



ANTICORPOS MONOCLONAIS NA TERAPÊUTICA DA PSORÍASE

MONOCLONAL ANTIBODIES IN THE TREATMENT OF PSORIASIS

Ana Carolina Almeida da Silva^{1*}, Ana Paula Franco Lambert².

¹ Estudante do 10º semestre do curso de Farmácia da UCS.

² Docente do Curso de Farmácia da Universidade de Caxias do Sul.

* Autor para correspondência: a.carolina_almeida@yahoo.com.br

Recebido em 30/11/2010, Aceito em 17/11/2011.

RESUMO: Psoríase é uma doença de pele inflamatória crônica, imuno-mediada e citada como uma das dermatoses mais freqüentes na prática clínica. As manifestações cutâneas e articulares da psoríase apresentam um profundo impacto na qualidade de vida de muitos pacientes. Assim, a busca por um tratamento eficaz se faz necessária. Terapias sistêmicas tradicionais para psoríase apresentam potencial toxicidade à longo prazo, além de muitas vezes não alcançarem o sucesso terapêutico desejado. A produção de medicamentos biológicos com alvos específicos na regulação da resposta imune pode controlar os sintomas e o progresso das artrites e outras doenças auto-imunes. Anticorpos e derivados de anticorpos constituem 20% dos produtos biofarmacêuticos hoje em desenvolvimento. Os avanços na biotecnologia possibilitaram a manipulação de anticorpos monoclonais com o objetivo de torná-los menos imunogênicos e mais específicos, diminuindo os efeitos adversos e aumentando sua eficácia. Atualmente existem quatro anticorpos monoclonais aprovados para uso na psoríase, sendo um humanizado, um quimérico e outros dois totalmente humanos.

PALAVRAS-CHAVE: Psoríase; anticorpos monoclonais, terapia combinada.

ABSTRACT: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, immune-mediated and cited as one of the most common skin diseases in clinical practice. The skin and joint manifestations of psoriasis have a profound impact on quality of life for many patients. Thus, the search for effective treatment is needed. Traditional systemic

therapies for psoriasis have potential long term toxicity and many times not reach the desired therapeutic success. The production of biological targeted in regulating the immune response can control the symptoms and progress of arthritis and other autoimmune diseases. Antibodies and antibody derivatives constitute 20% of biopharmaceuticals in development today. Advances in biotechnology enabled the manipulation of monoclonal antibodies in order to make them less immunogenic and more specific, reducing the adverse effects and increasing effectiveness. There are currently four monoclonal antibodies approved for use in psoriasis and is a humanized, a chimeric and two other fully human.

KEYWORDS: Psoriasis; monoclonal antibodies, combination therapy.

RESUMEN: La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel, autoinmunes y citó como una de las enfermedades de la piel más común en la práctica clínica. Las manifestaciones articulares y cutâneas de la psoriasis tienen un impacto profundo en la calidad de vida de muchos pacientes. Por lo tanto, la búsqueda de un tratamiento efectivo que se necesita. Tradicionales tratamientos sistémicos para la psoriasis tienen una toxicidad potencial a largo plazo y muchas veces no alcanza el éxito terapéutico deseado. La producción de biológicos específicos en la regulación de la respuesta inmune puede controlar los síntomas y el progreso de la artritis y otras enfermedades autoinmunes. Los anticuerpos y los anticuerpos derivados constituyen el 20% de los productos biofarmacéuticos en el desarrollo actual. Los avances en biotecnología permitió la manipulación de los anticuerpos monoclonales con el fin de hacerlos menos inmunogénica y más específicos, la reducción de los efectos adversos y la eficacia es cada vez mayor. Actualmente hay cuatro anticuerpos monoclonales aprobados para su uso en la psoriasis y es un humanizado, un anticuerpo quimérico y otros dos totalmente humanos.

PALABRAS CLAVE: Psoriasis, anticuerpos monoclonales, terapia de combinación.

* Apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso, Curso de Farmácia da Universidade de Caxias do Sul.

INTRODUÇÃO

Psoríase é uma doença de pele inflamatória crônica, imuno-mediada que acomete cerca de 2,2% da população adulta dos Estados Unidos. No Brasil não há dados sobre sua

prevalência, porém, universalmente, é citada como uma das dermatoses mais freqüentes na prática clínica (TAKAHASHI, 2009). Psoríase artropática ou artrite psoriática é uma forma soronegativa, encontrada em cerca de 6-39% dos pacientes acometidos pela psoríase. Estas

lesões inflamatórias frequentemente afetam as articulações das mãos, pés e mais raramente joelhos e tornozelos (TAKAHASHI, 2009; ROZENBLIT, M., LEBWOHL, M., 2009).

A enfermidade pode apresentar-se clinicamente em qualquer idade, embora tenha sido descrita uma distribuição bimodal de idade de início, uma forma clínica com surgimento precoce e outra com idade de início mais tardia. O subconjunto de início precoce foi descrito como psoríase instável, com recidivas freqüentes. O subconjunto de início tardio apresentaria um curso clínico mais estável (MYERS, W. A. GOTTLIEB, A. B. MEASE, P., 2006).

