

SISTEMA IMUNE

- De maneira geral dividimos o sistema imune em 2 grupos – imunidade inata e adaptativa.
- O **sistema imune inato** tem como grandes auxiliares as barreiras epiteliais, os fagócitos, sistema complemento e células natural Killer. As células endoteliais e macrófagos tbm atuam aqui.
- **Imunidade adaptativa** = linfócito B (célula apresentadora de ag e produz ACS), linfócitos T (células efetoras CD4 – produz citocinas e CD8 – mata).

→ SISTEMA IMUNE INATO

- Pele com 2m² e mucosas com 400m². A IgA esta presente nas mucosas então é a mais presente em nosso organismo.
- Principais células do sistema imune inato:
 - Fagócitos profissionais – macrófagos, neutrófilos (grandes células de defesa).
 - Linfócitos natural killer
 - Células apresentadoras de ags – macrófagos e células dendríticas (na pele representadas pelas células de Langerhans e dendrocitos dérmicos)
 - Sistema complemento
 - Queratinócito
- A célula apresentadora de ag migra para o linfonodo, macrófago é fixo no tecido. As células dendríticas que vão para o linfonodo para haver o reconhecimento do antígeno.
- Se o sistema imune inato não consegue resolver o problema, ele chama o linfócito para ajudar, e a célula dendrítica que tem capacidade migratória vai para o linfonodo chamar ajuda dos linfócitos. Muitas vezes isso acaba nem acontecendo pq o sistema inato resolve o problema sozinho.

→ SISTEMA IMUNE ADAPTATIVO

- Linfócitos T e B.
- **Linfócitos T** podem ser **CD4** ou **CD8** por marcadores de membrana. E tem os linfócitos T **reguladores** (antigamente chamados de supressores) que podem ser CD4 ou CD8, sendo a maioria CD4.
- **Linfócitos B** – produzem anticorpos. Se o AC cai direto no sangue, o antígeno vai parar no Baco e o linfócito B presente no Baco tbm pode funcionar como célula apresentadora de antígeno.

→ MHC OU HLA

→ SISTEMA DE HISTOCOMPATIBILIDADE PRINCIPAL

- São genes do braço curto do cromossomo 6 que codificam proteínas do HLA que são divididas em classe I e classe II.
- **Classe I** = presentes em todas as células nucleadas – HLA A, B e C
- **Classe II** = presentes nas células apresentadoras de antígenos (APC) profissionais – HLA DQ, DP e DR.

- Os linfócitos T reconhecem sempre antígenos proteicos, peptídeos, mas para eles enxergarem esses ags nas APC, a APC precisa expressar o antígeno acoplado a uma proteína do HLA ou MHC. Então o linfócito CD4 só enxerga o ag se ele estiver acoplado a molécula da classe II, enquanto que o CD8 só reconhece o peptídeo se tiver acoplado ao MHC I (PTN A, B e C).
- Então CD4 – T Helper – só reconhece ags ligados aos HLA DR, DP e DQ.
- As ptns da classe II só estão presentes nos macrófagos, células dendríticas e linfócitos B. só essa população de células expressam HLA da classe II.
- O CD4 produz citocinas e o CD8 reconhece ag acoplado ao MHC I expresso por todas as células de nosso organismo. Então linfócito T CD8 tem importância brutal pq ele é o grande vigia, procura peptídeo expresso por qualquer célula do organismo. Ele vai destruir essa célula.
- CD8 – vai ser ativado no linfonodo e pode matar qualquer célula. O CD4 só conversa com linfócito B, macrófago e célula dendrítica – é mais seletivo.
- Os linfócitos virgens estão nos linfonodos. Os linfócitos da pele são de memória.
- A ativação mesmo do CD8 é feita nos linfonodos.
- O peptídeo precisa estar preso a uma molécula de MHC I ou II para que seja reconhecido por linfócito.

→ SISTEMA IMUNE INATO

- Macrófagos, neutrófilos, células natural killers, queratinócitos na pele. São equipadas com receptores que reconhecem padrões moleculares que se repetem em diferentes patógenos (bactérias, protozoários, fungos, vírus). E essas células são equipadas com receptores que reconhecem esses patógenos. Se o bicho entrar dentro de nossas células ele vai ser reconhecido do mesmo jeito.
- Exemplo – **Toll like receptors = TLR**. Eles estão na membrana plasmática ou são intracelulares. São receptores.
- Quando as células do sistema inato reconhecem os patógenos elas são ativadas. Então essas células são ativadas pela ligação de patógenos ou através de sinalizadores que chegam até ela. Uma vez ativada a célula começa a querer comer, produzir citocinas, e ele resolve a maior parte dos problemas. Se necessário ele chama o linfócito que está no linfonodo.
- O imiquimod se liga a um TLR e estimula o nosso sistema inato a trabalhar e resolver o problema. Faz as células do sistema inato por exemplo matar o HPV.
- Dependendo do TLR ativado vai ser produzida uma citocina, interferon, etc. interferon piora a psoríase e mata vírus. Cada grupo de TLR ativa genes e produz um tipo de citocina. Imiquimod – estimula a proliferação de interferon que mata HPV. Então o paciente pode induzir psoríase ao tomar ou usar interferon.

→ SISTEMA COMPLEMENTO

- **Vias alternativa e clássica**. A clássica é dependente de AC. E para ter AC o linfócito teve que trabalhar, então é uma via mais tardia. Mas a mais utilizada não é a dependente de anticorpo.
- E tem a via de ativação da lecitina – proteína que se liga a manose (açúcar presente em vários patógenos) e desencadeia a cascata.

- **Via clássica** – dependente de AC e começa com C1. No final queremos fazer um buraco na célula. As proteínas se acoplam de maneira a destruir a célula alvo. A principal Ig fixadora de complemento é IgM que é pentâmero. É a primeira a ser produzida, mais potente na fixação do complemento. Mas ela ocorre mais tardiamente pq depende de ACS, que dependem de linfócitos. Começa em C1.
- **Via alternativa** – é a mais usada. Não depende de ACS. Temos C3 livres que se ligam as proteínas e carboidratos de bichos e com isso ativa a cascata. Começa em C3.
- O que temos que saber – doença que tenha C1 tem anticorpo na jogada. C3 não depende de AC. **C3a e C5a são importante para atrair polimorfonuclear** para o sitio de inflamação – principalmente neutrófilos – mas tbm macrófagos.
- Existem fragmentos do complemento como C3b que podem favorecer o macrófago, neutrófilo, linfócito B que grudam a fragmentos de complemento e favorecem a opsonização – fagocitose do bicho.
- Complemento faz buraco na célula e favorece a opsonização (engolimento do bicho pelas células do sistema inato).
- Ações do complemento:
 - Perfurar as células alvo
 - Opsonização favorecendo a fagocitose do patógeno. C3b que ajuda nisso.
 - Quimiotaxia de macrófagos e neutrofilos (C3a e C5a funcionam como perfumes que atraem polimorfonucleares).
- O proprio sistema inato chama para o local da inflamação, mais células do sistema inato para ajudar no combate ao bicho. Muitas vezes só isso resolve o problema.

