

## Implicações do uso de imunobiológicos no tratamento de dermatoses

Implications of the use of immunobiologicals in the treatment of dermatosis

Implicaciones del uso de inmunobiológicos en el tratamiento de dermatosis

Nathália da Silva Machado<sup>1</sup>, Lívio e Vasconcelos do Egypto<sup>1</sup>, Raquel Bezerra de Sá de Sousa Nogueira<sup>1</sup>, Milena Nunes Alves de Sousa<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Destacar e qualificar a importância e os benefícios do tratamento das dermatoses com imunobiológicos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de caráter descritivo e qualitativo, a partir de estudos encontrados nas bases de dados Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e *National Library of Medicine and the National Institute of Health* (PUBMED), utilizando-se das palavras de pesquisa "immunotherapy" AND "skin diseases", e com o filtro que consistem em espaço temporal de 2016 a 2022, artigos publicados em português e inglês. **Resultados:** A ceratose actínica é uma dermatose que está relacionada com o desenvolvimento do carcinoma espinocelular (CEC). Nesse sentido, identificou-se que o uso de calcipotriol combinado com 5-Fluorouracil é uma forte associação como imunoterapia para o controle de ceratose actínica. O uso de nivolumabe associado com ipilimumabe ou nivolumabe isolado sucedeu em melhores resultados que no ipilimumabe isolado. **Considerações finais:** Indivíduos com dermatoses submetidos a tratamento de corticoides associados a imunobiológicos podem ter uma melhora da lesão elementar na pele. Nos pacientes que não responderam ao tratamento convencional com corticosteroides e mudança de estilo de vida, o uso de imunobiológicos apresenta boa resposta e regressão das lesões, melhorando o prognóstico dos pacientes.

**Palavras-chave:** Imunoterapia, Dermatopatias, Tratamento.

### ABSTRACT

**Objective:** To highlight and qualify the importance and benefits of treating dermatoses with immunobiologicals. **Methods:** This is an integrative review of a descriptive and qualitative nature, based on studies found in the databases Regional Portal of the Virtual Health Library (VHL), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) and *National Library of Medicine and the National Institute of Health* (PUBMED), using the search words "immunotherapy" AND "skin diseases", and with the filter consisting of a timeline from 2016 to 2022, articles published in Portuguese and English. **Results:** Actinic keratosis is a dermatosis that is related to the development of squamous cell carcinoma (SCC). In this sense, it was identified that the use of calcipotriol combined with 5-Fluorouracil is a strong association as immunotherapy for the control of actinic keratosis. The use of nivolumab associated with ipilimumab or nivolumab alone had better results than ipilimumab alone. **Final considerations:** Individuals with dermatoses undergoing treatment with corticosteroids associated with immunobiologicals may have an improvement in the elementary skin lesion. In patients who did not respond to conventional treatment with corticosteroids and lifestyle changes, the use of immunobiologicals shows good response and regression of lesions, improving the prognosis of patients.

**Keywords:** Immunotherapy, Skin diseases, Treatment.

<sup>1</sup> Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos - PB.

## RESUMEN

**Objetivo:** Resaltar y calificar la importancia y los beneficios del tratamiento de las dermatosis con inmunobiológicos. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora de carácter descriptivo y cualitativo, basada en estudios encontrados en las bases de datos Portal Regional de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Biblioteca Científica Electrónica en Línea (SCIELO) y Biblioteca Nacional de Medicina e Instituto Nacional de Salud (PUBMED), utilizando las palabras de búsqueda "inmunoterapia" Y "enfermedades de la piel", y con el filtro consistente en una línea de tiempo de 2016 a 2022, artículos publicados en portugués e inglés.

**Resultados:** La queratosis actínica es una dermatosis que se relaciona con el desarrollo de carcinoma de células escamosas (CCE). En ese sentido, se identificó que el uso de calcipotriol combinado con 5-Fluorouracilo es una fuerte asociación como inmunoterapia para el control de la queratosis actínica. El uso de nivolumab asociado a ipilimumab o nivolumab solo tuvo mejores resultados que ipilimumab solo.

**Consideraciones finales:** Los individuos con dermatosis en tratamiento con corticoides asociados a inmunobiológicos pueden tener una mejoría en la lesión cutánea elemental. En pacientes que no respondieron al tratamiento convencional con corticoides y cambios de estilo de vida, el uso de inmunobiológicos muestra buena respuesta y regresión de las lesiones, mejorando el pronóstico de los pacientes.

