

A RESPOSTA DOS IMUNOBIOLOGICOS NA PSORÍASE INFANTIL

The Response of Immunobiologicals in Childhood Psoriasis

Resumo

Introdução O tratamento da psoríase pediátrica geralmente envolve os mesmos métodos usados para a abordagem terapêutica em pacientes adultos. Porém, a maioria dos tratamentos é usada ainda sem uma comprovação científica definitiva, especificamente para este público alvo.

Objetivos Destacar o emprego de imunobiológicos no tratamento da psoríase infantil.

Materiais / Sujeitos e Métodos A primeira etapa para o desenvolvimento deste assunto foi à busca por estudos através da base de dados da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), entre os anos de 2012 a 2022. Foram usados os seguintes descritores em inglês: (immunobiologic) and (psoriasis).

Resultados Especificamente no tratamento da psoríase, o uso de imunomoduladores representa uma boa e eficaz opção, em muitos casos, especialmente nos mais graves, sendo também considerada uma terapêutica segura em comparação aos outros medicamentos utilizados convencionalmente para esta doença.

Conclusões Na população pediátrica, relatos utilizando os medicamentos Pimecrolimus e Tacrolimus apontaram estes como seguros, quando da aplicação tópica e em curto prazo, podendo ser usada a partir dos 3 meses de idade. No entanto, os resultados ainda são relativamente escassos, havendo a necessidade de mais estudos.

Abstract *The Treatment of pediatric psoriasis generally involves the same methods used for the therapeutic approach in adults patients. However, most treatments are still used without definitive scientific proof, specifically for this target audience. The aim is to highlight the use of immunobiologicals in the treatment of childhood psoriasis. The first stage for the development of this theme was the search for studies through the Virtual Health Library (VHL) database, between the years 2012 to 2022. The following descriptors will be used in English: (immunobiologic) and (psoriasis). Specifically in the treatment of psoriasis, the use of immunomodulators represents a good and effective option in many cases, especially in the most severe ones, and is also considered a safe therapy compared to other drugs conventionally used for this disease. In the pediatric population, reports using Pimecrolimus and Tacrolimus indicated that they were safe when applied topically and in the short term, and could be used from 3 months of age. However, the results are still relatively scarce, which the need for further studies.*

Autor



Ricardo Ferruchi

Pós-graduando em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Psoríase. Imunomoduladores. Terapia Imunobiológica.

Keywords

Psoriasis. Immunologic.
Immunobiological Therapy.

Trabalho submetido: 28/12/22. Publicação aprovada: 03/01/23. Financiamento: nenhum. Conflito de interesses: nenhum.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença que acomete as mais variadas idades, trazendo fortes impactos não somente à saúde, mas a própria qualidade de vida da pessoa que sofre com este problema.

Recentemente uma série de tratamentos tem sido empregados no tratamento desta doença. Especialmente nos últimos anos o surgimento e consolidação dos agentes imunomoduladores biológicos trouxeram grande contribuição no prognóstico, não somente para estes, mas para diversas patologias ⁽¹⁾.

Especialmente em se tratando da psoríase, a terapia imunobiológica é indicada para aquelas formas considerada mais grave, ou seja, aquelas que já não respondem mais a outros tipos de intervenções convencionais ⁽²⁾.

Mas quais as vantagens e possíveis riscos do emprego de imunobiológicos no tratamento da psoríase infantil? O que há de consenso sobre a resposta dos imunobiológicos no tratamento da psoríase na população pediátrica?

Assim, o objetivo do presente estudo é destacar o emprego de imunobiológicos no tratamento da psoríase infantil, destacando os consensos na literatura nacional e internacional sobre esta temática.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

A primeira etapa para o desenvolvimento deste tema foi à busca por estudos, através da base de dados da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), disponibilizado no link <https://bvsalud.org/> e que engloba os principais periódicos e bases de dados cientificamente conceituadas em todo o mundo. Para levantamento dos artigos foram usados os seguintes descritores em inglês: (*immunobiologic*) and (*psoriasis*).

Os critérios de inclusão adotados foram à relação direta com a temática; utilização somente de artigos publicados em português e/ou inglês; somente artigos

publicados entre 2012 e 2022, ou seja, nos últimos 10 anos e artigos disponibilizados na íntegra.

