 (2008).
5. Díaz-Ley, Guhl G, Fernández-Herrera: Off-label use of biologic agents in the treatment of dermatosis, part 1: infliximab and adalimumab. *Actas Dermosifiliogr* 98: 657-78 (2007).
6. Lestre S, Trindade F, Martins A, Baptista J, Feio A,

- Lopes MJ: Doença de Behçet – infliximab no tratamento das manifestações mucocutâneas. *Acta Reumatol Port* 34: 633-40 (2009)
7. Diamantino F, Dias Coelho JM, Ferreira AM, Fidalgo AI: Subcorneal pustular dermatosis treated successfully with adalimumab. *Eur J Dermatol* 20 (4): 512-4 (2010).
 8. Ponte P, Lopes MJ: Apparent safe use of single dose rituximab for recalcitrant atopic dermatitis in the first trimester of a twin pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 63: 355-6 (2010).
 9. Serrão VV, Martins A, Páris FR, Lopes MP: Successful treatment of recalcitrant pemphigus foliaceus with rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22: 768-70 (2008).
 10. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al.: A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 139: 1627-32 (2003).
 11. Pathriana D, Ormerod Ad, Saiag P, Nast A, Bos JD, Burmester G-R et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23 (2): 5-70 (2009).
 12. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA et al.: British Association of Dermatologist's guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 161: 987-1019 (2009).
 13. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al.: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 46: 3151-8 (2006).
 14. Yamamoto T: Scleroderma – pathophysiology. *Eur J Dermatol* 19: 14-24 (2009).
 15. Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K: Elevated serum tumor necrosis factor-alpha levels in patients with early stages of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 24: 663-5 (1997).
 16. Scala E, Palotta S, Frezzolini A et al.: Cytokine and chemokine levels in systemic sclerosis: relationship with cutaneous and internal organ involvement. *Clin Exp Immunol* 138: 540-6 (2004).
 17. Koca S, Isik A, Ozercan I, et al.: Effectiveness of etanercept in bleomycin-induced experimental scleroderma. *Rheumatol* 47: 172-5 (2008).
 18. Tutuncu Z, Morgan GJ; Kavanaugh A: Anti-TNF therapy for other inflammatory conditions. *Clin Exp Rheumatol* 20: S146-51 (2002).
 19. Ellman MH, MacDonald PA, Hayes FA: Etanercept as a treatment for diffuse scleroderma: a pilot study. *Arthritis Rheum* 43:s392 (2000).
 20. Burns DA: Necrobiotic disorders. In: Burns T, Breathnach S, Cox Neil, Griffiths C, eds, *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th ed, West Sussex, Wiley-Blackwell, 2010, pp60.1-60.12.
 21. Limas C: The spectrum of primary cutaneous elastolytic granulomas and their distinction from granuloma annulares: a clinicopathological analysis. *Histopathology* 44: 277-82 (2004).
 22. Muller FB, Grth W: Annular elastolytic giant cell granuloma: a prodromal stage of mid-dermal elastolysis? *Br J Dermatol* (2007).
 23. Shupack J, Siu K: Resolving granuloma annulare with etanercept. *Arch Dermatol* 142: 394-5 (2006).
 24. Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T: Failure of etanercept therapy in disseminated granuloma annulares. *Arch Dermatol* 142 (9): 1236-7 (2006).
 25. Exarchou SA, Voulgari PV, Markatseli TE, Zioga A, Drosos AA: Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Scand J Rheumatol* 38(5): 328-31 (2009).
 26. International Study Group criteria for Beçhet's disease: Criteria for diagnosis of Beçhet's disease. *Lancet* 335: 1078-80 (1990).
 27. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gurler A et al.: Systemic levels of T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Beçhet's disease: soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol* 24: 128-32 (1997).
 28. Sfrikakis P, Markomichelakis N, Assasd-Khalil S, et al.: Anti-TNF therapy in the management of Beçhet's disease – review and basis for recommendations. *Rheumatology* 46: 736-41 (2007).
 29. Robertson LP, Hichling P: Treatment of recalcitrant orogenital ulceration of Beçhet syndrome with infliximab. *Rheumatol* 40: 473-4 (2001).
 30. Goosens PH, Verburg RJ, Bredveld FC: Remission of Beçhet's syndrome with tumour necrosis factors-blocking therapy. *Ann Rheum Dis* 40: 473-4 (2001).
 31. Haugeberg G, Velken M, Johnsen V: Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Beçhet's disease. *Ann Rheum Dis* 63: 744-5 (2004).
 32. Connolly M, Armstrong S, Buckley DA: Infliximab for severe orogenital ulceration in Beçhet's disease. *Br J Dermatol* 153: 1073-5 (2005).
 33. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al.: Short-term trial of etanercept in Beçhet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 32: 98-105 (2005).