**Palabras-clave:** Inmunoterapia, Enfermedades de la Piel, Tratamiento.

## INTRODUÇÃO

O controle das doenças inflamatórias crônicas com o uso de imunobiológicos vem sendo amplamente estudado há cerca de duas décadas, desde o início de sua utilização nas doenças reumatológicas, nos quais esses medicamentos apresentaram boa resposta no controle de doenças graves como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, psoríase e outras condições clínicas de gravidade. Os imunobiológicos são moléculas biologicamente ativas capazes de inibir a atividade de determinadas células imunológicas, entre elas, linfócitos, macrófagos, células dendríticas e células B. Essas moléculas são produzidas em laboratório a partir de proteínas recombinantes e podem ser classificadas em três grandes grupos: anticorpos monoclonais (mAbs), anticorpos policlonais (Abs) e inibidores de receptores citocinas (CitrI) (WOLFF PG e GELLER M, 2014).

No Brasil, estima-se que a incidência de dermatites possa variar conforme a faixa etária acometida em cada região do país. As regiões Norte e Nordeste, por exemplo, apresentam um número discretamente maior de casos, sendo que em todas as localidades essa incidência é maior entre a faixa etária pediátrica mais nova, com 6 a 7 anos de idade. Além disso, pesquisas apontam uma prevalência média para dermatite de cerca de 7,3%, expressando-se na forma grave em cerca de 0,8% dos pacientes com 6 a 7 anos de idade. Entre o grupo etário de 13 e 14 anos, a prevalência média de dermatite atópica é de cerca de 5,3% e de dermatite em formas graves de cerca de 0,9% (REIS AP e AARESTRUP FM, 2019; CARVALHO VO, et al., 2017).

As dermatoses podem ser frequentemente tratadas parcialmente ou atenuadas, especialmente numa perspectiva de longo prazo, levando à necessidade de recomendações de tratamento baseadas nas melhores provas disponíveis, novas terapias com mecanismos de ação únicos foram aprovadas para a dermatose branda à grave, trazendo oportunidades significativas para um melhor controle da doença com menor hepatotoxicidade em comparação com os imunossupressores sistêmicos convencionais (FERREIRA JL, et al., 2021).

As principais drogas utilizadas no tratamento da dermatite crônica vêm da experiência da sua utilização com a reumatologia (artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática) e a dermatologia (psoríase) que inibem o TNF- $\alpha$ : o Infliximabe (IFX), Adalimumabe (ADA) e o Certolizumabe Pegol (CER) (CAMPOS MVF e CATALANO SP, 2021).

As terapias imunobiológicas utilizadas nas doenças alérgicas da pele são diversas e apresentam desenvolvimento de novas drogas em estudo e em uso clínico nos últimos anos. O uso dos mais recentes

imunobiológicos vindo sendo observado em dermatites crônicas, psoríase, dermatite atópica, urticária crônica espontânea, com atualização dos seus mecanismos de ação e com futuras perspectivas terapêuticas (LACERDA MKV e REIS VDS, 2021; REIS AP e AARESTRUP FM, 2019).

Tudo indica que no futuro, outros biológicos (como o inibidor lebrikizumab IL-13) e JAKi (como o abrocitinib, um inibidor JAK1) serão provavelmente licenciados para o tratamento de dermatite atópica, por conseguinte, a gestão apropriada do paciente é muito importante, assim como a utilização de todos os recursos terapêuticos disponíveis (FERREIRA JR, et al., 2021).

A dermatoses são um grupo de doenças altamente prevalente no nosso país e com um impacto profundo em todas as dimensões da vida de um doente, bem como no sistema de saúde. Nos últimos anos, a compreensão da patogênese dermatose melhorou significativamente e as opções de tratamento expandiram-se (LACERDA, MKV e REIS, VDS, 2021).

Esse trabalho teve como objetivo de qualificar por meio da literatura sobre a importância e os benefícios do tratamento das dermatoses com imunobiológicos.

## MÉTODOS

Com a finalidade de atender ao objetivo deste estudo, adotou-se como método a revisão integrativa da literatura. Trata-se de uma metodologia que viabiliza a condensação do conhecimento e a integração da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática.

Este método faz parte da Prática Baseada em Evidência (PBE), descrita pelo epidemiologista Archie Cochrane, visto que envolve o estabelecimento de um problema clínico, o reconhecimento das informações mais essenciais, a realização de uma pesquisa de estudos na literatura e sua consequente avaliação crítica, a exposição da aplicabilidade dos dados provenientes das publicações e a determinação de sua utilização para o paciente (SOUZA MT, et al., 2010).

Sua efetivação consiste no ato de percorrer por seis fases. Segundo Mendes KDS, et al. (2008), a primeira etapa abrange tanto a elaboração de um tema, quanto de uma questão norteadora da pesquisa. Na segunda realiza-se a determinação dos fatores de inclusão e exclusão dos estudos.

Sucessivamente, deve ser feita a síntese das informações a serem retiradas dos estudos selecionados. Na quarta etapa, faz-se a análise dos estudos inseridos na revisão integrativa. Posteriormente, na quinta etapa, desenvolvem-se os resultados. Finalmente, faz-se a exposição da revisão/síntese do conhecimento.