Como critérios de exclusão, foram excluídos da amostra todos os artigos que apresentaram fuga ao tema principal e objetivo deste estudo; que se apresentaram em idioma diferente do português e/ou inglês; que foram disponibilizados em anos anteriores a 2012; que foram disponibilizados apenas com seus resumos e que foram publicados nas diferentes bases de dados.

A leitura do material inicialmente foi exploratória através de resumos dos artigos, seguido de leitura seletiva pelo conteúdo e posteriormente analítica, objetivando a identificação das informações e sintetizando através de fichamentos para fornecer um relatório parcial sobre o tema em estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A psoríase caracteriza-se como sendo uma doença inflamatória imunomediada, cujo tratamento evoluiu sobremaneira nos últimos anos, evolução esta principalmente devido à introdução de medicamentos imunobiológicos e inibidores de pequenas moléculas ⁽³⁾.

Diotallevi et al., afirmaram que um terço dos casos de psoríase começam na infância e estão associados a comorbidades médicas significativas como obesidade, síndrome metabólica, artrite e distúrbios psiquiátricos. Além disso, por causa de sua natureza crônica e recaída frequente, a psoríase tende a exigir tratamento em longo prazo ⁽⁴⁾.

Conforme destacado por Diotallevi et al., o tratamento da psoríase pediátrica geralmente envolve os mesmos métodos usados para a abordagem terapêutica em pacientes adultos. No entanto, a maioria dos tratamentos para psoríase pediátrica é usada ainda sem uma comprovação definitiva especificamente para este público alvo, sendo ainda a literatura, na visão dos autores, carente de mais comprovação científica acerca das vantagens e dos riscos destes tratamentos para crianças ⁽⁴⁾.

Por outro lado, conforme destacado por Raimondo et al., recentemente foi possível observar uma grande evolução no emprego dos chamados agentes biológicos. Estes medicamentos de fato, na visão dos autores, revolucionaram a maneira de lidar com a doença psoriática, uma vez que atuam inibindo de forma muito seletiva as citocinas associadas à formação da placa psoriática, dentre elas o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 12 e 23 (IL-12/23) e IL-17A. O consenso atual é que a psoríase leve pode ser efetivamente tratada com agentes tópicos, enquanto terapias sistêmicas ou biológicas são indicadas para doença moderada a grave ⁽⁵⁾.

Recentemente o uso de agentes imunobiológicos tem alcançado grande destaque no tratamento desta patologia. Agentes imunobiológicos são proteínas recombinantes geneticamente modificadas, que podem ser anticorpos monoclonais, proteínas de fusão ou citocinas humanas recombinantes. Sua ação é bloquear, neutralizar ou antagonizar alvos específicos do processo inflamatório ⁽⁶⁾.

Carvalho et al., ressaltaram que os imunobiológicos são drogas proteicas, obtidas por meio de técnicas biotecnológicas modernas, que interferem de maneira específica e pontual no sistema imunológico, bloqueando ou estimulando uma ou mais vias da resposta imune ⁽⁷⁾.

As drogas imunobiológicas mais conhecidas atualmente são o Infliximabe, Etanercepte e o Adalimumabe, capazes de bloquearem a ação do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), enquanto o Ustekinumabe é uma droga que bloqueia a subunidade p40 dos receptores de interleucina 12 e 23, inibindo sua ação. Apesar das diferenças no mecanismo de ação, a resposta ao uso de imunobiológicos inclui uma redução da carga inflamatória observada em doenças como psoríase, artrite reumatóide, doença de Crohn e muitas outras doenças inflamatórias imunomediadas ⁽⁷⁾.

Também conforme destacado por Roncada et al., especificamente o Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que atua neutralizando a atividade biológica do TNF- α e impedindo a ligação da molécula aos receptores da célula-alvo. A melhora da psoríase ocorre logo nas primeiras semanas do seu uso, e está indicado,

especialmente, em quadros graves, tanto cutâneos quanto articulares, nos quais necessitam pronta ação terapêutica ⁽⁸⁾.