A forma mais freqüente da psoríase é a psoríase em placas, contabilizando aproximadamente 85-90% dos casos. As lesões aparecem na forma de placas redondas ou ovais, eritematosas, descamativas, geralmente encontradas nos cotovelos, joelhos, couro cabeludo, região lombar e umbilical (MYERS, W. A. GOTTLIEB, A. B. MEASE, P., 2006). Outras formas da doença incluem: psoríase gotada; eritrodérmica; inversa; palmoplantar e localizada; bem como psoríase pustulosa generalizada. A artrite psoriática envolve as articulações periféricas, o esqueleto axial, articulações sacro-ilíacas e unhas sendo geralmente associada à lesões de pele. Recentemente, estudos vêm associando psoríase a comorbidades,

como doenças cardiovasculares, obesidade e síndromes metabólicas, suscitando a possibilidade da psoríase não ser apenas uma doença dermatológica (WEGER, 2010).

As manifestações cutâneas e articulares da psoríase apresentam um profundo impacto na qualidade de vida de muitos pacientes. Sintomas diários de dor, fadiga, rigidez e até deficiência física são relatados, além do impacto emocional decorrido desses sintomas. Assim, a busca por um tratamento eficaz se faz necessária, uma vez que casos severos da doença tratados ineficientemente podem progredir e levar à perda permanente da função física, aumento das taxas de incapacidade para o trabalho e danos emocionais graves (SAAD, 2010).

Terapias sistêmicas tradicionais para psoríase (metrotexato, ciclosporina A, retinóides sistêmicos ou fototerapia) apresentam potencial toxicidade à longo prazo, além de, muitas vezes, não alcançarem o sucesso terapêutico desejado (WEGER, 2010). Atualmente, estão sendo desenvolvidos medicamentos com alvos específicos na regulação da resposta imune para uma grande variedade de patologias. Estes medicamentos podem, por meio da modulação da resposta imune, controlar os sintomas e o progresso da psoríase e também de outras doenças auto-imunes (SCHEINBERG,

2008). Estes novos medicamentos alvo específicos costumam ser biofármacos; que são medicamentos obtidos por alguma fonte ou processo biológico. Podem ser derivados diretamente da natureza, ou mais comumente, de organismos modificados geneticamente para produzir o princípio ativo de interesse (BASSO,2010).

Anticorpos e derivados de anticorpos constituem 20% dos produtos biofarmacêuticos hoje em desenvolvimento. Apesar dos problemas iniciais na utilização de anticorpos murinos, avanços na biologia molecular associados à tecnologia de hibridomas possibilitaram resultados promissores nas pesquisas envolvendo esses produtos. Atualmente são utilizados na terapia de muitas doenças como alternativa viável (ROQUE, A.C.A. LOWE, C.R. TAIPA M.A.,2004).

Com esta revisão, objetivou-se avaliar os avanços na utilização de anticorpos monoclonais no tratamento da psoríase nos últimos anos em diferentes aspectos (conhecimentos básicos a respeito da produção, mecanismos de ação e potenciais riscos associados à sua utilização). Foi realizada busca nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e ISI selecionando-se artigos com publicação recente.

PSORÍASE: IMUNOPATOGÊNESE

Até meados dos anos 80 a pesquisa sobre a etiologia da psoríase concentrou-se em anomalias na proliferação e diferenciação dos queratinócitos devido à aparência clínica e histológica da doença, que inclui proliferação anormal dos queratinócitos e infiltrado inflamatório (MYERS, W. A. GOTTLIEB, A. B. MEASE, P.,2006; WEGER, 2010). Hoje, sabe-se que a doença apresenta causas multifatoriais, incluindo componente genético, o que é evidenciado em estudos envolvendo familiares afetados, que revelam lócus de suscetibilidade à doença dentro do complexo principal de histocompatibilidade denominados PSORS (ZHENG, 2003; CAMPALANI, E. BARKER, J.N.W.N, 2005). A proliferação epidérmica ocorre como resultado da estimulação de queratinócitos por citocinas secretadas por linfócitos T ativadas. Aumento da infiltração de células T é causado por uma resposta desregulada ou uma contínua ativação das células apresentadoras de antígenos (APCs). Os agentes desencadeantes dessa estimulação constante podem ser bacterianos, virais (retrovírus) ou proteínas dos próprios queratinócitos (auto-reatividade) (RODRIGUES, A. P., TEIXEIRA, R.M., 2009). Modelos utilizados para esclarecer o papel das células T na patogênese da psoríase

descrevem três etapas principais: ativação de linfócitos T, migração dessas células até a pele e ações executadas pelas citocinas lançadas na derme e epiderme (MYERS, W. A. GOTTLIEB, A. B. MEASE, P, 2006).

As células T produtoras de citocinas podem ser divididas em células tipo 1, que produzem interleucina 2 (IL-2), interferon-gama e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e células tipo 2, que produzem IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13.5. As do tipo 1 predominam nas placas psoriásicas (LOYOLA, 2005). O Fator de necrose tumoral (TNF- α) e as interleucinas IL-12 e IL-23 são hoje conhecidos como mediadores imunológicos fundamentais na psoríase. Um aumento das concentrações de TNF- α e IL-12/IL-23 têm sido encontrado em lesões psoriáticas, em comparação com amostras de pele normal. Além disso, os polimorfismos dos genes que codificam o receptor da IL-23 e da

subunidade p40, compartilhada entre IL-12 e IL-23 (interleucina 12B), têm sido ligados ao desenvolvimento da psoríase (WEGER, 2010).

