

Uso de imunobiológicos no tratamento da psoríase

Use of immunobiologicals in the treatment of psoriasis

Resumo

Introdução

A psoríase é uma condição autoimune que pode atingir homens e mulheres em qualquer faixa etária. Por se tratar de uma doença de importante impacto físico, social e psicológico, muito se pesquisa sobre seu tratamento. Nesse cenário, os imunobiológicos tem se consolidado como opção no seu manejo.

Objetivos

Abordar o que há de mais atual na literatura médica sobre os efeitos do tratamento da psoríase com o uso de imunobiológicos.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura feita na base de dados PubMed com as palavras-chave “immunobiologicals”, “psoriasis” e “treatment”. A busca restringiu-se em estudos publicados em inglês entre 2015 e 2022 e disponíveis para leitura gratuita na íntegra.

Resultados

Os achados demonstram que os imunobiológicos são uma opção viável no tratamento da psoríase, apesar de ainda ser necessário que novos estudos sejam realizados para preencher as lacunas atualmente existentes.

Conclusões

Os imunobiológicos são altamente eficazes e seguros no tratamento da psoríase, especialmente em relação aos tratamentos tradicionais, com melhoras que ultrapassam 75% no PASI.

Abstract

Psoriasis is an autoimmune condition that can affect men and women of all ages. Because it is a disease with an important physical, social and psychological impact, much research has been done on its treatment and immunobiologicals have been consolidated as an option in their management. Thus, this study aims to address the latest in the medical literature on the effects of treating psoriasis with the use of immunobiologicals. This is a narrative review of the literature carried out in the PubMed database with the keywords “immunobiologicals”, “psoriasis” and “treatment”. The search was restricted to studies published in english between 2015 and 2022 and available for free reading. The findings demonstrate that immunobiologicals are a viable option in the treatment of psoriasis, although further studies are still needed to fill the gaps that currently exist. Immunobiologicals are highly effective and safe in the treatment of psoriasis, especially concerning traditional treatments, with improvements exceeding 75% in PASI.

Autora

Caroline Fernandes Soares Galindo
Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Imunobiológicos. Psoríase. Tratamento.

Keywords

Immunobiologicals. Psoriasis. Treatment.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença de caráter autoimune que acomete cerca de 3,2% da população estadunidense, sendo 0,13% deste percentual composto por crianças. A crescente incidência da doença já registra um alto número de casos a cada ano ⁽¹⁻³⁾.

Assim como outras patologias autoimunes, a psoríase tem diferentes prevalências ao redor do globo, sendo o caráter geográfico importante. Na Ásia, a população é mais brandamente atingida enquanto que em países com a Noruega o acometimento é muito mais intenso, chegando a atingir pouco menos de 10% dos indivíduos. Já com relação ao sexo, a doença tem distribuição parecida, isto é, homens e mulheres são atingidos em proporções parecidas em idades geralmente compreendidas entre as faixas de 18-39 anos ou 50-69 anos ^(2,4).

Quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento da psoríase, tem-se a forte influência de fatores genéticos e, em segundo lugar, mas tão importante quanto, os aspectos ambientais, relacionados ao local no qual o indivíduo está inserido, geográfica e socialmente. Considerando o cunho genético, foi descrita a relação entre o alelo do antígeno leucocitário humano e o desenvolvimento precoce da doença, além de alterações que envolvem o sistema adaptativo e sua hiperativação. Muito embora sejam conhecidos alguns dos fatores que levam ao seu desenvolvimento, a fisiopatologia envolvida no processo de instalação da psoríase segue com lacunas importantes na literatura ⁽⁵⁻⁷⁾.

Atualmente conhecem-se diferentes subtipos de psoríase, tais como a variante em placa, psoríase gutata, psoríase eritrodérmica e psoríase. Dessas, cerca de 80% dos diagnósticos correspondem ao subtipo em placa, que se manifesta por meio de manchas, placas rígidas ou placas eritematosas escamosas de delimitação clara e aspecto simétrico em sua distribuição. Ainda, entre os locais acometidos, superfícies articulares são as mais comuns, como é o exemplo do joelho ou do cotovelo. Mais de uma região pode ser atingida e, indo além das superfícies mencionadas, existem registros sobre regiões como palmas das mãos e unhas, além das plantas dos pés que também podem ser tomadas pelas placas ⁽⁸⁾.