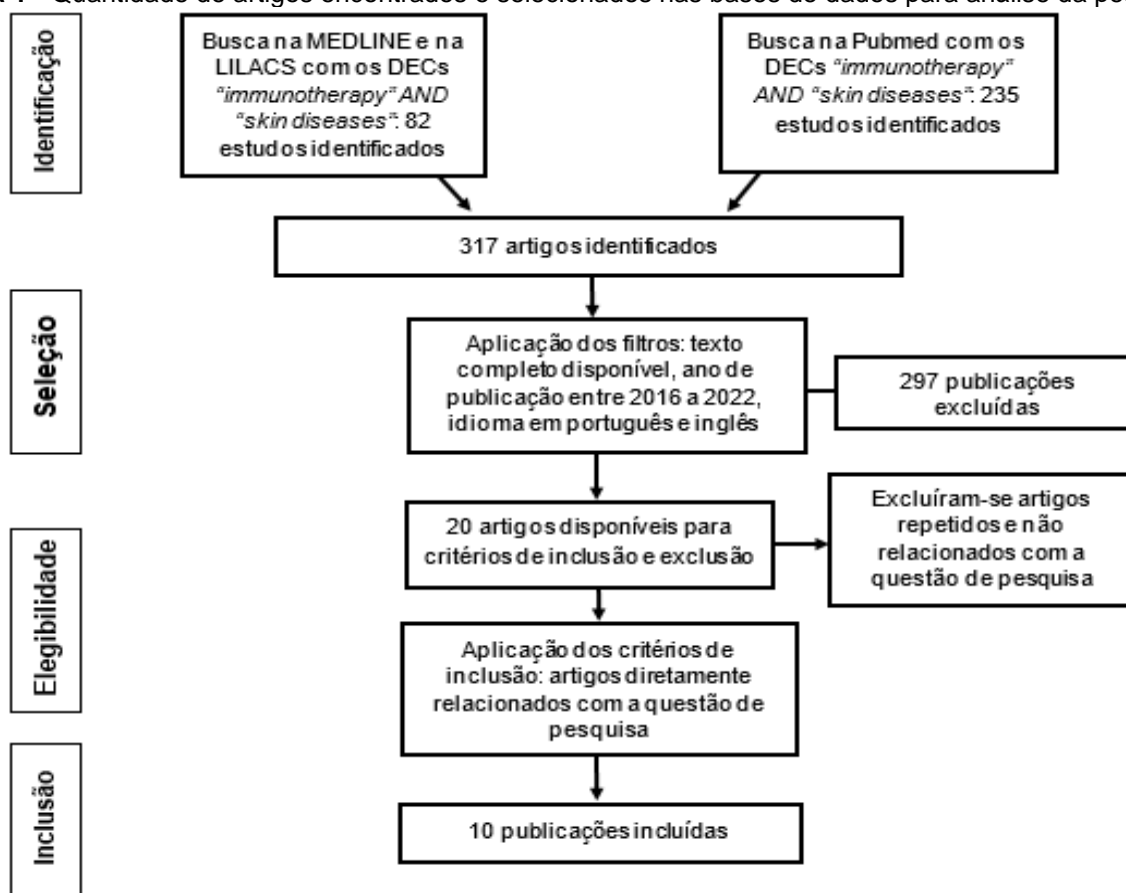
Seguindo-se as fases descritas, inicialmente foi feita a elaboração do tema de estudo “Implicações do uso de imunobiológicos no tratamento de dermatoses” juntamente com a questão de norteadora da pesquisa “Quais as implicações de agentes imunobiológicos no tratamento de dermatoses?”. Posteriormente, na fase dois, a base de dados para seleção dos estudos foi escolhida e os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos.

A coleta dos dados, realizada nos meses de março, abril e maio de 2022, foi executada na plataforma do Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando-se com os seguintes Descritores controlados em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês: “*immunotherapy*” AND “*skin diseases*”. A partir disso, foram encontrados 70 artigos na base de dados da *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), 12 artigos na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), 235 artigos na *Medical Publisher* (Pubmed), totalizando 317 publicações.

Por conseguinte, ainda nessa etapa, foram estabelecidos os critérios de inclusão, que consistem em espaço temporal de 2016 a 2022, publicações em inglês “*immunotherapy*” AND “*skin diseases*”, e publicados em Inglês e Português.

Ademais, também se utilizou de critérios de exclusão, quando foram excluídos os artigos repetidos, considerando-os apenas uma vez, e os que foram considerados que não respondiam à questão norteadora do estudo. Dessa forma, identificaram-se os estudos pré-selecionados e selecionados (**Figura 1**).

**Figura 1** - Quantidade de artigos encontrados e selecionados nas bases de dados para análise da pesquisa.



Fonte: Machado NS, et al., 2022.