→ FAGOCITOS PROFISSIONAIS

→ MACROFAGO

- Monócito se transforma em macrófago no tecido. Pode funcionar como APC, mas o linfócito tem que ir ali, pq o macrófago não sai do lugar. Ele faz fagocitose, pode apresentar ags pros linfócitos tanto CD4 quanto CD8 pq expressa tanto MHC I como MHC II.
- O seu grande papel é comer. Ele apresenta se o linfócito chegar ali. Ele é ativado via TLR ou via alguma citocina – interferon gama produzido por NK ou linfócito T.
- **Interferon gama ativa o macrófago, bem como TLR.**
- Macrófago ativado produz TNFalfa e IL12 que ativa NK. Ele pode comer o bicho e produzir citocinas.
- Se os linfócitos estiverem na entrada ele apresenta o ag, mas se não tiver ele vai só comer bicho e produzir citocinas.
- Célula sentinela no tecido, grande macrófago, funciona como APC para linfócitos CD4 e CD8 que chegarem ali e produz uma serie de mediadores inflamatórios.

→ NEUTROFILO

- São os presentes em maiores quantidades em nosso organismo. A célula endotelial é do sistema inato – recebem influencia de citocinas do macrófago e sistema inato, quando há uma

inflamação a célula endotelial passa a expressar em sua superfície moléculas de adesão que captam neutrófilos que estão passando ali.

- O complemento já foi ativado, C3a e C5a, de maneira que o linfócito circulante expressa moléculas de adesão e saem – são fundamentais para o recrutamento de células para o sítio da inflamação.
- As células rolam, param, e saem do sangue exatamente onde e quando for preciso.
- É um demolidor, o mais importante dos fagócitos. Vivem 5 dias, quando saem do sangue estão ativados (inacreditavelmente fagocíticos e liberando diversas proteínas no sítio de inflamação).
- A morte dele é de suma importância, pq mesmo morrendo ele continua ajudando o sistema imunológico – há restos de cromatina que ajuda no sistema inato.
- Importante para fagocitose, liberação de enzimas líticas e citocinas como interleucina 17. Th17 tem importância de ajudar a recrutar neutrófilos que tem participação da destruição de bichos e produção de IL17 que ajuda na morte de bactérias.

→ MOLECULAS DE ADESAO

- São divididas em famílias de acordo com a estrutura molecular delas. A finalidade é para célula endotelial puxar do sangue a célula que ela quer e também para ancoramento.
 - Caderinas (desmogleinas, desmocollinas)
 - Superfamília das imunoglobulinas
 - Integrinas
 - Selectinas
- Ptns expressas por células endoteliais ativadas, servem para unir células entre si e ancorar célula ao meio extracelular.

→ CELULAS NK

- Linfócito NK. Anteriormente denominadas grandes células granulares. O macrófago precisa de interferon gama para ser ativado que produz IL12 que ativa NK.
- **CD56 é marcador específico de NK.** Se parecem com linfócitos e células do sistema inato, mas fazem parte do sistema inato. São uma mistura. São do sistema inato e ficam passeando e elas reconhecem células que estão ficando piradas.
- Uma célula que já foi ativada, já fez sua função e não morre, ela expressa **FAS** e uma das células que ajuda ela a se matar é o NK pq em ligante de **FAS**. E além disso ela identifica células que querem camuflar o sistema imunológico diminuindo expressão de MHC I.
- Não se sabe a função ao certo, mas isso já se sabe.
- Se parece com linfócito, ajuda quem tem que morrer, mata célula que expressa menor MHC I, mas nada específico contra um determinado antígeno.
- Elas são equipadas para a fc da IgG (fração cristalizável) da IgG. Eles tem em sua superfície de MB receptor para fc de IgG. Mata célula tumoral. Ele não admite na superfície de uma célula a presença de IgG pq ele não deve estar ali. Então se a célula expressa na sua superfície algo que gruda IgG- induz a morte da célula.
- Isso é chamado de fazer **citotoxicidade celular mediada por anticorpo** (via ADCC).

- É célula do sistema inato, ajuda de maneira global e não específica.
- Se um biológico é IgG ele pode ativar complemento e induzir via ADCC.
- Em geral leva a morte da célula por apoptose.

→ **CELULAS DENDRITICAS**

- Células do sistema inato da pele. São como macrófagos, fagocitam. Tem capacidade migratória e vai até o linfonodo chamar linfócitos caso precisem. Sai do sítio de inflamação e vai no linfonodo.
 - Temos 2 populações de células dendríticas na pele:
 - Células de Langerhans (CL) – na epiderme
 - Células dendríticas dérmicas (CDD) – na derme
 - Seja as células de Langerhans ou dendrocito dérmico, se precisar de linfócitos, essas células que vão. Quando ativadas vão ao linfonodo e apresentam os ags pros linfócitos T virgens.
 - **CELULAS DE LANGERHANS**
 - Apresentam dentro delas os grânulos de Birbeck. É uma célula dendrítica apresentadora de ag. Os grânulos de Birbeck é em forma de raquete. Todas essas células vem da medula óssea.
 - Tem inúmeros imunomarcadores – mas o mais específico é o CD207. Tbm tem CD1a, S100, CD45.
 - É uma célula do sistema inato, é ativado por TLR ou por algumas citocinas, TNF alfa. Se o sistema inato resolver vão em busca dos linfócitos. Tem molécula tanto da classe I ou classe II, pode apresentar ao CD4 ou CD8.
 - **CELULAS DENDRITICAS DERMICAS**
 - São primas das células de Langerhans. Esta na derme, alguns imunomarcadores são os mesmos – CD1a é o mesmo. CD36, fator XIIIa positivos.
 - Origina o dermatofibroma, elas proliferam e formam o dermatofibroma.
 - Expressam MHC I e MHC II.
 - Tbm migram ao linfonodo para apresentar ags.
-
- **CELULAS APRESENTADORAS DE ANTIGENOS PROFISSIONAIS**
 - Expressam MHC I – qualquer célula do organismo – estimula CD8.
 - Expressam MHC II – na pele – Langerhans, e células dendríticas dérmicas, macrófagos dérmicos, linfócitos B.
 - **Células dendríticas, macrófagos e linfócitos B.**
 - CD4 reconhece peptídeo acoplado ao MHC II e o CD8 reconhece peptídeo acoplado ao MHC I.
 - Quem tem MHC II – célula dendrítica, linfócito B e macrófago.
 - MHC I – todas as células do organismo.
 - A célula dendrítica ou linfócito B que vão apresentar o ag, mas uma vez ativado ele pode reconhecer MHC I para qualquer célula que apresentar para ele.
 - Um antígeno do meio extracelular pode ser fagocitado (pelo macrófago, célula dendrítica, neutrófilo), vai ser reconhecido pelo MHC II – linfócito CD4. MHC II acopla peptídeo extracelular que foi fagocitado.

- Microorganismo entrou na célula ele vai ser clivado, acoplado ao MHC I e é apresentado por essa célula. Microorganismo entrou na célula sem ser fagocitado.
- A apresentação de ag endógena é sempre via MHC I – entrou diretamente ou foi fagocitada. MHC I mostra coisa dentro do organismo. MHC II coisa fora do organismo.
- MHC I – PTN de dentro da célula (foi fagocitada ou faz parte da célula ou entrou sozinha).
- CD4 reconhece ag proteico fora da célula, CD8 tbm pode fazer isso, mas se algum ag entrou na célula é ele que vai ser ativado. CD8 reconhece ag dentro da célula e vai matar. CD4 reconhece ag fora da célula e vai produzir citocinas e ativar uma resposta imunológica.
- CD8 mata. CD4 ativa imunidade.

→ QUERATINOCITO

- Tem TLR (sistema inato), outras citocinas tbm podem-no ativar pq é sistema inato.
- Queratinocito vai produzir trocentas citocinas. Ele pode ser diretamente ativado por um patógeno pq tem TLR e pode produzir citocinas, mas não sai do lugar, é barreira de proteção. Uma vez ativado, produzi interleucinas, dentre elas IL-1 que ativa todas as outras células do sistema imune.
- Produz muitaaaaa citocina. É uma célula importante que pode ser diretamente ativada, antes da Langerhans – temos mais queratinocitos do que Langerhans no epitélio.