Primariamente secretado por macrófagos, monócitos e células T-tipo 1, o TNF- α aumenta a expressão de citocinas pró-inflamatórias e a ativação da transcrição de fatores nucleares, como o fator de transcrição nuclear kappa beta (NF κ b), nas regiões adjacentes aos queratinócitos. Esta ativação induz a adesão molecular, a infiltração leucocitária com migração epidérmica, e a maturação das células de Langerhans, perpetuando o processo inflamatório na psoríase (Quadro 1). Assim, sua inibição tem-se mostrado efetiva no controle dessa doença, sendo alvo dos principais tratamentos biológicos em uso (LOYOLA, A.J.P. CASTRO, L.C.M. CHAIBUB, S.C.W e XIMENES, A.C., 2005).

	Sítio de ação	Ação	Resultado
TNF- α	Linfócitos T	↑ Citocinas pró-inflamatórias	Inflamação
	Endotélio	↑ Moléculas de adesão	Infiltrado de células inflamatórias
	Epiderme	↑ Fator de crescimento do endotélio vascular	Formação de placa
	Hepatócitos	↑ Proliferação de queratinócitos	Aumento da proteína C reativa
		↑ Reagentes de fase aguda	

Quadro 1: Ações executadas pelo TNF - α

ESTRUTURA E FORMAS DE OBTENÇÃO DE ANTICORPOS TERAPÊUTICOS

A tecnologia de hibridomas tornou possível a produção de anticorpos monoclonais (mAbs), uma

vez que células não tumorais não são capazes de proliferar continuamente *in vitro*. Esses anticorpos são direcionados a um epítipo específico do antígeno por serem produzidos por um único clone de célula B fusionado a uma linhagem de mieloma (Figura 1) (KÖHLER G, MILSTEIN C., 1975).

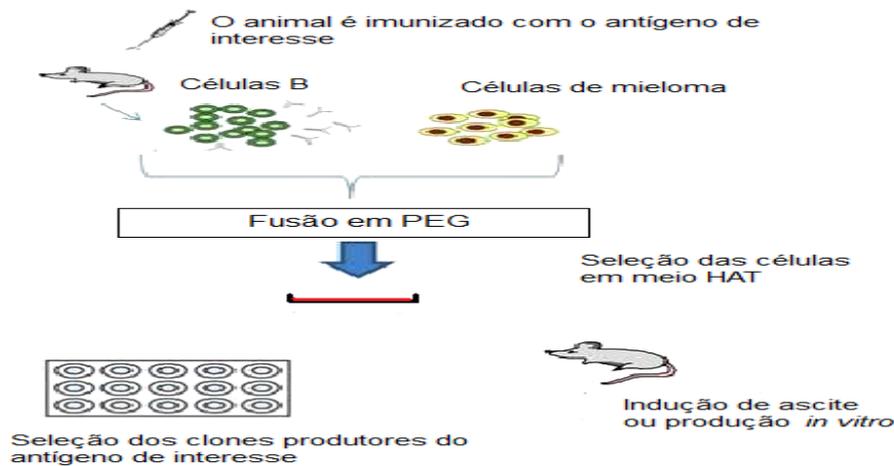


Figura 1: Esquema ilustrativo descrevendo a obtenção de anticorpos monoclonais. Meio HAT: meio contendo hipoxantina, aminoptericina e timidina, utilizado para selecionar as células fusionadas. Adaptado de Abbas, *et al*, 2007.

Desde a aprovação pelo FDA, em 1986, do primeiro anticorpo monoclonal murino para uso clínico, as pesquisas acerca dessas moléculas, com finalidade terapêutica, têm aumentado significativamente. IgG1 é o isotipo de escolha na construção de mAbs terapêuticos devido a sua meia-vida longa (> 20 dias) e alta interação com o sistema imune humano (MARQUES, 2005).

A molécula de IgG representa a estrutura típica do anticorpo Figura 2 e consiste de quatro cadeias

polipeptídicas, sendo duas cadeias pesadas VH-CH1-CH2-CH3 e duas cadeias leves VL-CL. Estas cadeias são unidas por ligações do tipo ponte de dissulfeto. O sítio de ligação ao antígeno é formado por 3 alças hipervariáveis (regiões determinantes de complementariedade- CDRs) no domínio variável da cadeia pesada (VH) e 3 alças hipervariáveis (CDRs) no domínio variável da cadeia leve (VL) (MARANHÃO A. Q., BRÍGIDO M. M., 2001; VAN DIJK, M.A. VAN DE WINKEL, J.G.J., 2001).