A quarta etapa demandou uma análise minuciosa dos estudos, buscando responder o que havia de diferente e conflitante nos artigos selecionados. Os 10 artigos selecionados para a pesquisa foram categorizados em título, ano, nome do autor, desenho do estudo e resultados referentes às principais características epidemiológicas dos pacientes com dermatoses tratados com imunobiológicos no Brasil. A quinta fase contemplou a discussão dos achados encontrados a apresentação desta revisão. Os dados provenientes do passo a passo para a coleta de dados a serem utilizados foram categorizados em um fluxograma e em um quadro de análise, em que os estudos selecionados foram comparados por meio de categorias como: principais ações da classe farmacológica estudada, seus efeitos adversos, estudos a favor e contra seu uso, ano que o estudo foi realizado, entre outros. A análise dos dados, por sua vez, foi efetivada por meio de uma visão qualitativa.

## RESULTADOS

Conforme pode ser observado no **Quadro 1**, o presente estudo foi composto por 10 artigos, sendo eles divididos entre ensaio clínico randomizado (N=5 – 50%), estudo clínico ou relato de caso (N=4 – 40%) e um estudo de revisão narrativa (N=1 – 10%). Com a análise dos estudos, identificou-se que algumas dermatoses, como a ceratose actínica, estão relacionadas com o desenvolvimento do carcinoma espinocelular (CEC). Nesse sentido, identificou-se que o uso de calcipotriol combinado com 5-Fluorouracil é uma forte associação como imunoterapia para o controle de ceratose actínica. Essa associação está relacionada com a indução da formação de células T de memória residentes no tecido contra a ceratose actínica. O uso de nivolumabe associado com ipilimumabe ou nivolumabe isolado resultou em maior tempo livre de progressão e sobrevida global do que o ipilimumabe isolado. Ainda, o uso de ciclosporina em pacientes com dermatite atópica melhora significativa as lesões eczematosas e causa diminuição do prurido após início do tratamento, podendo reparar a barreira cutânea.

**Quadro 1** - Caracterização dos estudos selecionados para a pesquisa sobre as implicações do uso de imunobiológicos no tratamento de dermatoses.

Autor/ano	Tipo de estudo	Principais achados
Teixeira TA, et al. (2011)	Relato de caso	O Pênfigo Foliáceo Endêmico é uma doença bolhosa autoimune crônica da pele. Geralmente, o tratamento com prednisona tem excelente resposta, mas existem formas refratárias, sendo necessária terapêutica alternativa. O tratamento com imunoglobulina endovenosa mostrou remissão completa, possibilitando redução do corticoide e de seus efeitos colaterais.
Simpson EL, et al. (2016)	Ensaio clínico randomizado	Adultos com dermatite atópica moderada a grave relataram problemas multidimensionais como: dificuldade no sono, impacto na qualidade de vida, efeitos psicossociais com prejuízos no dia-a-dia e produção laboral.
Cunningham TJ, et al. (2017)	Ensaio clínico randomizado	A ceratose actínica é precursora do carcinoma espinocelular cutâneo. Tratamento longos podem limitar a eficácia dos tratamentos atuais de ceratose actínica. A linfopietina estromal tímica (TSLP) é uma citocina derivada do epitélio que induz uma imunidade antitumoral robusta na pele com defeito de barreira. O uso de calcipotriol (um indutor tópico de TSLP) combinado com 5-Fluorouracil é uma forte associação como imunoterapia para ceratose actínica. Essa combinação apresenta uma ativação ideal de imunidade mediada por linfócitos TCD4+ contra ceratoses actínicas e em outros tipos de lesões dermatológicas de câncer de pele ou outros órgãos.
Larkin J, et al. (2019)	Ensaio clínico randomizado	O uso de nivolumabe associado com ipilimumabe ou nivolumabe isolado resultou em maior tempo livre de progressão e sobrevida global do que o ipilimumabe isolado em um estudo envolvendo pacientes com melanoma avançado. Entre os pacientes com melanoma avançado, a sobrevida global mantida em longo prazo em 5 anos foi observada em uma porcentagem maior de pacientes que receberam nivolumabe associado com ipilimumabe ou nivolumabe isolado do que naqueles que receberam ipilimumabe isoladamente, sem aparente perda de qualidade de vida nos pacientes que receberam regimes contendo nivolumabe.
Rosenberg AR, et al. (2019)	Ensaio clínico randomizado	A combinação de calcipotriol tópico mais 5-fluorouracil (5-FU) é eficaz contra queratose actínica, que é precursor do carcinoma de células escamosas. Essa associação está relacionada com a indução da formação de células T de memória residentes no tecido contra a ceratose actínica.
Wolchok JD, et al. (2022)	Ensaio clínico randomizado	Sobrevida em longo prazo do melanoma avançado tratados com a associação de nivolumabe com ipilimumabe e nivolumabe isolado versus ipilimumabe foi observado após 5 anos de acompanhamento com essas medicações, prolongando a sobrevida.
Abreu MA e Brandão BJB (2021)	Revisão	Verificaram que o dupilumabe bloqueia a sinalização de IL-4/IL13 e inibe a sinalização de receptores da via JAK-STAT. Três dos principais mecanismos da dermatite atópica são afetados pelo bloqueio dessa via. Dessa forma, o dupilumabe apresenta resultados positivos com seu uso.
Giavina-Bianchi M e Giavina-Bianchi P (2021).	Estudo clínico	As infecções de pele foram menos frequentes no grupo tratado versus o placebo. Os dois regimes testados com dupilumabe, 300mg subcutâneo toda semana ou 300mg subcutâneo a cada 2 semanas por 16 semanas, foram eficazes e seguros. Os efeitos colaterais foram reações no local da injeção e conjuntivite. Recebeu a denominação de terapia <i>breakthrough</i> para dermatite atópica moderada a grave com controle inadequado.
Carvalho VO, et al. (2017)	Estudo clínico	Indivíduos atópicos apresentam predisposição para desenvolver resposta de imediata mediada por anticorpos IgE. Além disso, se tem presença de eczemas, o prurido, a asma, rinite alérgica e conjuntivite, e/ou DA e caráter recidivante durante a infância.
Macruz FMM e Brandão BJB (2022)	Relato de caso	O tratamento com ciclosporina em pacientes com DA melhora significativa as lesões eczematosas e causa diminuição do prurido após início do tratamento, podendo reparar a barreira cutânea.