→ SISTEMA IMUNUE ADAPTATIVO

→ LINFOCITO B

- Origem na medula óssea. São CD19 e CD20+. O **Rituximabe** é anti-CD20. É um anticorpo monoclonal anti-CD20 – usado tbm para **linfomas B**, e bolhosas auto-imunes onde tem muitos ACS. Offlabel para tratamento de pênfigos.
- O receptor dele que vai reconhecer o antígeno específico é uma imunoglobulina, principalmente da classe D. IgD (receptor de membrana de linfócito B).
- Um linfócito virgem, nunca ativado, tem como receptor de membrana IgM ou IgD. Ela reconhece **proteína, carboidrato, gordura**. Eles também tem receptores para fração do complemento que facilitam muitas vezes o reconhecimento do ag.
- Não reconhece só proteína como o MHC.
- Uma vez ativado ele produz AC contra determinado antígeno. Mas ele faz parte da turma que expressa MHC II, então ele pode através do receptor de IgD e IgM engloba o ag extracelular, e pode expressar o ag ao linfócito via MHC II ou I. O temos como um apresentador de ag. Funciona como apresentador de ag profissional, podendo apresentar pro CD4 ou CD8, pq como o ag esta dentro da célula tbm pode ser MHC I.
- Uma outra maneira de ser ativado é apresentando ags ao linfócito T. é uma célula produtora de AC, célula apresentadora de ag e na hora de ser ativado, pode ser por acoplamento de IgD e IgM ao ag ou pelo próprio linfócito T.

- Quando ativado, se ele decide que vai produzir ACS e virar plasmocito, o tipo de AC produzido depende das citocinas locais presentes – **IL4 e IL5 – produzem IgE, IFN gama – produz IgG, TGF beta – produz IgA.**
- Opção de carreira – linfócito B decide se torna-se:
 - Plasmocito (viaja para o baço ou volta para a MO e produz ACS) ou
 - Linfócitos B de memória
- Outra forma de ser ativado – linfócito T ativado expressa ligante CD40 e o linfócito B tem CD40 e com isso pode haver essa ativação.
- Linfócito B produz AC e é uma APC – o tipo de AC produzido, T mediada ou T independente, depende das citocinas presentes no meio.
- Os receptores de membrana dos linfócitos T virgem (via MHC I ou MHC II) só reconhecem proteínas. Já os linfócitos B reconhecem proteínas, carboidratos e gorduras.
- A grande função do linfócito B é produzir ACS.

→ **IMUNOGLOBULINAS**

- Os ACS tem cadeia pesada e leve.
- IgG = Tem a fração FC (cristalizada) e tem 2 sítios de ligação do ag – nos dois pezinhos do Y.
- Y é IgG, IgA é um dímero como se fosse duas IgG juntas, IgM é um pentâmero – 5 IgGs juntas. E quando há ativação de complemento via clássica que é feita por IgM e IgG – essa estrutura da IgM facilita o acoplamento de C1. Enquanto da IgG tem 2 pontos para o ag se ligar (pontas do Y), a IgM tem 10 pontos. IgM é a principal fixadora do complemento pq tem vários sítios de ligação.
- Em termos de quantidade orgânica – temos mais IgA pq temos 400m2 de mucosa e no sangue tenho mais IgG.
- IgE é importante para respostas alérgicas e é importante para grudar na superfície de bichos grandes. O eosinófilo é primo do neutrófilo – identifica IgE presa a um germe e fica degranulando as enzimas para dissolver o germe e os companheiros começarem a resposta imunológica.
- IgA pode ser apresentar como uma IgG, 2 ou ate 3 IgG juntas.
- IgG ultrapassa a barreira placentária – mais no ultimo trimestre de gestação. Então se a mãe estiver tomando algum biológico tipo IgG tem que ser suspenso no ultimo trimestre de gestação senão o bebe vai tomar biológico.
- IgM –excelente fixadora de complemento e ativadora da via clássica.
- IgG tbm fixa complemento – tem 4 tipos. A IgG4 não fixa complemento e a IgG3 é a que melhor fixa o complemento.
- IgA – mais abundante de AC no corpo humano (mucosas), secretada no leite materno.
- IgE – mastocitos (basófilos, eosinófilos, macrófagos), tem funcao na alergias e defesa contra parasitas.
- Não tem que ficar na superfície de células, se a IgG fica na superfície, o NK vai matar aquela célula. Eventualmente isso pode ser bom para uma resposta de defesa.

- Ela vai ativar complemento, facilita a fagocitose (opsonização), neutralização e lise de patógenos, degranulação de mastócitos e eosinófilos, ADCC – pode induzir pelas células NK se ficar na superfície de células.

→ LINFOCITOS T

- São células muito seletivas. Pode ser CD4 e CD8 que são proteínas que marcam a superfície dessas células. Linfócitos T virgens ficam nos linfonodos.
- Quem migra para o linfonodo é a célula dendrítica dérmica ou célula de Langerhan – vai apresentar o ag.
- Linfócito T reconhece ags apresentados pelo MHC I = CD8 e MHC II = CD4. Com isso esse linfócito T vai ser ativado, vai sair do linfonodo para procurar o ag que agora ela é capaz de reconhecer no sítio de inflamação. E fica no linfonodo os virgens. O CD8 vai atrás do ag no sítio de inflamação para matar o ag. O CD4 tbm vai ser ativado e vai no sítio para matar o ag.
- Existe uma denominação linfócito T CD4 zero (virgem). Quando ela sai do linfonodo ela deixa de ser zero e vai ter um número 1, 2, 9, 7, etc. ela já sai do linfonodo com um número. Os virgens são sempre zero. Quando sai do linfonodo já sai doidinho atrás do 2º encontro com a célula apresentadora de ag.
- A maturação dos linfócitos T é no timo e outros órgãos linfoides. Saem do timo virgens e vão para os linfonodos. Todos os linfócitos T podem ser CD4 ou CD8 e todos eles são CD2 e CD3 positivos. Na imunohistoquímica se for CD20 positiva ou CD19 – é linfócito B, se for CD2 ou CD3 positivo é linfócito T.
- Quando o linfócito T é ativado passa a apresentar o CD25.
- TCR (receptor de membrana do linfócito T) reconhece ag proteico acoplado ao MHC I – qualquer célula do organismo, reconhece CD8. Ou MHC II (apenas células dendríticas, linfócitos B e macrófagos). Sempre é um peptídeo acoplado ao MHC.
- Todas as células nucleadas tem MHC I.
- *Junto ao receptor de membrana do linfócito temos o CD3 presente em todos linfócitos T. quando reconhece o ag, há uma ativação de cascata que sinaliza o que a célula deve fazer. O linfócito T tem um receptor de membrana que reconhece o antígeno acoplado ao MHC. Se for CD4 reconhece o MHC II (apenas macrófago, célula dendrítica e linfócito B) e se for CD8 reconhece o MHC I (qualquer célula do organismo).*
- Todos os linfócitos T são CD3 e CD2 positivos.
 - **ATIVAÇÃO DO LINFOCITO T**
- É necessário que exista o acoplamento de outras proteínas para que o ato seja consumado. São proteínas de superfície das células que fazem uma primeira aproximação para que tudo se encaixe e finalize com a ativação das células.
- É importante saber as que tem remédios contra elas.
- A célula apresentadora de ag ativada expressa ICAM-1 que se liga a LFA-1 (presente no linfócito T). o CD2 do linfócito T se liga ao LFA-3 da APC. Com isso há encaixe e essas moléculas de adesão permitem que o TCR reconheça o ag expresso pelo MHC I ou II. Além disso o CD28 do linfócito T tem que se ligar ao B7 da APC.