Artigo de Revisão

34. Estrach C, Mpofu S, Moots RJ: Behçet's disease syndrome: response to infliximab after failure of etanercept. *Rheumatology* 41: 1213-4 (2002).
35. Almozni G, Ben-Chetrit: Infliximab for the treatment of resistant oral ulcers in Behçet's disease: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 35: S99-102 (2007).
36. Gulli S, Arrigo C, Bocchino L, et al.: Remission of Behçet's disease with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy: a case report. *BMC Musculoskelet Disord* 4: 19 (2003).
37. Olivieri I, D' Angelo S, Padula A, Leccese P, Menillo GA: Successful treatment of recalcitrant genital ulcers of Behçet's disease with adalimumab after failure of infliximab and etanercept. *Clin Exp Rheumatology* 27: S112 (2009).
38. Travis SP, Czajkowski M, McGovern DP, Watson RG, Bell AL: Treatment of intestinal Behçet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor alpha antibody. *Gut* 49: 725-8 (2001).
39. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, et al.: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatology* 31: 1362-8 (2004).
40. Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR: Successful treatment of long-standing neuro-Behçet disease with infliximab. *J Rheumatol* 32: 181-3 (2005).
41. Yucel AE, Kart-Koseoglu H, Akova YA, Demirhan B, et al.: Failure of infliximab treatment and occurrence of erythema nodosum during therapy in two patients with Behçet's disease. *Rheumatology* 43: 394-6 (2002).
42. Griffiths WA: Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol* 5: 105-12 (1980).
43. Albert MR, Mackool BT: Pityriasis rubra pilaris. *Int J Dermatol* 38: 1-11 (1999).
44. Liao WC, Mutasim DF: Infliximab for the treatment of adult-onset pityriasis rubra pilaris 141: 423-5 (2005).
45. Manoharan S, White S, Gumparthy K: Successful treatment of type I adult-onset pityriasis rubra pilaris with infliximab 47: 124-9 (2006).
46. Alexis AF, Strober BE: Off-label dermatologic uses of anti-TNF- α therapies. *J Cutan Med Surg* 9: 296-30 (2005).
47. Ruiz-Genao DP, Lopez-Estebanz JL, Naz-Villalba E et al.: Pityriasis rubra pilaris successfully treated with infliximab. *Acta Derm Venereol* 87: 552-3 (2007).
48. Ruzetti M, Saraceno R, Carboni I et al.: Type III juvenile pityriasis rubra pilaris: a successful treatment with infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22: 117-8 (2008).
49. Müller H, Gattringer C, Zelger B et al.: Infliximab monotherapy as first-line treatment for adult-onset pityriasis rubra pilaris: case report and review of the literature on biologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 59: S65-70 (2008).
50. Barth D, Harth W, Treudler R, Simon JC: Successful treatment of pityriasis rubra pilaris (type 1) under combination of infliximab and methotrexate. *J Dtsch Dermatol Ges* 7: 1071-3 (2009).
51. Garcovich S, Di Giampetruzzi AR, Antonelli G et al.: Treatment of refractory adult-onset pityriasis rubra pilaris with TNF-alpha antagonists: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 24(8): 881-4 (2010).
52. Lu R, George SJ, Hsu S: Pityriasis rubra pilaris: failure of combination treatment with acitretin and infliximab. *Dermatol Online J* 30: 12-8 (2006).
53. Calabrese BF, Wong HK: Molecular differences in anticyclocine therapies. *Clin Exp Rheumatol* 21: 241-8 (2003).
54. Cheng S, Edmonds E, Ben-Gashir M, Yu RC: Subcorneal pustular dermatosis: 50 years on. *Clin Exp Dermatol* 33: 229-33 (2008).
55. Grob JJ, Mege JL, Capo C, et al.: Role of tumor necrosis factor-alpha in Sneddon-Wilkinson subcorneal pustular dermatosis. A model of neutrophil priming in vivo. *J Am Acad Dermatol* 25: 944-7 (1991).
56. Bonifati C, Trento E, Cordiali Fei P, Muscardin L, Amantea A, Carducci M: Early but not lasting improvement of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease) after infliximab therapy: relationships with variations in cytokine levels in suction blister fluids. *Clin Exp Dermatol* 30 (6): 662-5 (2005).
57. Voigtländer C, Luftl M, Schuler G, Hertl M: Infliximab (anti-tumor necrosis factor alpha antibody): a novel, highly effective treatment of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease). *Arch Dermatol* 137: 1571-4 (2001).
58. Berk DR, Hurt MA, Mann C, Sheinbein D: Sneddon-Wilkinson disease treated with etanercept: report of two cases. *Clin Exp Dermatol* 34: 347-51 (2009).
59. Bedi MK: Successful treatment of long-standing, recalcitrant subcorneal pustular dermatosis with etanercept. *Skinmed* 6 (5): 245-7 (2007).
60. Jullien D, Prinz JC, Langley RGB: T-cell modulation for the treatment of chronic plaque psoriasis with