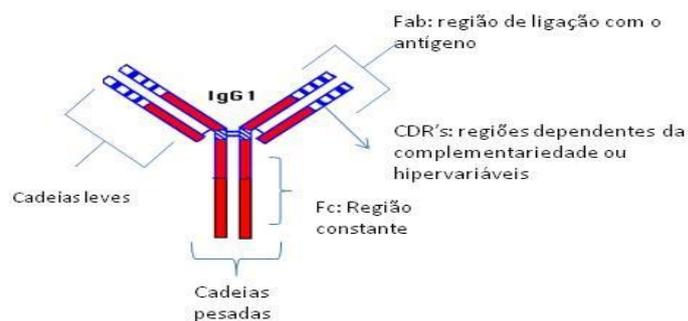


Figura 2 - Estrutura de IgG₁

Anticorpos monoclonais murinos são reconhecidos pelo organismo humano como moléculas estranhas, gerando uma resposta imunológica contra esses anticorpos. Essa resposta é conhecida como HAMA (*Human anti-mouse antibody* - anticorpo humano anti-camundongo). A fim de minimizar o potencial imunogênico dos anticorpos monoclonais e viabilizar sua utilização terapêutica foram projetados anticorpos monoclonais quiméricos, onde a região variável murina é fusionada à região constante humana correspondente. Apesar disso, essas moléculas ainda apresentam algum potencial imunogênico, gerando a resposta HACA (*Human anti-chimeric antibody* - anticorpo humano anti-quimérico) (SERPIERI, 2009; PRESTA, 2006). Um grande número de

anticorpos quiméricos encontra-se aprovado para utilização clínica, como, por exemplo: abciximab, rituximab, basiliximab e infliximab, sendo este último utilizado no tratamento da psoríase e artrite psoriática. Para reduzir ainda mais a imunogenicidade dos mAbs terapêuticos, foram projetados os anticorpos monoclonais humanizados, onde as regiões determinantes de complementaridade (CDR's) murinas (figuras 3) são transplantadas para um arcabouço de imunoglobulinas humanas. Essas moléculas apresentam menor imunogenicidade que os anticorpos murinos e quiméricos, porém ainda podem desencadear respostas imunes, variando de indivíduo para indivíduo (MIRICK, *et al*, 2004; WINTER, *et al*, 1994).

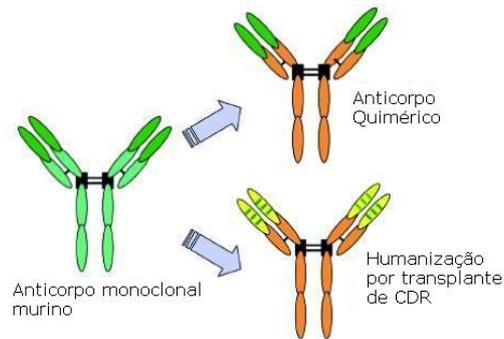


Figura 3: Representação de anticorpos quiméricos e humanizados. Adaptado de Maranhão, 2001.

O sucesso comercial de mAbs como biofármacos alavancou a pesquisa de novas tecnologias para a geração de mAbs terapêuticos. Uma abordagem bem sucedida foi a produção de anticorpos através da técnica de expressão em fagos ou *phage-display* (figura 4). Nesta técnica, genes de fragmentos variáveis de anticorpos humanos são clonados e fusionados à genes do capsídio viral, utilizando-se bacteriófagos como vetores. Através dessa clonagem, constroem-se bibliotecas de expressão em fagos. Os fagos são então replicados, através da infecção de células bacterianas e posteriormente são selecionados através da ligação com o antígeno de interesse, por ELISA ou cromatografia de bioafinidade. Dessa forma, após repetidos ciclos de seleção, obtêm-se fagos que expressam a região Fab específica em sua superfície (SIEGEL,

2002; ELBAKRI, 2010). Outra abordagem envolve o uso de animais geneticamente modificados para produzir anticorpos humanos. Primeiramente, os genes das cadeias leves e pesadas do camundongo são inativados. Após, fragmentos dos genes humanos das cadeias leve e pesada são transferidos ao genoma do camundongo e assim, pode-se obter anticorpos monoclonais humanos a partir da técnica convencional de hibridomas (AARDEN, 2008; DEL DEBBIO, *et al*, 2007).

Os anticorpos obtidos por essas técnicas são totalmente humanos, o que lhes confere menor imunogenicidade do que os anticorpos quiméricos e humanizados apresentados anteriormente. Todavia, ainda há produção de anticorpos contra estes agentes, evento conhecido como HAMA (human anti-human antibodies) (LIMA, 2007).