- Alefacept = anti CD2 – marcador de linfócito T.
- Tinha uma droga anti- LFA-1 que saiu do mercado.
- Essas drogas impedem a ativação do linfócito.
 - **LINFOCITO T CD4**
- O linfócito T virgem esta no linfonodo. E ele vai decidir se vai sair do linfonodo e vai ser Th1, Th2, Th9, Th17, Th22.
- Th9 – importante para defesa de processos na mucosa.
- Th17 – importante na psoríase, para recrutar neutrófilos e matar bichos e bactérias extracelulares.
- Th22 – essas células são hiperativadas na psoríase.
- Th2 – produz citocinas que estimulam linfócitos B a produzirem ACS. Bichos extracelulares. Imunidade humoral.
- Macrófago para ser ativado precisa de IFN gama. Th1 produz IFN gama. Então para matar um bicho para evitar a hanseníase preciso ter resposta celular Th1. Então tudo que é bicho intracelular que precisa de macrófago eficaz, preciso de Th1 para ajudar. Ele libera IFN-gama para o macrófago acabar com o problema. Imunidade celular.
- Th1 – imunidade celular.
- Th2 – imunidade humoral. Só existe se o sistema inato ativar linfócito T que vai ativar o B.
- Se tivermos grande ativação de Th1 produz citocinas que ativam macrófagos, se tiver diferenciação para Th2 – há produção de citocinas que estimulam a produção de ACS pelos linfócitos B.
- Sistema inato resolve que o CD4 vai participar. Th1 – ativa macrófagos, Th2 – ativa linfócitos B que produzem ACS. CD4 é auxiliar técnico do sistema inato que produz citocinas que ajuda o sistema inato a resolver o problema.
- Linfócitos T ativado vão circular, vão para outros linfonodos, Baco, sitio de inflamação, pode ser ativado e encontrar APC em outro linfonodo, linfócito B no Baco. Ele entra nesses locais devido as moléculas de adesão.
- Na pele se o sistema inato não resolver o problema, a célula de Langerhans ou dendrocito dérmico que vão atrás de ajuda.
- O reconhecimento antigênico ocorre no linfonodo e no sitio de inflamação, o linfócito T é ativado no linfonodo, mas ele vai liberar a citocina no sitio de inflamação quando reencontrar a APC que vai apresentar a ele novamente o ag. Ele é um grande auxiliar produtor de citocinas.
 - **LINFOCITO T CD8**
- É a célula matadora. Tem em sua superfície CD8. CD2 e CD3 positivo. Além de matar produzem citocinas. São eficazes essencialmente contra células tumorais e parasitadas por vírus.
- Produzem citocinas TNFalfa, IFN gama e outras. Mas o grande produtor de citocinas é o CD4.
- A finalidade dele é matar a célula que esta mostrando o ag acoplado ao MHC I.
- É linfócito T e tem TCR que vai reconhecer o ag apresentado pelo MHC I. exemplo vírus da hepatite B no hepatocito. TCR gruda no ag e MHC I, reconhece e fala que vai morrer. Libera proteínas que entram na célula alvo e induzem a morte por apoptose ou lise (perfurando a célula alvo). A apoptose é melhor é uma célula mais limpa, a propria célula se destrói.

- Do ponto de vista infeccioso é mais vantagem apoptose, pq se houver lise, pode liberar o vírus que esta dentro dela. Para induzir morte da célula alvo, o linfócito T citotóxico CD8 tem que reconhecer o mesmo ag que foi apresentado para ele no linfonodo – que desvirginou ele.
- O linfócito T citotóxico, assim como o NK, tem uma via Fas ligante – induz apoptose da célula alvo. O T citotóxico só mata a célula seletivamente, independente disso, tem que haver o reconhecimento do ag proteico ligado ao MHC I.
- Em geral ele leva a morte por apoptose assim como o NK. A indução de morte ocorre após o reconhecimento do ag + MHC I (todas as células do organismo tem MHC I). queratinocito na pele, hepatocito, APC, ele conversa com todo mundo e mata quem tiver apresentando pra ele a celula no sitio de inflamação. Sai do linfonodo em busca das células que tem o peptídeo acoplado ao MHC I.
- Reconhece o ag e depois o FasL induz a apoptose da célula.

○ LINFOCITOS T REGULADORES

- Pode ser CD4 ou CD8. O linfócito CD4 e CD8 virgem Tb pode ser transformado em linfócito T supressor.
- Um linfócito chamado **CD4 CD25 positivo Fox P3 positivo** – é um regulador natural. Temos no sangue a maracujina (supressor natural) que atua inibindo qualquer processo inflamatório – reguladores naturais. O **linfócito Fox P3 positivo** tem marcadores de membrana que fazem com que ele ao encostar na célula apresentadora de ag acalme ela. Elas podem inibir qualquer processo inflamatório, pq encostando na APC ela não deixa mais a célula ativar o linfócito. Não precisa mais fazer nada que o problema já foi resolvido.
- Os linfócitos supressores podem ser CD4 ou CD8, são 5% de células reguladoras naturais no sangue que podem fazer uma freagem apenas encostando nas células APC.
- Esses linfócitos são problemáticos no lúpus.
- **Fox P3 positivo** – é um regulador CD4 natural que pode inibir qualquer processo inflamatório de nosso organismo. Inibe qualquer inflamação de qualquer local do organismo. É subpopulação do CD4.

→ REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

- Tenho mecanismos de ativação e regulatórios para parar a ação quando necessário. Se eu ativei demais algum braço, tenho reação de hipersensibilidade.
- Classificação de Geo e Coombs:
- I, II, III e IV. As II e III (meio) são dependentes de complemento.
- **I – mastocito e eosinofilo** – não falamos sobre eles ainda. O sistema inato entra em contato com o antígeno e não da conta dele. As APCs vão para o linfonodo em busca de ativação de linfócitos T virgens que reconheçam esse ag. Quando a célula chega ali, esses linfócitos virgem se diferenciam preferencialmente em Th2 que sinaliza ao linfócito B a necessidade de IgE. Há uma hiperativação de helper 2 produzindo muita interleucina 4 e 5 que estimula o linfócito B a produzir IgE. Mastocito e eosinofilo tem receptor para IgE. Eosinofilo vai morrendo depois de

um tempo e mastocito tem meia vida maior. A IgE fica grudada no mastocito. Em um 2º encontro, o ag já tem a IgE presa no mastocito, logo, se entrar em contato com esse ag – há degranulação maciça de mastocito com liberação dessa IgE. Tem sistema inato, hiperativou Th2, que produziu IL 4 e IL5 que produziu IgE. Fica no mastocito que em um segundo encontro há liberação maciça.