Donato e Toledo complementaram afirmando que os inibidores tópicos da calcineurina livre de esteroides (TCIS) forneceram a primeira evidência farmacológica desta nova classe de agentes tópicos no tratamento de doenças inflamatórias da pele, e assim, o seu potencial para se tornar a primeira alternativa para a troca do uso dos glicocorticóides, em mais de 40 anos. Dois membros dessa classe são atualmente amplamente disponíveis, sendo eles a pomada de Tacrolimus e o Pimecrolimus. O Tacrolimus é produzido por um tipo de bactéria do solo *Streptomyces tsukubaensis* na Tsukuba, região do Japão. Primeiro conhecido como FK 506 (mesmo nome da proteína de ligação) o nome do “Tacrolimus” foi derivado a partir de t-Tsukuba, acrol-macrolídeo e imus-imunossupressor. Com tudo, o Tacrolimus foi introduzido como um medicamento oral a prevenção da rejeição de transplantes em 1989, e depois de certo período inseriu-se como terapia tópica. Logo, a descoberta do Pimecrolimus, outro inibidor da calcineurina, resultado de longos estudos sobre derivados da ascomicina (composto antifúngico e imunomodulador), o Pimecrolimus, ascomicina macrolactâmico, é produzido pela fermentação de *Streptomyces hygroscopicus var. ascomiceto*. A estrutura molecular de ambos permite uma penetração eficaz na pele, mais seletiva, não sendo tão intenso como os glicocorticoides tópicos, mostrando uma penetração percutânea mínima ⁽⁹⁾.

Especificamente o medicamento Tacrolimus é indicado a partir do segundo ano de vida e em lesões graves. Entre 2 e 12 anos o recomendado é que seja utilizada essa medicação na forma de pomada a 0,03% e para crianças acima de 12 anos, a 0,1%. Dentre os efeitos colaterais dessa classe, encontram-se ardor e prurido, que reduzem após os primeiros dias de aplicação. O imunomodulador tópico deve ser administrado quando houver sinal de lesão cutânea e utilizado no máximo uma semana. Na ausência de melhora, deve-se rever o tratamento e a indicação de corticoterapia ⁽¹⁰⁾.

Roncada et al., em seu estudo destacaram que o TNF- α associado a ciclosporina mostrou ser uma combinação efetiva durante a fase de indução e que proporciona bons resultados na psoríase infantil, especialmente naqueles casos de psoríase refratária a outras terapêuticas e necessidade de rápida resposta clínica ⁽⁸⁾.

Wolff e Geller apresentaram uma revisão de literatura destacando os vários agentes imunobiológicos em alergia: Omalizumabe (anti-IgE), anti-IL-5 (Mepolizumabe, Reslizumabe e Benralizumabe), Dupilumabe (anti-subunidade alfa do receptor de IL-4), Guilizumabe (anti-receptor M1 prime de membrana da IgE nas células-alvo), anti-TSLP (AMG 157), e Lebrikizumabe (anti-IL-13). Conforme a conclusão dos autores, futuramente, novos agentes imunoterapêuticos poderão surgir, com potencial de melhorar as atuais estratégias para tratamento das doenças alérgicas mais complexas e graves, de difícil controle ⁽¹¹⁾.

Segundo o estudo de Carvalho et al., em razão de seu potencial de ação, os imunobiológicos diminuem a carga inflamatória responsável pelas comorbidades, fazendo assim com que também inibam o surgimento ou agravamento destas. Além disso, os imunobiológicos, como qualquer outro medicamento, apresentam eventos adversos que podem interferir negativamente nessas comorbidades ⁽⁷⁾.

Corroborando com a visão de Raimondo et al., já existe um consenso atual de que a psoríase leve pode ser efetivamente tratada com agentes tópicos tradicionais, enquanto terapias sistêmicas ou biológicas são indicadas para doença moderada a grave, ou seja, para aqueles casos mais severos em que a terapia convencional não surte mais o efeito desejado ⁽⁵⁾.

Tsai e Tsai compararam as diferenças dos resultados dos ensaios clínicos entre os indivíduos asiáticos e ocidentais de psoríase em relação à demografia basal, eficácia, índice de qualidade de vida da dermatologia, segurança e anticorpos antidroga. Os autores realizaram uma revisão detalhada da literatura, em que apenas foram incluídos resultados de ensaios controlados randomizados ou resultados de ensaios para fins de registro de Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab, Secukinumab, Brodalumab, Ixekizumab, Guselkumab, Tofacitinib e Apremilast. Uma

melhor eficácia foi encontrada em alguns estudos, como Secukinumab, Brodalumab, Ixekizumab e Tofacitinib em grupos japoneses. A segurança em ensaios asiáticos foi geralmente compatível com os estudos fundamentais, com exceção da ocorrência de tuberculose ativa no teste Infliximab na China. Indicações adicionais de psoríase pustular e eritrodérmica são aprovadas no Japão para alguns dos agentes com base em estudos de fase II / III ⁽¹²⁾.