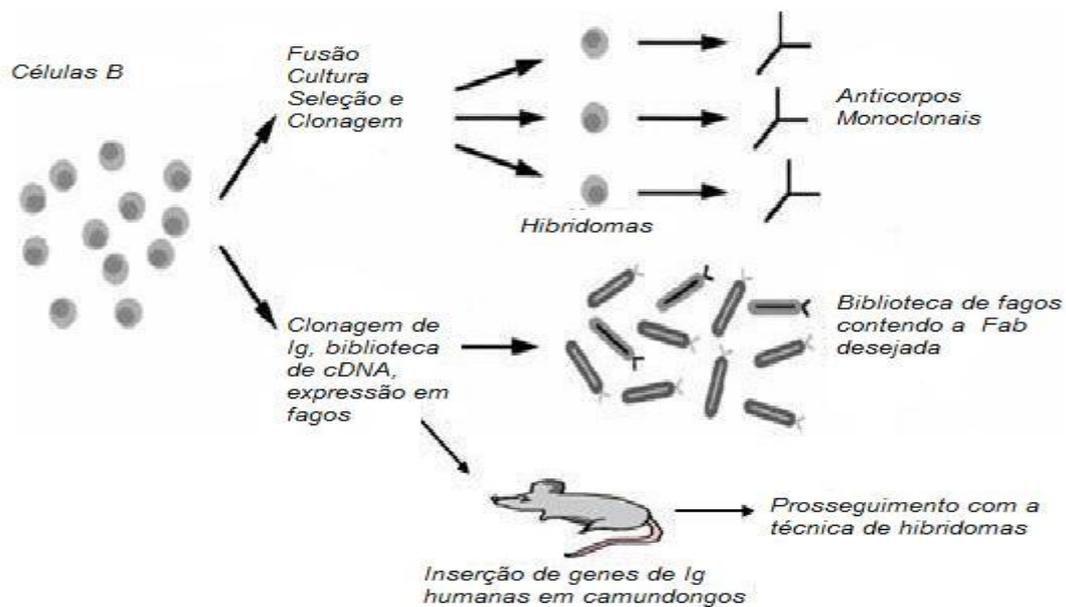


Figura 4: Obtenção de anticorpos monoclonais através de hibridomas X expressão em fagos X animais transgênicos. Adaptado de Siegel, 2002.

Os anticorpos monoclonais e as proteínas de fusão são nominados de acordo com a sua origem: o sufixo mabe significa que o composto é um

anticorpo monoclonal. O Quadro 2 apresenta os sufixos utilizados para denominar os medicamentos biológicos.

Tipo de medicamento	Sufixo
Anticorpo Monoclonal Murino	-omabe
Anticorpo Monoclonal Quimérico	-ximabe
Anticorpo Monoclonal Humanizado	-zumabe
Anticorpo Monoclonal Humano	-umabe
Proteínas de Fusão	-cept

Quadro 2: Nomenclatura dos medicamentos biológicos (Adaptado de Del Debbio, et al, 2007).

MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTICORPOS TERAPÊUTICOS

Anticorpos monoclonais são imunoproteínas capazes de reconhecer e ligar-se a antígenos específicos (alvos), desencadeando

respostas imunológicas. Esses agentes são efetivos através de vários mecanismos, podendo bloquear receptores ou fatores de crescimento essenciais à célula, induzir apoptose, ligar-se a alvos celulares e recrutar funções, como citotoxicidade celular anticorpo-dependente (ADCC) ou

citotoxicidade complemento-dependente (CDC), ou distribuir partículas citotóxicas como radioisótopos e quimioterápicos (LIMA, 2007) A região variável dos mAbs interage com suas moléculas-alvo através de uma das seguintes maneiras: ligação, bloqueio ou sinalização. A ligação destes aos seus antígenos pode interromper as funções das células e suas interações com moléculas relacionadas, o que leva à morte celular. Um mAb também pode exercer sua função ligando-se à receptores de membrana celular e impedindo a interação com seu ligante, levando à inibição da transdução de sinal e proliferação celular (KAUR, *et al*, 2007).

As terapêuticas biológicas para o tratamento da psoríase disponíveis

podem ser divididas em dois grupos (Figura 5): moduladores de células T (como o agente anti-CD11a: efalizumab), e moduladores de citocinas (anti TNF- α infliximab, adalimumab e golimumab) (TORRES, *et al*, 2010). No primeiro grupo, o anticorpo se liga à proteína CD11a, subunidade da integrina LFA-1 (antígeno funcional dos linfócitos), impedindo sua ligação com a molécula de adesão intercelular (ICAM-1) das células apresentadoras de antígenos, impedindo a ativação dos linfócitos T. No segundo, os agentes biológicos atuam ligando-se e bloqueando a ação dessa citocina, impedindo sua interação com os queratinócitos, células T, e consequente perpetuação do processo inflamatório (SÁNCHEZ-REGAÑA, *et al*, 2010).

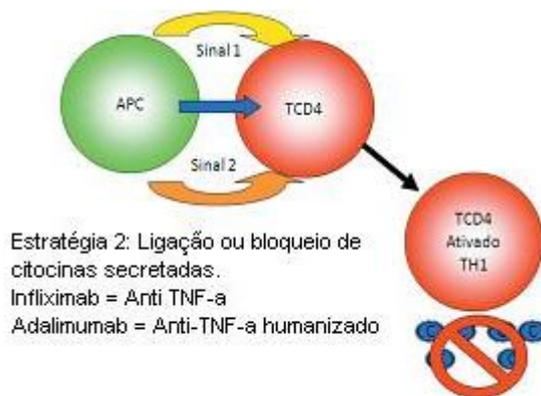
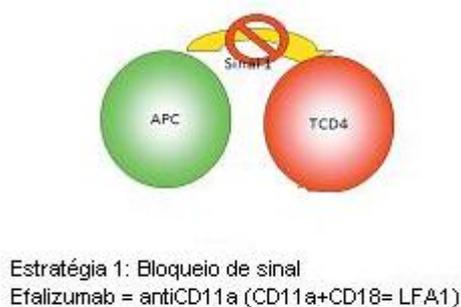


Figura 5: Mecanismos de ação de alguns dos anticorpos utilizados no tratamento da psoríase, adaptado de Lima, 2007.