**Legenda:** DA: Dermatite atópica.

**Fonte:** Machado NS, et al., 2022.

Após identificadas as principais implicações com o uso dos imunobiológicos no tratamento das dermatoses, realizou-se a categorização dos principais achados relacionados. Foi possível verificar diferentes aspectos do impacto das dermatoses na vida dos pacientes e dividiu-se os achados entre aspectos psicossociais, aspectos psicopatológicos, uso de imunoterapia e de imunobiológicos no manejo dessas lesões dermatológicas.

**Quadro 2** - Categorização das implicações do uso de imunobiológicos no tratamento de dermatoses e consequências das dermatoses na vida dos pacientes.

Implicações	Autores	Principais fatores
Aspecto psicossocial	Simpson EL, et al. (2016) Carvalho VO, et al. (2017)	Constrangimento dos pacientes com a estética das lesões; Distúrbios no sono. Prurido crônico; Impacto na qualidade de vida.
Aspecto psicopatológico	Simpson EL, et al. (2016)	Ansiedade; Depressão; Redução na qualidade de vida; Diminuição da produtividade laboral.
Imunobiológicos	Cunningham TJ, et al. (2017) Larkin J, et al. (2019) Abreu MA e Brandão BJF (2021) Giavina-Bianchi M e Giavina-Bianchi P, (2021) Wolchok JD, et al. (2022)	O uso de nivolumabe associado com ipilimumabe ou nivolumabe isolado resultou em maior tempo livre de progressão e sobrevida global do que o ipilimumabe isolado, prolongando a sobrevida dos pacientes. Dupilumabe apresentou eficácia no manejo e regressão da ceratose actínica.
Imunoterapia	Teixeira TA, et al. (2011) Cunningham TJ, et al. (2017) Rosenberg AR, et al. (2019) Macruz FMM e Brandão BJF (2022)	Calcipotriol + 5-fluorouracil (5-FU) está associada com a indução da formação de células T de memória residentes no tecido contra a ceratose actínica. Ciclosporina melhora as lesões eczematosas e causa diminuição do prurido, reparando a barreira cutânea.

Fonte: Machado NS, et al., 2022.

## DISCUSSÃO

Bianchi P (2021) relata um caso de uma paciente com a condição de dermatite atópica grave, mostrando boa resposta ao uso de uma medicação da mesma classe da citada anteriormente, o dupilumabe. Nesse estudo, a mesma paciente não mostrou resposta satisfatória ao uso de dois agentes imunossupressores não conseguindo obter remissão dos sintomas, sendo eles a ciclosporina A e o micofenolato de mofetila, ambos usados para o tratamento da dermatite atópica. Mesmo com a adoção de medidas de controle para os casos graves da doença, sendo elas os cuidados com banho e produtos de higiene, controle ambiental, uso de corticosteroides potentes e tópicos. As principais características dessa dermatose são o prurido e lesões cutâneas constantes, infecções de pele frequentes e uma baixa qualidade de vida. Os pacientes com essa condição podem ainda apresentar depressão ou outros sintomas de saúde mental, devido ao seu difícil manejo e persistência dos sintomas.