No tratamento deve-se destacar a possibilidade de haver artrite psoriática, uma vez que a inflamação articular pode estar associada aos indícios da psoríase, o que muda sobremaneira a condução do tratamento e inviabiliza a tomada de decisão por algumas abordagens que, nesses casos, passam a ter efeitos mais singelos. De modo geral, o tratamento base utiliza corticosteróides tópicos e anti-inflamatórios potentes. Entre eles buscam-se aqueles que possuam componentes análogos da vitamina D e fototerápicos, sejam capazes de induzir a quebra da queratina e que tenham propriedades inibidoras da calcineurina. Os inibidores de TNF- α e fármacos relacionados com a IL-17, IL-12 e IL-23 são opções válidas e altamente escolhidas no tratamento do subtipo mais comum da doença ⁽⁹⁻¹³⁾.

Ainda entre as opções de tratamentos estão os imunobiológicos, que correspondem à classe de fármacos que são sintetizadas em organismos vivos e utilizados no tratamento de doenças como a psoríase. No entanto, vale mencionar que em parte da população, os genes associados ao funcionamento de células Th2 e Th17 apresentam inconsistências, o que pode tornar o tratamento com imunobiológicos falho pela alteração de base ⁽¹⁴⁾.

Considerando sistemas imunológicos que não apresentam tal anomalia, os imunobiológicos se tornaram uma opção interessante, sobretudo pela promessa de minimizar drasticamente efeitos indesejados das demais opções de tratamento, tais como as opções tópicas, até então amplamente utilizadas. Dentre as estratégias utilizadas pela abordagem de tratamento da psoríase com imunobiológicos está o direcionamento de eventos sinalizadores de células apresentadoras de antígeno e células T, que normalmente estariam comprometidos em indivíduos com a doença ⁽¹⁵⁾.

Como ferramenta comum de análise da gravidade da doença utiliza-se o Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI), além de questionários que mensuram a qualidade de vida de acordo com a autopercepção do paciente. Esse é um questionário validado que tem impacto de alta correlação com a qualidade de vida em seus resultados até mesmo com a população infantil e com os familiares destes ^(16,17).

Na prática clínica o PASI e a Avaliação da Superfície Corporal (BSA) são, junto do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI), considerados eficazes e

adequados na avaliação do desfecho gravidade e impacto da psoríase. Sendo assim, dado seu uso comum, atualmente ensaios clínicos que utilizam tratamentos com base em princípios biológicos, tema deste estudo, definem a gravidade da doença com base na pontuação PASI ou BSA superior a 10, respectivamente. O fato de utilizar a mesma ferramenta para diferentes gravidades da doença pode ser benéfico ou limitar as informações obtidas, haja vista a heterogeneidade possível, por isso, além das ferramentas clínicas, é indispensável à experiência do profissional responsável pelo manejo da doença ⁽¹⁸⁾.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Para esta revisão narrativa da literatura foram selecionados artigos em inglês, publicados entre os anos de 2015 e 2022 na base de dados PubMed. Todos os estudos foram encontrados com base nas palavras-chave "*immunobiologicals*", "*psoriasis*" e "*treatment*" ou em referências utilizadas pelos estudos selecionados durante essa busca. A seleção foi feita com base nos títulos, resumos e texto completo. Foram excluídos artigos que não podem ser acessados gratuitamente, de modo a facilitar a verificação dos dados aqui descritos.

Os estudos selecionados reuniram dados sobre o tratamento da psoríase com imunobiológicos, sendo esse tratamento complementar ou terapia isolada. Não se restringiu aos estudos que utilizaram apenas imunobiológicos para demonstrar os resultados que a terapia tem capacidade de fazer de forma isolada ou associada a outras abordagens.