- **II** – tem ativação de complemento. IgM e IgG ativam complemento pela via clássica. Então aconteceu alguma coisa que o sistema inato pede para o linfócito ajudar. IgM e IgG contra ags da superfície da célula – **ag no tecido**, meio extracelular ou em superfície de célula. Esses ACS se ligam ao bicho e ativam o sistema complemento chamando polimorfonuclear. Ativação de complemento pela via clássica – IgG e IgM. Ag na superfície da célula ou tecido, ativação de complemento extravascular. Destrói a célula alvo ou tecido. Imunocomplexo fora do vaso, extravascular. IgM e IgG.
- **III** – ag esta dentro do vaso – vasculite de hipersensibilidade. Ag e AC dentro do vaso. Ativa complemento, libera C3a e C5a, quimiotaxia de neutrófilos. São reações de imunocomplexos circulantes – todas as vasculites de hipersensibilidade, reação de vasculite da hanseníase. **Imunocomplexos circulantes**. Reação Hansenica tipo II. Ativação de complemento com destruição da parede do vaso. IgM e IgG.
- **IV** – reação celular. Sistema inato pegando um ag e estimulando no linfonodo linfócitos CD4 e CD8 virgens – principalmente Th1. Exemplo – intradermoreação. PPD – coombs IV. Se já teve contato e não teve a doença, tipo vacina BCG – na derme, onde há célula dendrítica e macrófago. Se já fui sensibilizado com a BCG já tive a célula dendrítica que foi ao linfonodo. Tenho células de memória que circulam na pele, linfócitos virgens estão no linfonodo. Com isso eu tenho células de memória circulantes. Em 48h as células de memória vão estar ali no local da inoculação do bicho e vão formar o granuloma. CD4 grandes produtores de citocinas.
- I – muita IgE degranulando mastocito.
- IV – ativação de linfócitos T com produção de citocinas que favorecem imunidade celular.
- II e III – formação de imunocomplexos, IgG e IgM. II – extravascular - ags na superfície da célula e III ags circulantes dentro de vasos com vasculite (intravascular). Reação tipo II da hanseníase.
- Essas reações são quando ativou demais. Quadros patológicos e não fisiológicos.

PSORRIASE

- É uma doença sistêmica que acomete a pele, articulações, unhas, pode ter piora de HAS, dislipidemia, obesidade, depressão, etc.
- Psoríase é doença auto-imune inflamatória de curso crônico. O paciente tem que ter predisposição genética e na dependência de fatores ambientais tem desregulação do sistema imunológico com aparecimento das lesões. Pode ter ag strepto associado.
- Há uma resposta imunológica crônica auto-imune e há as lesões clínicas.
- De acordo com a predisposição genética pode ter um tipo de clínica de psoríase. Pode ou não ter associado quadro articular e outras comorbidades (doenças auto-imunes como Chron, hipertensão arterial, diabetes, hiperlipidemia, obesidade, depressão).
- Em alguns livros artrite psoriasica entra como comorbidade.
- Nas formas moderadas a graves a psoríase esta associada a síndrome metabólica e os pacientes psoriasicos tem maior predisposição a algumas doenças como Crohn e retocolite ulcerativa, esclerose múltipla.
- Acomete cerca de 1% da população brasileira. A psoríase em placas ou vulgar é a mais comum. Mais prevalente em brancos, ambos os gêneros, qualquer idade, sendo mais comum o inicio entre a 2ª e 4ª décadas de vida. Pode se instalar precocemente (psoríase tipo I em pessoas mais novas). Se cca ou adolescente com psoríase e for uma forma mais extensa da doença, a chance de ter um curso arrastado é maior. Atinge ambos os gêneros – faixa etária adulta ou infantil.
- O que ganha destaque é o impacto negativo que a doença causa na qualidade de vida dos doentes. Mesmo não sendo tão extensa, se traz grande impacto na qualidade de vida, precisamos colocar medicação sistêmica.
- Psoríase grave = PASI maior ou igual a 10. Tem maior associação com doenças sistemicas – acometimento cardiovascular.

→ PSORRIASE UNGUEAL

- A artrite psoriasica é uma entesopatia. É um processo inflamatório que envolve não só a articulação, sinovia, liquido articular, comprometimento intra-articular, mas tbm dos tendões, ligamentos, capsulas articulares que se aderem ao osso. Existem tbm acometimento da junta, articulação. O tendão extensor dos dedos tem comunicação com a matriz ungueal. Esse tendão

se insere no osso onde tem a matriz, então se tiver entesopatia de tendão extensor, posso ter como consequência lesão ungueal. É como se a unha fosse continuação da articulação.

- Cerca de 80% dos doentes com artrite psoríase tem lesão ungueal. Nem todo paciente com psoríase e lesão ungueal tem lesão na unha (50%).
- A presença de lesão ungueal, principalmente de matriz, faz com que ficamos mais espertos com esses pacientes. O quadro exclusivamente ungueal é raro. A maioria dos pacientes com artrite psoríase tem lesão na unha bem como os que tem psoríase.
- **Lesões de leito** – a mais comum é onicolise, hemorragias subungueais, gota de óleo ou mancha salmão, pode ter cor acastanhada depois da onicolise, hiperqueratose subungueal.
- **Lesões de matriz** – reflete problema da matriz – a mais comum é o pitting ungueal. Podemos ter leuconiquia, fragmentação da unha, eritema na lúnula.
- vamos dividir a unha em 4 e ver se há algum tipo de lesão de leito ou de matriz. Se há lesão de leito aquele quadrante leva 0 a 1 para lesões do leito e 0 a 1 para lesões de matriz, independente de quantas. Vamos pontuar de 0 a 2 em cada quadrante sendo 1 para leito e 1 para matriz em cada quadrante – esse é um índice – **NAPSI** – varia de 0 a 8. Podemos fazer sempre da mesma unha ou podemos fazer das 20 unhas, podendo variar de 0 a 160.

→ PSORÍASE UNGUEAL (continuou em outra aula)

- Lesão de matriz ungueal tem associação com entesite.
- O tendão extensor do dedo tem comunicação com a matriz ungueal, logo, se há inflamação na matriz, tbm podemos ter inflamação do tendão e do leito ungueal. A inserção do tendão extensor do dedo se une a matriz ungueal e perióstio que tem contato com o leito ungueal. Por isso tbm podem ter alterações no leito.
- Se tiver inflamação dos ligamentos colaterais, tbm podemos ter alterações das bordas laterais da lamina.
- 80% dos pacientes com artrite psoríase tem lesão ungueal. Na maioria dos doentes o quadro cutâneo precede o quadro articular. A interfalangeana distal é a mais acometida.
- Oligoartrite assimétrica é a forma clínica mais comum da artrite psoríase – fora do Brasil.
- Nos trabalhos epidemiológicos gerais e livros textos – a forma clínica mais comum é a **oligoartrite assimétrica**.
- Alguns trabalhos dizem que no Brasil é mais comum a poliartrite simétrica, mas para prova vamos decorar oligoartrite assimétrica.
- Pitting ungueal – é alteração da matriz.
- A matriz é dividida em 3 porções – dorsal, intermediária e ventral. Quando ocorre inflamação na matriz dorsal há pitting ungueal.
- O quadro exclusivamente ungueal é raro 1 a 5%, mas lesões ungueais são comuns em cerca de 50% dos pacientes.
- A alteração mais comum é o pitting e do leito a onicolise é a mais comum. A mancha gota de óleo ou mancha salmão – áreas de paraqueratose e acantose do leito sob a lamina.
- **Lesões do leito** – hiperqueratose subungueal, onicolise, lesões hemorrágicas subungueais, descoloração em gota de óleo ou mancha salmão.

- **Lesões da matriz** – pitting é o mais comum – decorrente da eliminação de colunas de paraqueratose. Leuconiquia, crumbling (fragmentação) e eritema da lúnula.
- Se a mancha de óleo ou salmão chegarem no hiponiquio vai ter onicolise.
- Sempre que paciente tem onicolise ele tem um eritema (mancha salmão) perionicolise.