POTENCIAIS RISCOS ASSOCIADOS AO USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS TERAPÊUTICOS

Uma vez que anticorpos são proteínas produzidas naturalmente no organismo, espera-se que apresentem uma margem de segurança maior do que moléculas sintéticas tradicionalmente utilizadas na terapia farmacológica. Entretanto, eles

também podem induzir a uma variedade de efeitos adversos, relacionados ao seu potencial imunotóxico. Infecções e neoplasias são possíveis conseqüências da pretendida ou inesperada imunossupressão (NALDI, 2010). Uma conseqüência importante do estabelecimento da terapia utilizando mAbs é a co-administração desses agentes com terapias farmacoterapêuticas já estabelecidas. Essa situação de polifarmácia torna-se ainda mais grave quando observada em idosos, já que a maioria destes pacientes utiliza muitos medicamentos sob prescrição. De uma maneira geral, mAbs não provocam alterações diretas sobre as vias de metabolização e depuração dos fármacos tradicionais. No entanto a atividade imunomodulatória dos mAbs pode intervir na farmacocinética de medicamentos sintéticos através de vias não catabólicas, por afetar a expressão das enzimas do citocromo P450 (ZHOU, 2010).

Em 2008, devido à casos de óbito de pacientes acometidos por leucoencefalopatia relacionada ao efalizumabe, a agência reguladora européia decidiu suspender a comercialização do mesmo. Posteriormente, a empresa produtora, Genentech, optou por retirar o medicamento do mercado devido à confirmação de que efalizumabe aumentava o risco de desenvolvimento de

leucoencefalopatia nos pacientes tratados (CARSON, et al, 2009).

Como o TNF- α modula a resposta imune celular, há risco de infecções oportunistas pela utilização de agentes anti-TNF. A incidência de infecções leves é maior com altas taxas de infecção do trato respiratório alto e trato urinário. O metabolismo e excreção do infliximab não são conhecidos, mas, como qualquer proteína, infliximab não é metabolizado pelas enzimas do citocromo P-450, diminuindo a preocupação com interações medicamentosas complexas (O'QUINN, 2002). A desregulação de metaloproteinases da matriz celular, produzida por estes fármacos, tem sido associada a infecções graves, incluindo meningite bacteriana, choque endotoxico, infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, hepatite B e HIV. Embora não haja estudos conclusivos a cerca da incidência de infecções fatais associadas ao uso de terapias anti-TNF, esse tipo de ocorrência vem sendo relatada, como, por exemplo, endocardite causada por *Listeria sp.* e tuberculose esplênica (KELESIDIS, 2010; SAAD, 2010).

Uma vez que as terapias sistêmicas tradicionais são potencialmente hepatotóxicas, a terapia biológica parece ser uma alternativa viável para o tratamento de pacientes que apresentam hepatite B e C concomitante à psoríase. Todavia, não há estudos de segurança

conclusivos sobre essa utilização. Estudo conduzido por Prignano, *et al*, 2011, demonstrou não haver aumento na carga viral ou nos níveis séricos de aminotransferases em pacientes portadores do vírus da hepatite após tratamento com fármacos anti-TNF.

Estudo conduzido por Saad *et al*, 2010, avaliou em 596 pacientes portadores de artrite psoriática a eficácia e segurança clínica de agentes anti-TNF (incluindo os mAbs infliximab e adalimumab) comparados à um grupo controle recebendo a terapia clássica não-biológica. O estudo demonstrou não haver diferenças significativas na ocorrência de eventos adversos entre o grupo controle e o grupo teste. O grupo teste também apresentou boa resposta terapêutica, e foi observada

uma resposta menor em pacientes idosos, mulheres e em uso concomitante de corticosteróides.

Uma meta-análise conduzida por Ryan, *et al*, 2011, avaliou a utilização dos dois tipos de terapia biológica em uso para psoríase (anticorpos anti IL12/23, e anti-TNF) e a ocorrência de eventos cardiovasculares. O estudo envolveu a revisão de 10183 pacientes e não encontrou diferença significativa na incidência de eventos cardiovasculares nos pacientes tratados com os biofármacos em relação ao placebo.

O Quadro 3 apresenta os anticorpos monoclonais utilizados na terapia da psoríase e seus efeitos adversos frequentemente relatados.