Segundo informações de Antunes A (2017), o uso do dupilumabe, um novo agente imunobiológico, está aprovado para o manejo de pacientes com dermatite atópica moderada a grave em diversos países, dentre eles, o Brasil. Esse agente é um anticorpo monoclonal com alvo na cadeia alfa comum dos receptores de interleucina (IL) 4 e IL-13, sendo elas duas citocinas envolvidas no padrão de resposta imune Th2, que gera

sensibilização alérgica, causando assim a inflamação atópica e diminuindo assim a função e a estrutura da barreira cutânea. Essas duas citocinas estão associadas. Dessa forma, esse anticorpo inibe a ação dessas citocinas e está associado com a alteração da expressão de genes nas lesões da dermatite atópica, melhorando assim sua assinatura molecular (ABREU MA e BRANDÃO BJJ, 2021).

Outras utilidades dermatológicas investigadas dos agentes imunobiológicos existentes são o uso dos antagonistas de TNF- $\alpha$ , sendo eles infliximabe, etanercepte e adalimumabe e o anticorpo monoclonal rituximabe no tratamento da urticária crônica e na dermatite atópica. Existem também dados na literatura relacionados ao uso de omalizumabe e mepolizumabe nessas mesmas condições.

Porém, ainda não há estudos randomizados suficientes com quantidade suficiente de pacientes para conseguir gerar recomendações em relação à eficácia e à segurança desses agentes. A resposta dos agentes biológicos na dermatite atópica depende de aspectos fenotípicos e da característica genética individual do indivíduo (ABREU MA e BRANDÃO BJJ, 2021).

A saúde e os problemas psicossociais associados a dermatite atópica têm sido caracterizados principalmente na população pediátrica. Em adultos, o fardo da doença inclui a presença de outras comorbidades como asma e alergias no geral. Os efeitos diários associados com o prurido, como distúrbios no sono, imparidade funcional, humor, fadiga e as consequências secundárias incluindo problemas neuropsiquiátricos (ansiedade e depressão) e redução da qualidade de vida relacionada aos problemas de saúde gerados (SIMPSON EL, et al., 2016).

Estudos de revisão sistemática recentes demonstraram que a ciclosporina é um dos tratamentos de primeira linha e de curto prazo para dermatite atópica moderada a grave, em que a terapêutica convencional se mostrou ineficaz ou inapropriada, sendo eficiente para controlar os sintomas de prurido, melhora das lesões eczematosas e melhora da qualidade de vida. Sua escolha deve ser personalizada ao fenótipo, gravidade, idade e comorbidades de cada indivíduo. Fatos importantes a serem mencionados são a necessidade do monitoramento da função renal e da pressão arterial e havendo alterações laboratoriais ou aumento da PA, a medicação deve ser interrompida imediatamente ou ter sua dose ajustada. Ainda, em crianças, é importante considerar que as vacinas podem não ser eficazes durante o seu uso, decorrente da imunossupressão. Os efeitos adversos tendem a melhorar com a suspensão da medicação (MACRUZ FMM e BRANDÃO BJJ, 2022).

Outra dermatose identificada na literatura foi o pênfigo foliáceo endêmico (PEE). Essa condição é uma doença bolhosa autoimune crônica da pele com as características mais marcantes sendo a sensação de calor e ardência causada pelas lesões. Suas características histopatológicas são a formação de bolhas intraepidérmicas com acantólise e as imunológicas são autoanticorpos antiepitéliais dirigidos contra os espaços intercelulares da epiderme, responsáveis pelo surgimento das lesões cutâneas (TEIXEIRA TA, et al., 2011).

Essa condição manifesta-se com bolhas superficiais de fácil rompimento com a formação de erosões escamativas com crostas finas e aderentes. É mais comum em face, pescoço e parte superior do tronco. A disseminação dessa doença é no sentido crânio-caudal de forma gradativa ao longo de semanas ou meses, com risco de evolução para a forma generalizada, a eritrodermia. Nessa última fase, complicações com infecções secundárias são comuns. O principal medicamento no manejo dessa dermatose é a prednisona, obtendo-se um bom controle da doença. Nos casos de resposta insuficiente, pode-se utilizar drogas como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexate, micofenolato mofetil, antimaláricos e a dapsona. Em quadros de maior intensidade, o uso de pulsoterapia com metilprednisolona ou associação de dexametasona com ciclofosfamida pode ser utilizado (TEIXEIRA TA, et al., 2011).

Caso não seja obtido uma resposta adequada, o uso de imunobiológicos ou de imunoglobulina intravenosa (IgIV) está indicado. O rituximabe, um anticorpo monoclonal antiCD20, pode ser utilizado em casos refratários ao manejo inicial, tendo boa resposta. Na maior parte dos casos, é utilizado em associação com outros imunossupressores e a dose média é de 2g/kg por ciclo mensal, até um controle efetivo da doença (TEIXEIRA TA, et al., 2011).