Karpińska-Mirecka et al., destacaram que o Infliximabe, Adalimumabe, Ixekizumabe, Secuquinumabe e Tofacitinibe em pacientes adultos com psoríase em placas, melhoraram a qualidade de vida dos pacientes. Ainda, observou-se que os pacientes com menor qualidade de vida antes do tratamento obtiveram melhores resultados ⁽¹³⁾.

Também nos estudos de Guilherme et al., destacou-se que entre os medicamentos disponíveis e com bons resultados para o tratamento, os mais usados são, atualmente, o Pimecrolimus e Tacrolimus. De acordo com os autores, estes são medicamentos seguros, não tendo os mesmos efeitos colaterais que, por exemplo, os corticosteróides, podendo inclusive ser usados a partir dos 3 meses de idade. Deve ser usado por no máximo 1 semana, em aplicação tópica, preferencialmente ⁽¹⁰⁾.

Guilherme et al., afirmaram ainda que os inibidores da calcineurina ou imunomoduladores tópicos são medicamentos que inibem a calcineurina, proteína citoplasmática que, quando ativada, participa da transcrição de interleucinas inflamatórias. Assim sendo, na visão dos autores o uso desse medicamento deve ser controlado para evitar o comprometimento da função imunológica ⁽¹⁰⁾.

De acordo com a visão de Bellodi-Schmidt et al., estes modificadores da resposta biológica são tratamentos recentes, indicados para o tratamento das mais variadas doenças inflamatórias e autoimunes ⁽¹⁴⁾.

Corroborando com a visão de Alexander e Nestlé o surgimento e consolidação dos agentes imunomoduladores biológicos foi atribuído especialmente aos avanços que foram obtidos na compreensão da imunopatogênese complexa da psoríase, que por sua vez levaram à identificação de citocinas cruciais e vias de sinalização celular

que são alvo de uma série de imunoterapias. Assim sendo, esta técnica é indicada especialmente para as formas mais graves, onde se observa uma resistência aos métodos terapêuticos convencionais, de acordo com o que foi destacado por Zarur et al.,^(1,2).

Basicamente, foi observado um consenso entre os diferentes autores de que os usos de imunobiológicos representam uma importante alternativa atualmente disponível. Isto foi verificado no estudo de Bellodi-Schmidt et al., ao destacarem que cada vez mais os dermatologistas tem reconhecido a importância dos novos modificadores de resposta biológica para o tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes nos últimos anos⁽¹⁴⁾.

Estudos citados por Levin et al., também foram consensuais de que as terapias biológicas tem apresentado resultados mais satisfatórios e de maior eficácia do que as terapias sistêmicas tradicionais em diversos estudos. Na realidade, conforme a visão de Bascones-Martinez et al., isto se deve à força dos medicamentos imunomoduladores, que promoveram uma grande mudança nos protocolos até então conhecidos para tratamento de doenças reumáticas^(15,16).

De fato, o que se observa é que o uso de imunobiológicos representa uma modalidade muito promissora no controle das doenças autoimunes e reumatológicas, corroborando também com o que foi destacado por Wolff e Geller⁽¹¹⁾.

Para Diotallevi et al., embora os estudos tenham sido limitados, pesquisa recente propôs uma diferença nas expressões de TNF- α , IL-17, IL-22 em pacientes com psoríase. Os autores citaram que os imunobiológicos, como alvo terapia, também estão sendo usados gradualmente para a psoríase pediátrica com grande eficácia e perfil de segurança semelhante ao dos adultos. É razoável supor que uma terapia mais direcionada para a psoríase pediátrica será guiada pelas características imunofenotípicas únicas da psoríase em crianças, características que não são totalmente conhecidas e precisam ser ainda melhor investigadas⁽⁴⁾.

Por outro lado, é importante concordar com a visão de Raimondo et al., que afirmaram que a compreensão mais profunda de sua patogênese melhorou a eficácia e

a segurança das novas imunoterapias. O rápido desenvolvimento de novas terapias biológicas e/ou orais para a psoríase terá que atender a expectativas muito altas, sem subestimar a relação custo-efetividade desse tratamento, de fato ainda muito promissor, mas que ainda precisa ser bem conhecido seus riscos para pacientes pediátricos, por meio da realização de mais estudos abordando tal temática ⁽⁵⁾.