Produto	Alvo	Tipo de anticorpo	Indicação	Fabricante	Vias de administração	Efeitos adversos
Raptiva® (Efalizumabe)*	CD11a	Humanizado/ IgG ₁	Psoríase;	Genentech	S.C.	Contra-indicado na artrite psoriásica ; Efeito rebote
Remicade® (Infliximabe)	TNF- α	Quimérico / IgG ₁	Artrite reumatóide; psoríase; artrite psoriática;	Centocor	I.V.	Cefaléia, diarréia, erupção cutânea, rinite e tosse;

			doença de Cronh; colite ulcerativa; espondilite anquilosante; psoríase severa de placas; colite ulcerativa			Infecções, como tuberculose; e mais raramente linfomas. Agravamento da ICC
Humira® (Adalimumabe)	TNF- α	Humano/ IgG ₁	Artrite reumatóide; artrite psoriática; doença de Cronh; espondilite anquilosante	Abbott	S.C.	Infecções agudas ou crônicas, neoplasias
Simponi® Golimumabe**	TNF- α	Humano/ IgG ₁	Artrite reumatóide; artrite psoriática; espondilite anquilosante.	Centocor	S.C.	Reações locais, eritema, Infecções, neoplasias

Quadro 3: mAbs aprovados para uso no tratamento da psoríase (Fortaleza, *et al*,2009; Nelson, 2010, Kavanaugh, 2009; Kay,2009; Bachmann, 2010).

S.C.: subcutâneo; **I.V.:** intravenoso; **ICC:** insuficiência cardíaca congestiva.

*Retirado do mercado em 2009.

** Aprovado para uso nos Estados Unidos e Europa. Ainda indisponível no Brasil.

CONCLUSÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, muito freqüente

na prática clínica dermatológica; porém o desconhecimento sobre o tema entre a população em geral ainda é grande. Por ser uma doença

de causas multifatoriais, é importante aprofundar os estudos relacionados ao conhecimento de sua etiologia, uma vez que tanto fatores imunológicos, como fatores genéticos e ambientais (estresse, uso abusivo de medicamentos, tabagismo, etc.) vêm sendo relacionados ao agravo da doença.

Os avanços na biotecnologia nas últimas décadas possibilitaram a construção de agentes biológicos mais específicos, menos imunogênicos, causadores de uma imunomodulação menos agressiva. Essas características conferem aos mAbs menor potencial para causar efeitos adversos. No entanto, por se tratar de terapia sistêmica e de alto custo, precauções devem ser tomadas no momento de selecioná-los como opção terapêutica. O histórico clínico do paciente deve ser considerado, devendo ser excluídos pacientes

portadores de infecções crônicas, esclerose múltipla, insuficiência cardíaca congestiva e casos de neoplasias nos últimos cinco anos. Em casos mais simples da doença, tratamentos tópicos ou fototerapia podem ser eficazes. Porém, em casos severos, e dependendo da forma da doença (p.e. artropática), a terapia biológica é a primeira escolha, devido à sua notável eficácia e ao incremento da qualidade de vida dos pacientes.

O advento de novas tecnologias para obtenção de mAbs terapêuticos, a possibilidade de novas pesquisas e a produção nacional destes medicamentos, são promissores, no sentido de se obter maior abrangência no número de pacientes que poderão usufruir dessa terapia.

REFERÊNCIAS

AARDEN, L. *et al.* Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies—toward improved methods of anti-antibody measurement. *Current Opinion in Immunology*, v.20, n.4, p. 431–435, jul, 2008.

ABBAS A. K, LICHTMAN A. H, POBER JS. *Imunologia Celular & Molecular*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda; 2007.

BACHMANN, MD. *et al.* Safety and Efficacy of the Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Semin. Cutan. Med. Surg.*v.29, n.1, 35-47, mar, 2010.

BASSO, A.M.M. *et al.* Aplicações Biotecnológicas dos Transgênicos na Área de Saúde. *Acta Monographica*, v. 2010, n. 2, 2010.

Da Silva, A. C. A. Lambert, A.P.F. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. VIII (4), 41 - 58, 2011.

CAMPALANI, E. BARKER, J.N.W.N. The Clinical Genetics of Psoriasis. Current Genomics, v. 6, p. 51-60, 2005.

CARSON, K.R. *et al.* Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. Lancet Oncol. v. 10, p. 816–824, 2009.

Consenso Brasileiro de Psoríase e Guias de Tratamento. Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2006. Disponível em: <http://www.sbd.org.br/>

DEL DEBBIO, C. B., TONON, L. M., SECOLI, S. R. Terapia com Anticorpos Monoclonais: Uma Revisão De Literatura. Revista Gaúcha De Enfermagem. v. 28, n.1, p.133-42, 2007.

ELBAKRI, A, *et al.*, The state of antibody therapy. Human Immunology. V 71, n. 12, p. 1243-1250. Dez, 2010.

FORTALEZA, G.T.M. *et al.* Tuberculose esplênica durante tratamento de psoríase com infliximabe. An Bras Dermatol.v. 84, n. 4, p.420-4, 2009.

KAUR J, BADYAL DK, KHOSLA PP. Monoclonal antibodies: Pharmacological relevance. Indian Journal of Pharmacology. v. 39, n. 1, p. 5-14, 2007.

KAVANAUGH, A. *et al.* Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor _ Antibody, Administered Every Four Weeks as a Subcutaneous Injection in Psoriatic Arthritis. Arthritis & Rheumatism. v. 60, n. 4,p. 976–986, 2009.

KAY, J. RAHMAN, M. U. Golimumab: A novel human anti-TNF- α monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. Core Evidence. v.4, p.159–170, 2009.

KELESIDIS, T. *et al.* Listeria endocarditis in a patient with psoriatic arthritis on infliximab: Are biologic agents as treatment for inflammatory arthritis increasing the incidence of Listeria infections? Journal of Infection. V. 60, p. 386 – 396, 2010.