A linfopoiatina estromal tímica (LPET) emergiu como um potente indutor de imunidade antitumoral na pele com deficiência de barreira, uma vez que apresenta o potencial para melhorar significativamente o tratamento de vários tipos de câncer de pele. A LPET é uma citocina derivada do epitélio e um bom regulador da inflamação alérgica na pele. Em estudos realizados com ratos, observou-se a capacidade desse composto de bloquear o desenvolvimento de câncer pelo recrutamento de células T para a formação de imunidade antitumoral na pele. A resposta imunológica adaptativa mediada por LPET contra o câncer pode eliminar lesões cancerígenas na pele e prevenir o desenvolvimento de novas lesões. Dados epidemiológicos apontam que pessoas com inflamação alérgica da pele apresentam tendência a não formar lesões cancerígenas (CUNNINGHAM TJ, et al., 2017).

O tratamento tópico com calcipotriol bloqueia o desenvolvimento do câncer de pele induzindo a expressão de LPET na pele. A supressão duradoura do câncer de pele observada na pele do dorso dos animais tratados com um curso curto de calcipotriol na orelha demonstra o papel do LPET circulante e da resposta na memória imunológica na mediação deste efeito antitumoral. Consistente com o papel dominante das células T CD4+ na mediação da imunidade antitumoral induzida por LPET, o tratamento com calcipotriol mais 5-FU resultou em uma indução específica de resposta imune de células T CD4+ contra ceratoses actínicas, que é diferente da imunidade das células TCD8+ comumente estudada no contexto de cânceres metastáticos (CUNNINGHAM TJ, et al., 2017).

A combinação de calcipotriol com 5-FU como um novo agente imunoterapêutico para o tratamento de ceratoses actínicas apresenta um grande potencial para prevenir o desenvolvimento de câncer de pele. O calcipotriol induz a expressão da citocina de linfopoiatina estromal tímica (LPET) em queratinócitos. O tratamento com calcipotriol mais 5-FU induziu a expressão de LPET que, juntamente com os sinais de estresse celular dos queratinócitos pré-malignos, levaram a uma resposta na imunidade de células T CD4+ contra as lesões actínicas e causaram sua eliminação (ROSENBERG AR, et al., 2019; CUNNINGHAM TJ, et al., 2017). Nos últimos anos, o progresso no tratamento do melanoma avançado melhorou significativamente as taxas de sobrevivência dos pacientes. O desenvolvimento de novas terapias sistêmicas, como o uso de ipilimumabe, um anticorpo monoclonal; inibidores de morte celular programada 1 (nivolumabe e pembrolizumabe); nivolumabe em combinação com ipilimumabe; e inibidores de BRAF e MEK (dabrafenibe com trametinibe, vemurafenibe com cobimetinibe e encorafenibe com binimetinibe); transformou o tratamento dessa doença, possibilitando melhores prognósticos aos pacientes (WOLCHOK JD, et al., 2022; LARKIN J, et al., 2019).

O uso de nivolumabe associado com ipilimumabe ou nivolumabe isolado comparado com o uso de ipilimumabe isolado entre pacientes com melanoma avançado apresentou taxas de resposta significativamente mais altas e sem progressão com sobrevivência e sobrevivência global mais elevadas. A terapia combinada com nivolumabe e ipilimumabe também teve eficácia clínica em pacientes com melanoma metastático e metástases cerebrais não tratadas. Alguns pacientes que receberam nivolumabe com ipilimumabe também descontinuaram a terapia sem subsequente tratamento sistêmico para melanoma, o que indica um forte benefício do uso da combinação nivolumabe com ipilimumabe (WOLCHOK JD, et al., 2022; LARKIN J, et al., 2019).

A ceratose actínica (CA) é um precursor comum do carcinoma espinocelular (CEC) que se desenvolve na pele danificada pelos raios solares. O tratamento para essas lesões é recomendado devido à sua natureza pré-maligna. Sem intervenção, pacientes com numerosas ceratoses têm um risco cumulativo relativamente alto de desenvolver câncer de pele. As opções de tratamento para a ceratose actínica incluem terapias direcionadas contra lesões individuais, como crioterapia, e tratamentos de campo, incluindo terapia fotodinâmica e uso do 5-fluorouracil tópico (5-FU), imiquimode, diclofenaco e mebutato de ingenol (ROSENBERG AR, et al., 2019).