O maior intuito deste estudo é justamente produzir evidência que possa respaldar a atuação de profissionais clínicos que lidam com a psoríase do dia a dia. Por isso, acredita-se que essa ampliação no olhar para com os estudos selecionados pôde enriquecer o trabalho. Como critério de exclusão adotou-se apenas estudos que, quando lidos na íntegra, não tratavam do tema estipulado para esta pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Seguindo a metodologia estabelecida, chegou-se ao número final de 6 estudos incluídos para análise individual e aprofundada. Todos os artigos selecionados foram publicados a partir de 2015 e serão individualmente analisados no decorrer deste estudo.

Segundo revisão sistemática, a indicação para o uso de imunobiológicos em pacientes maiores de 18 anos com psoríase em placa moderada a grave com pontuação PASI acima de 10 ou mais de 10% de superfície corporal comprometida pela doença deve ocorrer quando o paciente tiver tido falha de resposta ao tratamento (melhora inferior a 50% no PASI), ou contraindicações ou intolerância a ao menos um dos tratamentos sistêmicos ou fototerapia realizadas adequadamente ⁽¹⁹⁾.

Ainda, ressalta uma importante lacuna na literatura, demonstrando que diversos grupos de pacientes não foram testados para o tratamento imunobiológico, como pacientes com infecções associadas ou uso de antibióticos na última semana anterior ao início do estudo; pacientes com doenças de pele associadas ou psoríase gutata, eritrodérmica ou pustulosa; pacientes com disfunção hematológica, renal e/ou hepática; pacientes com histórico de câncer; pacientes que já utilizaram imunobiológicos em outros tratamentos antes do início do estudo e mulheres grávidas ⁽¹⁹⁾.

Quanto à avaliação dos imunobiológicos em relação ao escore PASI 75, notou-se que secuquinumabe (SEC); ustequinumabe (UST); adalimumabe (ADA); etanercepte (ETA) e infliximabe (INF), guselcumabe (GUS) e ixequizumabe (IXE) apresentaram resultados semelhantes, com pequenas diferenças em alguns aspectos entre eles ⁽¹⁹⁾.

Ainda, outro estudo analisou a resposta terapêutica ao tempo de sobrevida dos imunobiológicos em pacientes no Brasil. Para isso foram avaliados 229 tratamentos distintos com imunobiológicos em 110 pacientes com psoríase moderada a grave no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo em São Paulo. O estudo teve duração de dois anos e analisou a resposta dos medicamentos, número de tratamentos anteriores e motivos da descontinuação ⁽²⁰⁾.

Os cinco medicamentos analisados foram, respectivamente: secuquinumabe (SEC); ustequinumabe (UST); adalimumabe (ADA); etanercepte (ETA) e infliximabe (INF). A análise comparativa demonstrou que o SEC foi o fármaco com maior sobrevida, em 22 tratamentos (9,6%), seguido de UST com 64 tratamentos (28%), ADA com 52 tratamentos (22,7%), ETA com 56 tratamentos (24,4%) e INF com 35 tratamentos (15,3%)⁽²⁰⁾.

Durante o estudo, o INF apresentou a menor probabilidade de sobrevida, com mais falhas registradas. No que concerne à interrupção temporária do tratamento, 95 de 229 tratamentos foram descontinuados (41,5%), sendo a causa mais frequente a falta de fornecimento de medicamentos, justificativa para 33,2% dos casos. Já os casos de interrupção definitiva de tratamento (49,6%), a causa principal causa foi falha no tratamento, observada em 26,6% dos casos⁽²⁰⁾.

Os resultados apresentados por esse estudo demonstram como a falta de medicamentos pode impactar no tratamento desses pacientes. Esse tipo de interrupção pode afetar a resposta do tratamento e reforçam a necessidade de um fornecimento regular dos medicamentos⁽²⁰⁾.