○ PSORIASSE NA INFANCIA E ADOLESCENCIA

- Predomínio na face e couro cabeludo, na 1ª infância área genital – dermatite de fralda que não melhora, pensar em psoríase. Acometimento de mãos, pés, áreas flexuais. Neonato predileção por glúteos, genitália, região periumbilical – dx diferencial com dermatite de fraldas.
- Pode ser quadro típico ou ter predileção por áreas de fraldas.
- Quadros podem ser disseminados. O quadro acral pode ser mais comum na infância. Pode ter nas dobras mimetizando uma dermatite seborreica, intertrigo, difícil diagnostico pq nas dobras não temos descamação. Quadros clínicos podem ser indistinguíveis entre psoríase e dermatite seborreica. Pode ser diferencial com tinea corporis.
- Infância e adolescência as dobras podem estar afetadas. Pode ser difícil diferenciar do atopico. No lactente diferencial com dermatite de fraldas.
- Há formas foliculares menos comuns. Parece pitiríase Alba. Tratar, corticoide, emoliente.

○ PSORIASSE GUTATA

- Geralmente após 5 anos de vida, após infecção estreptocócica de vias aéreas superiores. Qualquer processo infeccioso pode deflagrar o aparecimento de psoríase. Tem autores que acham que em qualquer forma de psoríase é o strepto que desencadeia o estímulo imunológico.
- Idealmente vamos pedir ASLO – se positivo vamos dar benzetacil.
- Pode se transformar na forma vulgar, pode regredir ou ate ficar nessa forma. Se for ASLO positivo devemos dar antibiótico pq significa que o estrepto foi algo que afetou aquele estímulo, mas não podemos dizer se o atb vai conseguir barrar o processo inflamatório ou se o processo inflamatório e auto-imunidade já se instalou. Nunca prometer que o antibiótico vai curar o quadro.
- Forma pustulosa e eritrodermica é menos frequente. Se a cca tiver artrite psoriasica tem relação com uveíte. Língua depapilada e geográfica pode ter relação com psoríase. Uveíte pode estar presente na infância e na idade adulta.
- Diagnostico é clinico. Sinal da vela – estratificação das escamas (hiperceratose), quando chega no epitélio, pegamos a papila dérmica cheia de vasos e há o orvalho sangrante ou Auspitz.
- Há **fenômeno de Koebner** – lesões aparecem após irritação local inespecífica.
- **Fenômeno de Renbok** – lesões desaparecem após trauma local – realiza biopsia da placa e a lesão some. (oposto de koebner – renbok)

→ ARTRITE PSORIASICA

- Ta na moda.
- 20 a 25% dos pacientes com psoríase terão artrite psoriasica anos depois que a psoríase se instalou na pessoa, geralmente a psoríase se instala primeiro. Pode começar tudo junto, pode começar a artrite primeiro, mas o mais comum é o quadro cutâneo primeiro.
- Media etária de 30-55 anos, perguntar se há dor articular. Geralmente manifesta-se após o início da psoríase.
 - 65% psoríase antecede artropatia.
 - 16% as duas iniciam juntas.
 - 19% artropatia precede a psoríase.
- Pode dar rigidez matinal como artrite reumatoide.
- Uveíte psoriasica ocorre em 7 a 16% dos adultos. Olho vermelho pode ser uveíte, conjuntivite por psoríase, mas nem sempre que tiver uveíte vai ter olho vermelho.
- Não há correlação entre a gravidade do quadro articular e cutâneo, mas 40% dos quadros graves de psoríase cursam com artrite psoriasica. Mas não tem relação.
- Devemos palpar as articulações do doente para diagnosticarmos precocemente e evitarmos deformidades.
- Além da rigidez matinal, o paciente pode ter **oligoartrite assimétrica**. Com a instalação do quadro, ela tende a ser poliarticular e simétrica, podendo confundir com artrite reumatoide.
- **A artrite psoriasica é soronegativa** – FR negativo na maioria das vezes, mas nem sempre. Isso ajuda a diferenciar um pouco. Assim como a dosagem anticorpo antipeptídeo cetrulinado cíclico. Anti CCP. Positivo na reumatoide e negativo na psoriasica.
- Mais específico da artrite psoriasica (não é patognomônico):
 - **Acometimento da interfalangiana distal** (AR é na proximal)
 - **Dactilite** (inflamação das bainhas, tendões e articulações) – o dedo todo incha.
- Pode ter acometimento axial = metotrexate não funciona para sacroileíte. Boa droga para artrite psoriasica exceto a de acometimento axial – já vamos pular para anti-TNF.
- A artrite psoriasica pode ser agressiva – em 3 anos pode já ter deformidade.
- HLA – Cw6, B27, B38, B39.
- Muitas vezes o paciente tem dor e edema e é importante olharmos o tendão de Aquiles, podemos visualizar edema do tendão de Aquiles.
- Acometimento da interfalangiana distal – sempre pensar em artrite psoriasica.

→ PSORIASIS E MUCOSAS

- A mucosa tem turn over muito rápido, então as vezes as lesões são assintomáticas. Pode ter lesão no colo do útero, pode ter lesão genital com prurido que não melhora com nada, olhos, trato gastrointestinal.
- Lesões da língua, boca. Língua depapilada pode ser psoríase na boca.
- Psoríase TEM lesão em mucosa!

→ INDICES DE GRAVIDADE (PSORIASIS VULGAR)

- **Leve** – menos de 2% da superfície corpórea acometida e sem comprometimento da qualidade de vida.
- **Moderada** – 2 a 10% da superfície corpórea acometida, comprometimento da qualidade de vida.
- **Grave** – mais de 10% da superfície corpórea acometida, comprometimento significativo da qualidade de vida. Doente disposto a correr riscos para melhorar sua qualidade de vida, aceitando efeitos colaterais importantes. PASI maior de 10.
- **DLQI** – 0 a 1 é leve. São 10 questões que pontuam de 0 a 3, logo o Máximo é 30 pontos.
- Psoríase moderada ou grave – posso introduzir terapêutica sistêmica, fototerapia.
- A gravidade é avaliada pela extensão da superfície corpórea e qualidade de vida.
- Produz um impacto de qualidade de vida semelhante ou até pior do que pacientes com câncer e doenças cardíacas.
- DLQI – índice de qualidade de vida em dermatologia.
- 10 questões, pontuando de 0 a 3 cada questão.
- 0 a 1 – é leve.
- O que queremos no tratamento é que o DLQI seja de 0 ou 1.
- 2-5 é baixo comprometimento da qualidade de vida.
- 6-10 médio comprometimento.
- 11-20 alto comprometimento.
- 21-30 muito alto comprometimento.
- Psoríase grave DLQI maior de 10.

- Superfície corpórea:
- **BSA** (body surface área): palma da mão do paciente com os dedos unidos equivale a aproximadamente 1% da superfície corpórea.
- Para calcularmos aproximadamente a superfície acometida.

- **PASI** (psoriasis area severity index)
- É melhor que BSA pq este só vê a área acometida. Já o PASI vê eritema, descamação e espessura das placas além da superfície corpórea.
- Axila e virilha faz parte do tronco, bumbum faz parte dos MMII.
- Vamos dividir em cabeça e pescoço, tronco, MMSS e MMII. E vamos avaliar cada um dos 4 segmentos. Eritema, descamação e espessura variam de 0 a 4. Área varia de 0 a 6. A pontuação é de 0 a 72. Mas é raro dar acima de 40 (paciente já eritrodermico).
- Avalia quatro variáveis clínicas – área envolvida, eritema, espessura e descamação das placas.
- Divide-se o corpo em 4 segmentos – cabeça e pescoço, MMII e nádegas, tronco (axilas e virilhas), MMSS. Avalia-se cada um desses segmentos a % da área acometida.
 - Zero (0)
 - Menor de 10% (1)
 - 10-29% (2)
 - 30-49% (3)

- 50-69% (4)
- 70-89% (5)
- 90-100%(6)
- ➔ Avalia-se em cada um dos 4 seguimentos o eritema, espessura e descamação das placas:
 - Nenhum (0)
 - Leve (1)
 - Moderado (2)
 - Grave (3)
 - Muito grave (4)
- ➔ Pontuação 0 a 72. Realizado na maioria dos estudos clínicos.
- ➔ **Só serve para psoríase vulgar.** Não serve para eritrodermia, pustulosa.
- ➔ Não se aplica para eritrodermia, é para psoríase em placas.
- ➔ Regra mundial – Psoríase grave é regra dos 10 – PASI maior de 10 ou BSA maior de 10 ou DLQI maior de 10.