Artigo de Revisão

- efalizumab: mechanism of action. *Dermatology* 208: 297-306 (2004).
61. Bremmer MS, Bremmer SF, Baig-Lewis S, Simpson EL: Are biologics safe in the treatment of atopic dermatitis? A review with a focus on immediate hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol* 61: 666-76 (2009).
 62. Weinberg JM, Siegfried EC: Successful treatment of severe atopic dermatitis in a child and an adult with the T-cell modulator efalizumab. *Arch Dermatol* 142: 555-8 (2006).
 63. Hassan AS, Kaelin U, Braathen LR, Yawalkar N: Clinical and immunopathologic findings during treatment of recalcitrant atopic eczema with efalizumab. *J Am Acad Dermatol* 56: 217-21 (2007).
 64. Siegfried EC: Long-term follow-up of a child treated with efalizumab for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 143: 1077-8 (2007).
 65. Takiguchi R, Tofte S, Simpson B, Harper E et al.: Efalizumab for severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol* 56: 222-7 (2007).
 66. Ibler K, Dam TN, Gniadecki R, Kragballe K: Efalizumab for severe refractory atopic eczema: retrospective study on 11 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24: 837-9 (2010).
 67. Johnson PW, Glennie MJ: Rituximab: mechanisms and applications. *Br J Cancer* 85: 1619-23 (2001).
 68. Simon D, Vassina E, Yousefi S, et al.: Inflammatory cell numbers and cytokine expression in atopic dermatitis after topical pimecrolimus treatment. *Allergy* 60: 944-51 (2005).
 69. Simon D, Hösli S, Kostlina G, Yawalkar N, Simon HU: Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 121: 122-8 (2008).
 70. Peterson JD, Chan LS: Effectiveness and side effects of anti-CD20 therapy for autoantibody-mediated blistering skin diseases: a comprehensive survey of 71 consecutive patients from the initial use to 2007. *Ther Clin Risk Manag* 5: 1-7 (2009).
 71. Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE: Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder. *J Am Acad Dermatol* 47: 785-8 (2002).
 72. Niedermeir A, Wörl P, Bartch S, Schuler G, Hertl M: Delayed response of oral pemphigus vulgaris to rituximab treatment. *Eur J Dermatol* 16: 266-70 (2006).
 73. Schimdt E, Hennig K, Mengede C, Zillikens D, Kromminga A: Immunogenicity of rituximab in patients with severe pemphigus. *Clin Immunol* 132: 334-41 (2009).
 74. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D: Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci* 1173: 683-91 (2009).
 75. Leuci S, Levine D, Zhang J, Razzaque A: Response in patients with pemphigus vulgaris to rituximab therapy. *Basis of biology of B cells. G Ital Dermatol Venereol* 144: 379-409 (2009).
 76. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR: Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 355: 1772-9 (2006).