Estudo coorte incluiu pacientes com psoríase que utilizaram imunobiológicos em pacientes do Hospital das Clínicas de Porto Alegre entre os anos de 2007 a 2018. Os medicamentos utilizados foram ADA, INF, UST e SEC como primeira, segunda, terceira ou quarta linha de tratamento. Foram analisados um total de 106 cursos de tratamento, sendo: 36 com ADA, 13 com ETN, 8 com INF e 13 com SEC, administrados em 75 pacientes com psoríase grave⁽²¹⁾.

Do total de pacientes, 21 pacientes (28%) utilizaram um ciclo de tratamento e do total de cursos iniciados, 38 foram descontinuados. Assim como em estudo já analisado acima, as causas de descontinuação são semelhantes, sendo as mais comuns a perda de eficácia (60,5%), seguida da descontinuação por eventos adversos (18,4%) e interrupção do fornecimento dos medicamentos (13,1%)⁽²¹⁾.

O efeito adverso mais observado foi o desenvolvimento de quadros infecciosos, com 4 casos, representando 57% de todos os efeitos adversos identificados. O medicamento que apresentou efeitos adversos mais frequentes foi o ADA. Esse estudo

confirma achados anteriores mas ressalta a necessidade do desenvolvimento de outros estudos com maior número de pacientes e maior duração ⁽²¹⁾.

Nesse mesmo sentido, também foi avaliada a eficácia de imunobiológicos no tratamento de pacientes com psoríase moderada a grave em ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. Nesse estudo o índice PASI foi considerado como desfecho primário, tendo selecionado 38 estudos para análise ⁽²²⁾.

Os resultados dessa revisão demonstraram que o efeito combinado de imunobiológicos e inibidores de pequenas moléculas favoreceram o tratamento: com IXE na dose de 160mg a cada duas semanas; brodalumabe (BRO) 210mg e INF 5mg/kg e SEC 300mg com as maiores chances de resposta quando comparados ao placebo. No entanto, as limitações de uma metanálise tradicional não permitiu a classificação dos medicamentos ⁽²²⁾.

Além disso, os estudos incluídos usaram apenas desfechos de curto prazo, entre 10 e 16 semanas, para avaliar o desfecho primário, sem que fosse possível determinar a eficácia a longo prazo desses medicamentos. Desse modo, essa revisão demonstra que medicamentos imunobiológicos são eficazes no tratamento de pacientes com psoríase, alcançando melhor de 75% no PASI ⁽²²⁾.

Também já se demonstrou a importância dos imunobiológicos para a prática da dermatologia, especialmente no tratamento de doenças inflamatórias como psoríase, dermatite atópica e hidratenite supurativa. É importante ressaltar quando se fala de tratamento da psoríase que antes do advento dos imunobiológicos a melhora no PASI era em torno de 50%, chegando a expressivos 75% quando do uso de imunobiológicos ⁽²³⁾.

É importante também que ao se falar em psoríase sejam mencionadas as comorbidades que podem estar relacionadas com essa condição, como síndromes metabólicas como pressão alta, obesidade central e resistência à insulina e doenças cardiovasculares. Nesse sentido, foi conduzido estudo para analisar como o uso de imunobiológicos autorizados no Brasil pode se relacionar com essas comorbidades. Os dados encontrados demonstraram que as evidências da literatura não são capazes de

estabelecer um papel definitivo dos imunobiológicos na síndrome metabólica em pacientes com psoríase e artrite psoriática ⁽²⁴⁾.

No entanto, o referido estudo observou que em alguns casos pode haver uma tendência de melhora da glicemia e sensibilidade à insulina em pacientes tratados com imunobiológicos. Contudo, há também relatos de piora do perfil lipídico nesses pacientes. O estudo ainda destaca a importância da carga inflamatória nessa população, sugerindo que tanto os tratamentos clássicos como imunobiológicos podem ter papel fundamental no controle da carga inflamatória, o que diminuiria, conseqüentemente, a chance de comorbidades, especialmente da síndrome metabólica ⁽²⁴⁾.

CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na discussão, pode-se concluir que o tratamento com base em imunobiológicos é eficaz no tratamento da psoríase, embora careça de novas evidências que embasem tempo, dose e tipo de tratamento a depender do subtipo da doença de base. Estudos produzidos até então apresentam alta heterogeneidade metodológica, o que não só impossibilitou a construção de um consenso sobre o uso dessa abordagem de tratamento como também dificultou sobremaneira a escolha clínica por parte dos profissionais. Os estudos que apontaram melhora com base no uso dos imunobiológicos mensuraram de forma quantitativa por meio do PASI a melhora no que diz respeito à classificação da gravidade da doença, no entanto, não podem ser desconsiderados os efeitos colaterais, que foram motivo de interrupção de tratamento em alguns casos.

Nem todos os estudos mensuraram os efeitos colaterais advindos do uso dos imunobiológicos, o que representa uma limitação na definição de se seu uso realmente não os causa ou a temática apenas não foi explorada a fundo. Mesmo assim, acredita-se que os efeitos colaterais possam estar relacionados as terapias combinadas, já que isoladamente os imunobiológicos aparentaram não apresenta-los. Em contrapartida, vale destacar que observou-se estudos que apresentaram resultados satisfatórios ao

associar ao uso de imunobiológicos outras terapias, o que leva a crer que até mesmo essa associação pode e deve ser pensada de maneira individualizada.

Ainda, como mencionado é importante pautar que devido a grande disponibilidade de imunobiológicos, um consenso sobre o tema ainda não existe, portanto, são necessários novos estudos que utilizem imunobiológicos como meio de tratamento da psoríase, para que assim seja possível definir a melhor maneira de aplicá-los como terapia. Por fim, por ser uma abordagem relativamente nova em comparação com a terapia medicamentosa tradicional a qual se está acostumado, o investimento em trabalhos que utilizem os imunobiológicos ainda recebe certa recusa. No entanto, apesar da limitação na produção de novas evidências, os estudos produzidos até agora apresentaram dados relevantes que indicam os benefícios do uso de imunobiológicos nessa patologia, o que possa refletir num investimento mais intenso daqui pra frente.

REFERÊNCIAS

1. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. [Internet]. 2017 Fev [Citado 2022 jun. 4];31(2):205–12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27573025/>
2. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. [Internet]. 2013 Fev [Citado 2022 jun.4];133(2):377–85. Disponível em: <http://www.jidonline.org/article/S0022202X1536098X/fulltext>
3. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 2014 Mar [Citado 2022 jun.4];70(3):512–6. Disponível em: <http://www.jaad.org/article/S0190962213012681/fulltext>
4. Tsai TF, Wang TS, Hung ST, Tsai PIC, Schenkel B, Zhang M, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci*. [Internet]. 2011 Jul [Citado 2022 jun.4];63(1):40–6. Disponível em: <http://www.jdsjournal.com/article/S0923181111000843/fulltext>

5. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NVC, Jenisch S, et al. Sequence and Haplotype Analysis Supports HLA-C as the Psoriasis Susceptibility 1 Gene. *Am J Hum Genet.* [Internet]. 2006 Mai [Citado 2022 jun.4];78(5):827–51. Disponível em: <http://www.cell.com/article/S0002929707638178/fulltext>
6. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* [Internet]. 2009 Jul [Citado 2022 jun.4];361(5):496–509. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19641206/>
7. di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* [Internet]. 2014 Ago [Citado 2022 jun.4];4(8):a015354. Disponível em: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/4/8/a015354.full>
8. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA.* [Internet]. 2020 Mai [Citado 2022 jun.4];323(19):1945–60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32427307/>
9. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* [Internet]. 2019 Jan [Citado 2022 jun.4];71(1):5–32. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.40726>
10. Gold LS, Lebwohl MG, Sugarman JL, Pariser DM, Lin T, Martin G, et al. Safety and efficacy of a fixed combination of halobetasol and tazarotene in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of 2 phase 3 randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* [Internet]. 2018 Ago [Citado 2022 jun.4];79(2):287–93. Disponível em: <http://www.jaad.org/article/S0190962218304948/fulltext>
11. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *The Lancet.* [Internet]. 2015 Ago [Citado 2022 jun.4];386(9993):541–51. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673615601258/fulltext>
12. Lebwohl MG, Sugarman JL, Gold LS, Pariser DM, Lin T, Pillai R, et al. Long-term safety results from a phase 3 open-label study of a fixed combination halobetasol propionate 0.01% and tazarotene 0.045% lotion in moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* [Internet]. 2019 Jan [Citado 2022 jun.4];80(1):282–5. Disponível em: <http://www.jaad.org/article/S0190962218325696/fulltext>