- ➔ **PGA** (Psoriasis Physician's Global Assessment) – quadro clínico
- ➔ Não avalia superfície corpórea. Vamos ver o eritema, descamação e infiltração, mas não vamos ver superfície corpórea. Só avalia a clínica.

➔ EFICÁCIA TERAPEUTICA

- ➔ **O ideal é que o paciente atinja PASI igual a 100 e DLQI zero ou 1.**
- ➔ PASI 100 significa que melhorou 100%, ou seja, tem PASI zero. Melhorou 100% do valor inicial de seu PASI.
- ➔ PASI 75: sucesso clinicamente significativo. Melhorou 75% do valor inicial do PASI. É um tratamento eficaz se foi PASI 75 na 12ª semana de tratamento.
- ➔ PASI 50: resposta clínica aceitável.
- ➔ DLQI: diminuição de 5 pontos ou mais do valor basal ou DLQI menor ou igual a 5 é boa resposta.
- ➔ Como resolvo se vou ou não tirar tal medicação ao paciente (média de 12 a 16 semanas de tratamento, mas cada um tem um pico de ação):
 - PASI maior de 75 = mantenho o tratamento.
 - PASI entre 50 e 75 (olho qualidade de vida) = vou olhar o DLQI, se esta menor ou igual a 5 eu continuo o tratamento, e se for maior de 5 eu vou trocar. Se tiver pouco comprometimento da qualidade de vida, vamos manter.
 - PASI menor de 50 vou trocar o tratamento.
- ➔ Quem norteia o tratamento sistêmico é a melhora clínica e da qualidade de vida.
- ➔ Psoríase leve – PASI ou BSA menor ou igual a 10, DLQI menor de 10.
- ➔ Psoríase moderada a grave – PASI ou BAA maior ou igual a 10, DLQI maior de 10.

➔ PSORÍASE, DOENÇAS AUTO-IMUNES E NEOPLASIAS MALIGNAS

→ Maior incidência de DII – Crohn e Retocolite Ulcerativa, Esclerose Múltipla, Linfomas (linfomas de células T e Hodgkin) – linfomas não tem associação tão importante quanto na artrite reumatoide.

→ PSORÍASE E COMORBIDADES

→ Maior prevalência de depressão, índice de suicídio, divórcio, baixa auto-estima, ansiedade, disfunção sexual.

→ O impacto emocional nem sempre se relaciona com a gravidade da doença.

→ PSORÍASE E DOENÇA CARDIOVASCULAR

→ Vários estudos demonstram maior risco de doença cardiovascular em pacientes com psoríase moderada a grave – a etiopatogenia da psoríase é a mesma da doença cardiovascular.

→ A psoríase modifica hábitos de vida – não quer ir na praia, academia, começa a ficar mais gordinho. Taxas de etilismo e tabagismo são mais altas.

→ **Imunopatogenese da psoríase e da aterosclerose são semelhantes.**

→ Fatores de risco em comum:

- Obesidade, dislipidemia, DM II, HAS, tabagismo, alcoolismo, vida sedentária, depressão.

→ Em várias doenças inflamatórias como AR, há inflamação crônica no organismo que justificaria durante anos o maior desenvolvimento de doença cardiovascular.

→ A ciclosporina pode dar hipertensão e dislipidemia, acitretina tbm pode dar dislipidemia – usando essas medicações não conseguimos saber se a pessoa desenvolveu hipertensão e dislipidemia pela medicação ou pela própria doença.

→ Há ativação de 2 braços da imunidade – Th1 e Th17 – que são os mesmos ativados na aterosclerose. A imunologia explica a maior chance de doença cardiovascular.

→ Os pacientes com psoríase morrem mais de morte subita e doença cardiovascular do que a população geral.

→ Psoríase grave – tem relação com síndrome metabólica e doença cardiovascular.

→ Metotrexate – metabolizado no fígado e excretado no rim. Renal crônico não pode usar.

→ Acitretina – dislipidemia.

→ Acitretina – HAS e dislipidemia.

→ Anti-TNF – obesidade. Adipócito produz muito fator inflamatório.

BIOLÓGICOS E IMUNOPATOGÊNESE DA PSORÍASE

→ A interação entre o sistema inato e adaptativo é muito complexo. Um antígeno proteico será capturado, a maior parte dos autores acredita-se que seja o streptococcus o gatilho inicial. As células dendríticas dérmicas vão captar esse ag e levar até o linfonodo. A célula de Langerhan tem uma capacidade de locomoção diminuída na psoríase.

- A célula dendrítica vai para o linfonodo e produz citocinas durante a apresentação antigênica, favorecendo a diferenciação do linfócito T virgem (zero) em 3 subpopulações – **T helper CD4 Th1, Th17 e Th22.**
- **A diferenciação de T helper zero em Th1 é dependente de IL12.**
- **A produção de IL 23 favorece a diferenciação em Th17.**
- **A produção de TNF alfa favorece a diferenciação em Th22.**
- Isso tem que decorar!!!
- A célula dendrítica ativada libera essas interleucinas e isso favorece essa diferenciação. O Th zero vai escolher para qual Th ele vai dependendo das interleucinas do meio.
- CD4 mantém a inflamação pelo fornecimento das citocinas. Esses linfócitos caem na corrente sanguínea, saem do linfonodo com as moléculas de adesão, se ligam as moléculas de adesão da célula endotelial ativada e chegam até a pele.
- O CD8 se concentra na epiderme e CD4 na derme. Isso porque na derme estão os macrófagos e células dendríticas (macrófago não sai da derme e a célula dendrítica é a mais presente do sistema inato na pele).
- O CD4 conversa com APCs – na derme vemos células dendríticas e macrófagos. Eles reconhecem ags acoplados a MHC II. As células dendríticas produzem IL12, IL23 e TNFalfa. Ela ativa linfócitos T em helper 1, 17 e 22. Quando esses linfócitos chegam na derme eles dão de cara com macrófagos e células dendríticas e fornecem para eles, IL12, 23 e TNFalfa. As mesmas citocinas que os diferenciaram, vão estimular na derme a produção de mais citocinas. Esses linfócitos na derme vão reconhecer as APCs, e são estimulados pelas mesmas citocinas a estimular mais citocinas. E essas citocinas vão agir no queratinócito estimulando a proliferação de queratinócito.
- Th1 – produz IFN gama, TNF alfa, Th17 produz TNF alfa, IL17, IL22, IL6, IL21. Th22 produz IL22. E essas citocinas vão estimular a proliferação dos queratinócitos. Há captação de mais sistema inato e adaptativo, atraindo neutrófilos. O sistema inato chamou o adaptativo, e este agindo no inato, faz o inato chamar mais células do sistema inato e adaptativo. Com os 3 perfis Th1, 17 e 22 em maior atuação.
- **Interferon alfa estimula o sistema inato logo no início da cascata. Logo quem usa TNF alfa pode desencadear psoríase.**
- TNF aparece no início da ativação do sistema inato, estimula a célula dendrítica, esta produz muito TNF alfa, e o próprio queratinócito produz TNF alfa. Lembrar que o TNF alfa, IL23 e IL12 são importantes na diferenciação dos helper virgens em Th1, 17 e 22. E eles vão atuar sobre o queratinócito e vão produzir mais células inflamatórias.
- As células do sistema inato – mastócitos e neutrófilos são grandes fontes de TNF alfa, assim como células dendríticas.
- O TNF alfa é importante para manter a ativação do sistema inato e aparece em todas as etapas da cascata inflamatória – por isso vamos usar inibidores de TNFalfa no tratamento.
- Inibidor da IL12,23 tbm tem como tratamento. Eles vão impedir a diferenciação de Th1 e Th17.
- Há estudos para inibir IL17, IL22.