KÖHLER G, MILSTEIN C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature. v. 256, p. 495-497, 1975.

- Da Silva, A. C. A. Lambert, A.P.F. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. VIII (4), 41 - 58, 2011.
- LIMA, H. C. Fatos e mitos sobre imunomoduladores. Anais Brasileiros Dermatologia. v. 82, n. 3, p. 207-221, 2007.
- LOYOLA, A. J. C. *et al.* Infliximab no tratamento da artrite psoriásica grave. An. Bras. Dermatol.v. 80, n. 5, p. 535-7, 2005.
- MARANHÃO A. Q., BRÍGIDO M. M. Anticorpos Humanizados – Humanização de Anticorpos de Interesse Clínico. Biotecnologia, Ciência & Desenvolvimento 2001; v. 23, p. 38-43.
- MARQUES, C. H. Aspectos fundamentais à implantação da tecnologia de produção de anticorpos monoclonais humanizados com potencial aplicação terapêutica. 2005. 109p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular. Instituto Oswaldo Cruz – FIOCRUZ. Rio de Janeiro.
- MIRICK, G.R., BRADT, B.M., DENARDO, S.J., DENARDO, G.L. A review of human anti-globulin antibody (HAGA, HAMA, HACA and HAHA) responses to monoclonal antibodies. The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. v. 48 n. 4, p. 251-257, 2004.
- MYERS, W. A. GOTTLIEB, A. B. MEASE, P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. Clinics in Dermatology. v. 24, p.438– 447, 2006.
- NALDI, L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies. Clinics in Dermatology. v. 28, p. 88–92, 2010.
- NELSON, A. L. *et al.* Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. Nature reviews. V. 9, p. 767-773, 2010.
- O’QUINN, R.P., MILLER, J. L. The Effectiveness of Tumor Necrosis Factor _ Antibody (Infliximab) in Treating Recalcitrant Psoriasis. Arch. Dermatol. V. 138, n. 5, p. 644-8, 2002.
- PRESTA, L. G. Engineering of therapeutic antibodies to minimize immunogenicity and optimize function. Advanced Drug Delivery Reviews. V. 58, p. 640–656, 2006.

Da Silva, A. C. A. Lambert, A.P.F. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. VIII (4), 41 - 58, 2011.

PRIGNANO, F. *et al.* Tumour necrosis factor- α antagonists in patients with concurrent psoriasis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective analysis of 17 patients. *British Journal of Dermatology*. V. 164, n.3, p. 645-647.

RODRIGUES, A. P., TEIXEIRA, R.M. Desvendando a psoríase. *RBAC*. V. 41, n.4, p. 303-309, 2009.

ROQUE, A.C.A., LOWE, C.R., TAIPA, M.A. Antibodies and Genetically Engineered Related Molecules: Production and Purification. *Biotechnology Progress*. v. 20, p. 639-654, 2004.

ROZENBLIT, M., LEBWOHL, M. New biologics for psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatologic Therapy*. V. 22, p.56-60, 2009.

RYAN, C. *et al.* Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. v. 306, n. 8, p. 864-71, 2011.

SAAD, A. A., *et al.* Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. V. 49, p. 697-705, 2010.

SÁNCHEZ-REGAÑA, M. *et al.* Efectos adversos observados durante la terapia biológica en la psoriasis. Resultados de una encuesta al Grupo Español de Psoriasis. *Actas dermosifilogr.* v. 101, n. 2, p. 156-163, 2010.

SCHEINBERG, A. M. Terapêutica biológica nas artrites inflamatórias. *Einstein*. v. 6, n. 1, p.175-77, 2008.

SERPIERI, F. Geração de linhagens de células CHO transfectadas com vetores para expressão de anticorpos monoclonais humanizados anti-determinantes leucocitários: anti-CD3 e anti-CD18. 2009. 62p. Tese (Doutorado) -Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia. Universidade de São Paulo – USP. São Paulo.

SIEGEL, D.L. Recombinant monoclonal antibody technology. *Transfus. Clin. Biol.* v. 9, p. 15-22, 2002.

TORRES, T. *et al.* Psoríase na era dos biológicos. *Acta. Med. Port.* v.23: p. 493-498, 2010.

Da Silva, A. C. A. Lambert, A.P.F. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. VIII (4), 41 - 58, 2011.

VAN DIJK, M.A. VAN DE WINKEL, J.G.J. Human antibodies as next generation therapeutics. Current Opinion in Chemical Biology. v.5, p.368–374, 2001.

WEGER, W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. Journal of Pharmacology. v. 160, p. 810–820, 2010.

WINTER, G. *et al.* Making antibodies by phage display technology. Annu. Rev. Immunol.v. 12,p. 433-55, 1994.

ZHENG, J. *et al.* Confirmation of PSORS psoriasis susceptibility loci in a Chinese population. Arch. Dermatol. Res. v.295, p.14–18, 2003.

ZHOU, H. MASCELLI, M.A. Mechanisms of Monoclonal Antibody-Drug Interactions. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. V. 51, p. 359–72, 2010.