13. Honma M, Hayashi K. Psoriasis: Recent progress in molecular-targeted therapies. *J Dermatol.* [Internet]. 2021 Jun [Citado 2022 jun.4];48(6):761–77. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1346-8138.15727>

14. Gottlieb AB. Therapeutic options in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* [Internet]. 2005 Jul [Citado 2022 jun.4];53(1):S3–16. Disponível em: <http://www.jaad.org/article/S0190962205013046/fulltext>

15. Villadsen LS, Skov L, Baadsgaard O. Biological response modifiers and their potential use in the treatment of inflammatory skin diseases. *Exp Dermatol.* [Internet]. 2003 Fev [Citado 2022 jun.4];12(1):1–10. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1600-0625.2003.120101.x>

16. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* [Internet]. 2014 Mar [Citado 2022 jun.4];28(3):333–7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.12106>

17. Kim E, Fischer G. Relationship between PASI and FDLQI in paediatric psoriasis, and treatments used in daily clinical practice. *Australas J Dermatol.* [Internet]. 2021 Mai [Citado 2022 jun.4];62(2):190–4. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajd.13536>

18. Llamas-Velasco M, de la Cueva P, Notario J, Martínez-Pilar L, Martorell A, Moreno-Ramírez D. Psoriasis moderada. Propuesta de definición. *Actas Dermo-Sifiliograficas.* [Internet]. 2017 Dez [Citado 2022 jun.4];108(10):911–7. Disponível em: <https://www.actasdermo.org/es-linkresolver-psoriasis-moderada-propuesta-definicion-S0001731017303769>

19. Arnone M, Esteves De Carvalho AV, Fonseca Takahashi MD, Bernardo WM. Psoriasis in moderate grave plaque - immunobiological treatment. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2019 Mai [Citado 2022 Ago.14];65(4):493–508. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/ramb/a/TVdr8HSYbYVXpkDkWs75kDR/?lang=en>

20. Mota CCF, Romiti R, Arnone M, Hirayama AL da S, Takahashi MDF. Therapeutic response and survival time of immunobiologicals in patients with moderate to severe psoriasis. *An Bras Dermatol.* [Internet]. 2022 Jan [Citado 2022 Ago.14];1,97(1):112–5. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365059621002658?via%3Dihub>

21. Lima EC de, Boza JC, Palominos PE, Xavier RM, Cestari TF. Survival of immunobiological drugs in psoriasis: preliminary data from a Tertiary Hospital experience in Southern Brazil. *An Bras Dermatol.* [Internet]. 2021 Mai [Citado 2022 Ago.14];96(3):376–9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365059621000520?via%3Dihub>
22. de Carvalho AVE, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R D.* [Internet]. 2017 Mar [Citado 2022 Ago.14];17(1):29–51. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40268-016-0152-x>
23. Silva DLF da, Secamilli EN, Beleli MV, Massuda JY, Franca AFEC, Magalhães RF. Immunobiologicals in dermatology. *An Bras Dermatol.* [Internet]. 2022 Mai [Citado 2022 Ago.14];97(3):275–83. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365059622000320?via%3Dihub>
24. de Carvalho AVE, Romiti R, Souza C da S, Paschoal RS, Milman L de M, Meneghello LP. Psoriasis comorbidities: complications and benefits of immunobiological treatment. *An Bras Dermatol.* [Internet]. 2016 Nov [Citado 2022 Ago.14];91(6):781. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5193190/>