Para Motolese et al., nos casos moderados a graves da doença, o uso de imunobiológicos é a terapia de escolha, pois o tratamento tradicional não apresenta resultados satisfatórios. No entanto, como o uso dessas drogas é relativamente recente nessa doença, devido aos efeitos colaterais ainda não totalmente esclarecidos e ao alto custo, seu uso é recomendado com cautela apenas por especialistas ⁽¹⁷⁾.

Corroborando com a visão de Okereke et al., embora alguns dados sugiram que a terapia imunológica contínua pode levar à diminuição da eficácia ao longo do tempo, Etanercepte, Adalimumabe, e Ustequinumabe fornecem aos pacientes uma resposta duradoura caso um paciente precise interromper e reiniciar o tratamento. Esses achados podem ajudar os médicos a selecionar um agente apropriado caso seja necessária a interrupção da terapia ⁽¹⁸⁾.

Por outro lado, na visão de Siegel et al., as terapias direcionadas a moléculas pequenas acarretam riscos infecciosos aos pacientes, muito embora pareçam variar conforme o mecanismo de ação ⁽¹⁹⁾.

De acordo com Fernandes et al., a atenção deve, no entanto, ser mantida em alta, dado o uso extensivo dessas drogas, a presença de várias comorbidades, bem como o recrudescimento de doenças 'antigas' e o surgimento de novos agentes infecciosos ⁽²⁰⁾.

Apesar de termos observado ainda que não há um consenso definitivo sobre o emprego de imunobiológicos em pacientes pediátricos, por outro lado foi também possível observar que o emprego destes medicamentos já é consenso entre a população adulta que sofre com psoríase e outras patologias autoimunes.

De igual forma foi também possível observar que excelentes resultados têm sido, de fato, relatados com o emprego na população pediátrica, o que faz com que

seja grande a necessidade da realização de mais estudos abordando tal temática, a ponto de proporcionar mais material com embasamento técnico científico para o emprego de tais medicamentos, com as dosagens recomendadas e os possíveis riscos para tal público alvo, especificamente.

CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os imunobiológicos representaram uma grande evolução nos tratamentos disponíveis para doenças autoimunes e reumáticas de uma forma geral. Especificamente no tratamento da psoríase, o uso de imunomoduladores representa uma boa e eficaz opção, em muitos casos, especialmente nos mais graves, sendo também considerada uma terapêutica segura em comparação aos outros medicamentos utilizados convencionalmente para esta doença. Especificamente na população pediátrica, relatos utilizando os medicamentos Pimecrolimus e Tacrolimus apontaram estes como seguros, quando da aplicação tópica e em curto prazo, podendo ser usada a partir dos 3 meses de idade.

No entanto, especificamente na população pediátrica, os resultados ainda são relativamente escassos, havendo a necessidade de mais estudos abordando especificamente esta temática.

REFERÊNCIAS

1. Alexander H, Nestlé FO. Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis: what can rheumatologists learn?. *Curr Opin Rheumatol*. [Internet]. 2017 Jan [Citado 2022 dez.18];29(1):71-78. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27875351/>
2. Zarur FP, D'Almeida LFV, Mafort MSP, Gusmão PRA, Avelleria JCR. Two cases of renal cell cancer during immunobiologic therapy for psoriasis. *An Bras Dermatol*. [Internet]. 2014 Nov-Dez [Citado 2022 dez.20];89(6):1017-1018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/GYXPkYvZyJbZZgsdwFWJ3Wf/?lang=em>

