

# Infliximabe associado a ciclosporina e acitretina como terapia de resgate alternativa em paciente com psoríase grave refratária. Um relato de caso

*Eduardo Vinicius Mendes Roncada<sup>I</sup>, Camila Guimarães Montagna<sup>II</sup>, Beatriz Freitas Filitto<sup>III</sup>, Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu<sup>III</sup>*

Hospital Regional de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

## RESUMO

**Contexto:** O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que atua neutralizando a atividade biológica do fator de necrose tumoral alfa 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. **Descrição do caso:** Relata-se caso de uma paciente com psoríase grave refratária a terapias sistêmicas prévias, incluindo metotrexate, ustequinumabe, secuquinumabe, acitretina e ciclosporina, com melhora de 70% em relação a avaliação inicial no índice de gravidade da psoríase por área, após início de fase de indução com infliximabe. **Discussão:** A paciente apresentou resposta satisfatória à terapia combinada de infliximabe com ciclosporina e acitretina, sem qualquer manifestação de eventos adversos, mas com melhora das lesões e dos escores de avaliação. Poucos relatos de caso e estudos randomizados estão presentes na literatura sobre a associação de ciclosporina e imunobiológicos, devido ao risco de imunossupressão grave, porém no caso relatado não houve aumento desse risco. Entretanto, reconhecemos que é impossível avaliar adequadamente a efetividade e a segurança de qualquer tratamento com anticorpo monoclonal para doenças crônicas com apenas 14 dias de seguimento. **Conclusão:** O antifator de necrose tumoral alfa associado a ciclosporina mostrou ser uma combinação efetiva durante a fase de indução e de grande valia neste caso, em que a paciente apresentava psoríase refratária a outras terapêuticas e necessidade de rápida resposta clínica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Psoríase, infliximab, ciclosporina, terapia combinada, fator de necrose tumoral alfa

## INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele e das articulações, imunomediada, de base genética, com grande polimorfismo de expressão clínica. De ocorrência universal, ela acomete

igualmente homens e mulheres, podendo ocorrer em qualquer idade, sendo a dermatose mais frequente na prática clínica.<sup>1</sup>

O tratamento da psoríase depende da forma clínica da doença, da gravidade e da sua extensão, da idade, do sexo, da escolaridade, das condições do paciente em relação à

<sup>I</sup>Estudante de mestrado em Ciências da Saúde, Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), São Paulo (SP).

<sup>II</sup>Pós-graduanda em Dermatologia, Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), São Paulo (SP).

<sup>III</sup>Pós-doutorado na Divisão de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP), Ribeirão Preto (SP).

Endereço para correspondência:

Camila Guimarães Montagna

Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

R. José Bongiovani, 700 — Cidade Universitária — Presidente Prudente (SP) — CEP 19050-920

Cel. (18) 3229-1500 — E-mail: cacamontanha@hotmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesse: nenhum declarado.

Entrada: 9 de dezembro de 2019. Última modificação: 11 de março de 2020. Aceite: 25 de março de 2020.

saúde geral e da situação socioeconômica. O uso dos imunobiológicos é reservado, na maioria dos casos, para pacientes com psoríase moderada a grave, segundo os índices de gravidade, e que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância às terapias tradicionais.<sup>1,2</sup>

O infliximabe mostrou ser um imunobiológico altamente efetivo na fase de indução e de grande valia nos pacientes com psoríase grave que necessitam de rápida resposta clínica. No relato a seguir, apresenta-se o caso de uma paciente com psoríase grave refratária a terapias sistêmicas prévias, com melhora do índice de gravidade da psoríase por área, após início de fase de indução com infliximabe.<sup>2,3</sup>

## DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 59 anos de idade, com hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca diastólica com fração de ejeção de 60%, diabetes melito tipo II insulino-dependente, dislipidemia e depressão, apresenta, também, diagnóstico de psoríase grave, em placas, artropática, ungueal e de couro cabeludo, há sete anos (**Figuras 1 e 2**). Fez uso de metotrexate oral 25 mg/semana como terapia inicial, evoluindo para o uso de ustequinumabe 45 mg nas semanas 0, 4 e 12 seguido de administração a cada 12 semanas, e, posteriormente, secuquinumabe 300 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de administração mensal, devido a falha terapêutica prévia. Paciente com boa resposta durante a fase de ataque com anticorpo monoclonal inibidor seletivo de interleucina 17A, evoluindo com melhora de 90% em relação ao índice de gravidade inicial, porém, durante a fase de manutenção, houve perda da eficácia medicamentosa e piora progressiva das lesões cutâneas.



**Figura 1.** Placa eritemato-descamativa, infiltrada, com fissuras em região interglútea.

Optado por suspender secuquinumabe e introduzir acitretina 25 mg/dia e ciclosporina 300 mg/dia (5 mg/kg/dia) como terapia de resgate, a paciente evoluiu com quadro de múltiplas infecções cutâneas e sistêmicas, com necessidade de diversas internações hospitalares e uso de antibióticos sistêmicos de amplo espectro. Após dois meses de tratamento e



**Figura 2.** Placas eritemato-descamativas, infiltradas, com fissuras, em região de tronco anterior e abdome.



**Figura 3.** Placa eritematosa levemente descamativa em região interglútea.

ausência de resposta com a associação de acitretina e ciclosporina, optou-se por acrescentar a realização de terapia de indução com infliximabe 300 mg (5 mg/kg/dose) endovenoso nas semanas 0, 2 e 6.

No décimo quarto dia, após semana 0 de infliximabe, na dose de 300 mg endovenoso, a paciente apresentou melhora significativa do quadro clínico, atingindo índice de gravidade por área de 70% em relação a avaliação inicial (**Figuras 3 e 4**).