Embora sejam eficazes na eliminação das lesões a capacidade desses agentes citotóxicos e de ativação imune inata para prevenir o CEC em longo prazo é desconhecida. O único agente que demonstrou reduzir o risco de CEC após a interrupção do tratamento é o 5-FU, e esse benefício não é mais aparente 2 anos após o tratamento (ROSENBERG AR, et al., 2019). As principais limitações desse estudo foram a escassez de



artigos que abordem esse tema de forma mais específica quanto ao tema escolhido, sendo necessários mais estudos para uma análise com mais precisão, além da qualidade dos estudos e da procedência dos mesmos. Além disso o alto custo das medicações e dificuldade no uso correto e colaboração dos pacientes dificultou muito os estudos, uma vez que era necessário um cuidado maior sobre as lesões e a evolução ou involução da doença, efeitos adversos. Sendo assim, mais pesquisas para investigar os benefícios, efeitos e indicações do uso de imunobiológicos no manejo das dermatoses devem ser realizados.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo permitem afirmar que indivíduos com dermatoses submetidos a tratamento de corticoides associados a imunobiológicos podem ser beneficiados na melhora da lesão elementar na pele. Nos casos em que os pacientes não respondem ao tratamento convencional com corticosteroides e mudança de estilo de vida, o uso de imunobiológicos apresenta boa resposta e regressão das lesões, melhorando o prognóstico dos pacientes.

Ressalta-se que a terapia adjuvante com medicamentos imunobiológicos não deve ser instituída como prática rotineira ou no início para o tratamento das dermatoses, visto que os pacientes candidatos a esse tratamento são aqueles com maior gravidade e/ou que não respondem primeiramente a drogas anti-inflamatórias no tratamento sintomático, junto com a corticoterapia que é classificada como tratamento de primeira linha. Por isso, o uso dessas medicações deve ser individualizado, levando-se em consideração o fenótipo e o genótipo de cada paciente.

## REFERÊNCIAS

1. ABREU MA e BRANDÃO BJF. Imunobiológico em crianças com dermatite atópica. *BWS Journal*, 2021; 4: 1-8.
2. CAMPOS MVF e CATALANO SP. Dermatite atópica grave em adulto e a dificuldade do manejo de tratamento no Brasil. *BWS Journal*, 2020; 4(e210900148): 1-7.
3. CARVALHO VO, *et al.* Guia prático de atualização em dermatite atópica-Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol*, 2017; 1(2): 157-182.
4. CUNNINGHAM TJ, *et al.* Randomized trial of calcipotriol combined with 5-fluorouracil for skin cancer precursor immunotherapy. *The Journal of clinical investigation*, 2017; 127(1): 106–116.
5. FERNANDES MO, *et al.* Efeitos adversos do uso de imunobiológicos no tratamento da psoríase: uma revisão integrativa. *Revista de Medicina*, 2018; 97(5): 486-492.
6. FERREIRA JR. Judicialização da saúde: O impacto dos processos judiciais relacionados aos imunobiológicos para doenças imuno-alérgicas no orçamento de saúde do estado de Goiás. *Brazilian Journal of Development*, 2021; 7(12): 114729-114749.
7. GIAVINA-BIANCHI M e GIAVINA-BIANCHI P. Eficácia e segurança do uso de dupilumabe em dois adolescentes com dermatite atópica grave. *Einstein (São Paulo)*, 2021; 19: 1-4.
8. ELIAS AF e BRANCO AFC. Avaliação clínica e anatomopatológica do prepúcio de pacientes submetidos à postectomia em hospitais no sul de Santa Catarina. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul*, 2020; 64(3): 397-401.
9. LACERDA MKV e REIS, VDS. Tratamento de dermatite atópica com biológicos. *Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos, Gama-DF*, 2021; 25.
10. LARKIN J, *et al.* Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine*, 2019; 381(16): 1535–1546.
11. MACRUZ FMM e BRANDÃO BJF. Eficácia da ciclosporina no controle da dermatite atópica. *BWS Journal*, 2022; 5(e220300187): 1-11.

12. MENDES KDS, et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem* [online]. 2008; 17(4): 758-764..
13. REIS AP e AARESTRUP FM. Imunoterapia e imunobiológicos na dermatite atópica. *Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia*, 2019; 3(2): 123-132.
14. ROSENBERG AR, et al. Skin cancer precursor immunotherapy for squamous cell carcinoma prevention. *JCI insight*, 2019; 4(6): e125476.
15. SIMPSON EL, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2016; 4(3):491-8.
16. SOUZA MT, et al. Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein*, 2010; 8(1): 102-106.
17. TEIXEIRA TA, et al. Pênfigo foliáceo endêmico refratário na adolescência: sucesso terapêutico com imunoglobulina intravenosa. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2011; 86(4): 133-136.
18. WOLCHOK JD, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2022; 40(2): 127–137.
19. WOLFF PG e GELLER M. Avanços recentes no emprego de imunobiológicos nas doenças alérgicas. *Brazilian Journal of Allergy and Immunology*, 2014; 2(4): 132-138.
20. ZATTAR GA, et al. Dermatoses na infância: perfil clínico-epidemiológico dos pacientes atendidos no ambulatório de dermatologia pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. *Dissertação (Medicina) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis*, 2008; 49p.