3. de Carvalho AV, 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 RD*. [Internet]. 2017 Mar [Citado 2022 dez. 18];17(1):29-51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27838901/>
4. Diotallevi F, Simonetti O, Rizzetto G, Molinelli E, Offidani A. Biological Treatments for Pediatric Psoriasis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2022 Set [Citado 2022 dez.20];23,11128. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36232430/>
5. Raimondo A, Balato A, Megna M, Balato N. Limitations of current monoclonal antibodies for plaque-type psoriasis and an outlook for the future. *Expert Opin Biol Ther*. [Internet]. 2018 Jun [Citado 2022 dez.20];18:6, 605-607. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14712598.2018.1479738>
6. Arnone M, Carvalho AVE, Takahashi MDF, Bernardo WM. Psoriasis in moderate grave plaque - immunobiological treatment. *Rev Assoc Med Bras*. [Internet]. 2019 Mai [Citado 2022 dez.13];65(4):493-508. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/TVdr8HSYbYVXpkDkWs75kDR/?lang=en>
7. Carvalho AV, Romiti R, Souza CD, Paschoal RS, Milman LM, Meneghello LP. Psoriasis comorbidities: complications and benefits of immunobiological treatment. *An. Bras. Dermatol*. [Internet]. 2016 Nov-Dez [Citado 2022 dez.19]; 91(6):781-789. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/Pq4HXqzGyxmfc6B7DMbX8L/?lang=em>
8. Roncada EVM, Montagna CG, Filitto BF, de Abreu MAMM. Infliximabe associado a ciclosporina e acitretina como terapia de resgate alternativa em paciente com psoríase grave refratária. Um relato de caso. *Diagn. Tratamento*. [Internet]. 2020 Abr-Jun [Citado 2022 dez.20];25(2):01-04. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1116011>
9. Donato A, Toledo CEM. Dermatite atópica e o tratamento tópico com glicocorticóides e imunomoduladores inibidores da calcineurina. *Braz. J. Surg. Clin. Res*. [Internet]. 2014 Set-Nov [Citado 2022 dez. 20];8(3):54-60. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141101_221642.pdf
10. Guilherme AQ, Carvalho BC, Diniz BP, Bianco BF, Andrade TG, Araújo LA. Abordagem da dermatite atópica na infância pelo Médico de Família e Comunidade. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. [Internet]. 2014 Mai [Citado 2022 dez. 20];9(31):159-168. Disponível em: <https://rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/846>

11. Wolff PG, Geller M. Avanços recentes no emprego de imunobiológicos nas doenças alérgicas. *Braz. j. allergy immunol.* [Internet]. 2014 Jul-Ago [Citado 2022 dez.20]; 2(4):132-138. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-775992>
12. Tsai YC, Tsai TF. A review of clinical trials of biologic agents and small molecules for psoriasis in Asian subjects. *G Ital Dermatol Venereol.* [Internet]. 2016 Ago [Citado 2022 dez.20];151(4):412-31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26889727/>
13. Karpińska-Mirecka A, Bartonsinska J, Krasowska D. The effects of selected biologics and a small molecule on Health-Related Quality of Life in adult plaque psoriasis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* [Internet]. 2020 Dez [Citado 2022 dez. 20];15(12):e0241604. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241604>
14. Bellodi-Schmidt F, Shah KN. Beyond Psoriasis: Novel Uses for Biologic Response Modifiers in Pediatric Dermatology. *Pediatr Dermatol.* [Internet]. 2016 Jan-Fev [Citado 2022 dez.15];33(1):18-27. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26607958/>
15. Levin AA, Gottlieb AB, Au SC. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. *J Drugs Dermatol.* [Internet]. 2014 jul [Citado 2022 dez. 20];13(7):848-53. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25007369/>
16. Bascones-Martinez A, Mattila R, Gomez-Font R, Meurman JH. Immunomodulatory drugs: oral and systemic adverse effects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* [Internet]. 2014 Jan [Citado 2022 dez.15];19(1):e24-31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3909428/>
17. Motolese A, Ceccarelli M, Macca L, Li P, Ingrasciotta Y, Nunnari G, et al. Novel Therapeutic Approaches to Psoriasis and Risk of Infectious Disease. *Biomedicines.* [Internet]. 2022 Jan [Citado 2022 dez.20];10,228. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020228>
18. Okereke U, Nazarian R, Lebwohl M. Imunobiológicos: uso intermitente versus uso contínuo no tratamento da psoríase moderada a grave. *Fórum de Psoríase.* [Internet]. 2018 abr [Citado 2022 dez.20];20a(2):49-54. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/247553031420a00203>

19. Siegel SAR, Winthrop KL. In the real world: infections associated with biologic and small molecule therapies in psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr. Rheumatol. Rep.* [Internet]. 2019 Jun [Citado 2022 dez.20];21(36). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0832-y>

20. Fernandes MO, Pereira LFG, Monteiro LVP, Nascimento HJ, Fonseca WLMS. Adverse effects of immunobiological use in the treatment of psoriasis: an integrative review. *Revista de Medicina.* [Internet]. 2018 Set-Dez [Citado 2022 dez. 20]; 97(5),486. Disponível em: <https://link.gale.com/apps/doc/A583486393/IFME?U=googlescholar&sid=bookmark-IFME&xid=a505339b>