Obtido termo de consentimento livre e esclarecido do paciente previamente à descrição do caso e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, sob número de protocolo 26741919.4.0000.5515, autorizado pela Comissão de Ética Médica em 28 de agosto de 2019 e pelo diretor do hospital em 4 de setembro de 2019.

## DISCUSSÃO

O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que atua neutralizando a atividade biológica do fator de necrose tumoral alfa e impedindo a ligação da molécula aos receptores da célula-alvo, inibindo, assim, a proliferação celular característica da psoríase e de outras doenças mediadas por este grupo de citocinas. A melhora da psoríase ocorre logo nas primeiras semanas do seu uso. Pelo seu rápido início de ação, é indicado especialmente em quadros graves, tanto cutâneos quanto articulares, que necessitam de pronta ação terapêutica.<sup>3-5</sup>



Figura 4. Placas eritematosas, levemente descamativas em tronco anterior e cicatriz umbilical.

Tabela 1. Resultado da busca nas principais bases de dados realizada no dia 12 de dezembro de 2019

Base de dados	Estratégia	Resultados	Artigos relacionados
PORTAL BVS		111	
MEDLINE		95	1
LILACS	tw:((tw:(psorias*)) AND	1	0
IBECS	(tw:(ciclosporin*)) AND	8	0
BRISA/RedTESA	(tw:(infliximab)) AND	6	0
BINACIS	(tw:(acitretin )) OR (tw:(etretin))	4	0
CUMES		1	0
PORTAL VBS	(mh:(psorias\$)) AND	20	
MEDLINE	(mh:(ciclosporin\$)) AND	19	1
IBECIS	(mh:(infliximab)) AND	1	0
	(tw:(acitretin))		
EMBASE	psoriasis:ti,ab,kw AND	0	0
	infliximab:ti,ab,kw AND		
	cyclosporine:ti,ab,kw AND		
	etretin:ti,ab,kw		
EMBASE	'psoriasis'/exp AND 'infliximab'/	914	2
	exp AND 'cyclosporine'/exp		
	AND 'etretin'/exp		
Cochrane Review	(Psoríase\$ OR Psoriasis OR	1	0
	Psoriasis) AND (Infliximab OR		
	Infliximab OR Infliximab) AND		
	(Ciclosporina OR Cyclosporine		
	OR Ciclosporina) AND (acitretina		
	OR acitretin OR acitretina) in		
	Title Abstract Keyword		

Nas terapias combinadas, como relatado neste caso, foi optado pela associação de infliximabe com ciclosporina e acitretina, terapias em doses otimizadas, com diferentes mecanismos de ação, perfil de segurança e farmacocinética, visando aumentar a eficácia e reduzir o risco de eventos adversos. O número atual de estudos analisando esta associação é pequeno (**Tabela 1**) e de curta duração, porém mostram que é muito eficaz e de início de ação muito rápido.<sup>6</sup>

Mediante ao exposto, reconhecemos que, com apenas 14 dias de seguimento, é impossível avaliar adequadamente a efetividade e a segurança de qualquer tratamento com anti-corpo monoclonal para doenças crônicas.

Curiosamente, muitos estudos disponíveis, incluindo os controlados e randomizados, possuem baixo poder amostral para desfechos em adequados períodos de seguimento, mesmo quando combinados em metanálises, sendo raros aqueles com 10 semanas de seguimento e raríssimos aqueles que atingem 24 semanas.<sup>2,3,5</sup>

## CONCLUSÃO

Estudos clínicos mostraram que a terapia com infliximabe leva a uma melhora rápida, substancial e sustentada dos sinais e dos sintomas da psoríase, corroborando com o resultado encontrado na paciente deste relato, que apresentou melhora do índice de gravidade da psoríase por área (psoriasis area severity index, PASI) inicial quando comparado ao PASI após duas semanas de infusão de infliximabe. Além disso, os dados de estudos clínicos indicam que o perfil de segurança não é diferente do placebo, e que o infliximabe é capaz de manter a remissão clínica por até um ano.<sup>2,4</sup>

Há poucos artigos na literatura descrevendo a associação de ciclosporina com imunobiológicos, entre eles o infliximabe, devido ao aumento do risco de imunossupressão grave. Porém, devido à refratariedade do caso de psoríase grave, sem melhora às terapias propostas, foi optado pela associação, com melhora do escore de gravidade e sem aumento dos efeitos adversos.

## REFERÊNCIAS

1. Duarte AA, Machado-Pinto J. Artrite Psoriásica e comorbidades. In: Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase 2009. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2009. p. 31-6. Disponível em: [http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340065550Arquivos\\_Pdfs\\_Capitulo3.pdf](http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340065550Arquivos_Pdfs_Capitulo3.pdf). Acessado em 2019 (20 dez).
2. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366(9494):1367-74. PMID: 16226614; doi: 10.1016/S0140-6736(05)67566-6.
3. Valdés A Mdel P, Schroeder HF, Roizen GV, Honeyman MJ, Sánchez ML. Efficacy of infliximab in patients with moderate and severe psoriasis treated with infliximab (Remicade). *Rev Med Chil*. 2006;134(3):326-31. PMID: 16676105; doi: 10.4067/s0034-98872006000300009.
4. Kley CE, Griffiths CE. Infliximab for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;6(8):797-805. PMID: 16856801; doi: 10.1517/14712598.6.8.797.
5. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9271):1842-7. PMID: 11410193; doi: 10.1016/S0140-6736(00)04954-0.
6. Martinez-Mera C, Camarero-Mulas C, Sanz-Sánchez T, Daudén E. Combination therapy of infliximab and ciclosporin in the treatment of recalcitrant psoriasis: a case series. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):803-5. PMID: 27943238; doi: 10.1111/bjd.15229.