- ALGORITMO DO TRATAMENTO DA PSORÍASE MODERADA A GRAVE
- Psoríase moderada a grave não podendo usar tópico – vamos tentar fototerapia como 1ª escolha. Se não tiver acesso, contra indicação ou não responder em 20 semanas. Vamos partir para medicação VO.
- Se for mulher em idade fértil – não posso dar acitretina (ficar 3 anos sem engravidar após parar a medicação). Vamos dar MTX.
- Se for homem sem artrite psoríase ou mulher sem idade fértil e sem artrite – acitretina.
- Com MTX devemos avaliar o paciente (PASI e DLQI) na semana 6. Se não tiver resposta já vamos trocar. Mas isso é muito pouco tempo na prática.
- Acitretina esperamos 12 semanas para avaliar PASI e DLQI.
- Se não respondeu vamos para biológico ou ciclosporina antes do biológico.
- A ciclosporina é colocada como droga de resgate. Se não esta melhorando ou deu piorada abrupta, vamos usar ciclosporina por 3 a 4 meses e vamos pensando o que vamos fazer. Podemos voltar pra fototerapia ou ir para biológico. É uma droga de resgate. Se não tiver outra opção podemos manter a ciclosporina 1 a 2 anos. Mas ai não vamos mais poder usa-la depois.
- A ciclosporina é muito boa para resgate para ser usado por alguns meses.
- Psoríase eritrodermica mal controlada ou piorada – resgate com ciclosporina. Acitretina é o pior para psoríase eritrodermica. Paciente grave e instável – droga de escolha é ciclosporina.
- Não posso ir direto para o biológico se o paciente tem psoríase moderada a grave que não respondeu a fototerapia. Temos que usar MTX, acitretina e ciclosporina antes do biológico.
- Na infância vamos tentar primeiro neotigason e depois imunossupressor – MTX ou ciclosporina. Biológico é liberado a partir dos 8 anos (etanercept – 0,2 a 0,4mg/kg-sem). Vamos tentar primeiro tópico, fototerapia (UVB NB), PUVA é só acima de 8 a 10 anos. Vamos tentar primeiro acitretina pq não é imunossupressor.

→ ANTI-TNFS

- **INFLIXIMABE** – Ximabe = AC monoclonal quimérico (75% humano e 25% murino). IgG.
- **ADALIMUMABE** – Umabe = AC monoclonal humano, assim com Ustequinumabe – inibidor da IL 12,23 – IgG totalmente humana.
- **ETANERCEPTE** – Cepte = proteína de fusão (formada por 2 proteínas fundidas, podendo ser um anticorpo fazendo parte de uma dessas proteínas). 2 receptores de TNF fundidas a um pedaço de IgG. É só um pedaço da fração cristalizada de IgG fundida a 2 receptores de TNF.
- Zumabe = AC monoclonal humanizado. Saiu do mercado.
- Aprovados no Brasil para tratamento de psoríase e artrite psoríase, pq o TNF é mediador importante da artrite psoríase.
- **Infliximabe, adalimumabe, etanercepte**. Tem estruturas moleculares distintas, afinidade pelo TNF alfa, dose, modo e frequência de administração, farmacocinética, imunogenicidade e eficácia DIFERENTES.
- **Infliximabe (Remicade)** – intravenoso e peso dependente. Mais eficaz para pele.
- **Adalimumabe (Umira) e etanercepte (Embril)** – subcutâneo.

→ Para artrite psoríase não tem diferenças de EFICÁCIA. Na pele eu vejo uma resposta mais rápida o infliximabe pq é peso dependente e intravenoso. As doses recomendadas na artrite psoríase são diferentes e a eficácia é semelhante dos três. Pra psoríase na pele eles tem velocidade de respostas diferentes.

→ INFLIXIMABE

- **Remicade** – EV – a cada 8 semanas – a dose é peso dependente. 80% dos pacientes melhoram o PASI 75 em 10 semanas. Mesma dose para artrite psoríase.
- 5mg/kg na semana 0, 2 semanas, 6 semanas e depois manutenção a cada 8 semanas.
- Meia vida de 10 dias. Não pode ser usado em crianças, usado para artrite psoríase a mesma dose. Usado em doenças granulomatosas.
- Cada ampola tem 100mg.

→ ADALIMUMABE

- **Humira** – SC – a cada 2 semanas – dose não depende do peso e é diferente para artrite psoríase. Cada ampola tem 40mg. Independente do peso, a dose preconizada é 80mg na semana 0 e 40mg na semana 1 e depois 40mg a cada 2 semanas. Essa dose é para psoríase em placas. Dose de ataque e depois manutenção a cada 2 semanas. É uma IgG humana, então dura próximo da duração da nossa Ig – 3 semanas. 70% dos pacientes vão pra PASI 75 em 16 semanas. Não pode ser usado em crianças. E usado em doenças granulomatosas. É subcutâneo. A dose da artrite psoríase não é a mesma, não precisa da dose de ataque. Já começa com 40mg a cada 2 semanas.

→ ETANERCEPTO

- **Embreli** – SC – semanal – dose não depende do peso – é usado em crianças – dose para artrite é diferente. Ampolas de 25 e 50mg (Embreli). Subcutâneo. Para psoríase em placas 100mg por semana por 3 meses e depois passar para 50 mg-sem ou 50mg-sem desde o início melhorando mais devagar.
- 60% atinge melhora de 75% PASI na semana 24 e sem aumento de dose 43% de melhora em 24 semanas. Pode ser usado em crianças. Para artrite psoríase 50mg a cada 2 semanas. Pode ser usado em ccas a partir de 8 anos. Não é usado em doenças granulomatosas.
- Demora mais para fazer efeito – temos que esperar 24 semanas. Se for gordo vamos dar infliximabe pq é peso dependente.
- Paciente idoso com psoríase estável, é diabético, vovo, usa muitos remédios, então vou usar o menos imunossupressor – embrel. Vou ver as comorbidades do paciente, tempo de resposta.
- Resgate de eritrodermia é sempre ciclosporina. Biológico é por último pq é off label para eritrodermia. Em psoríase em placa consigo resposta mais rápida.

- Posso usar adalimumabe e infliximabe para tratar doença granulomatosa e etanercepte não posso. O adalimumabe e infliximabe são anticorpos monoclonais, ambos IgG. São inibidores do

TNF alfa. É produzido por célula dendrítica, linfócitos, macrófagos. Quando as células que produzem vão exteriorizar o TNF ele vai ser expresso em uma forma transmembrânica. Existe uma enzima que vai clivar o TNF transmembrana em solúvel.

- Se esses ACS se ligarem na célula, vai ficar IgG exposto na célula e com isso a NK vai matar essas células. O sistema inato não admite IgG na superfície da célula e o NK mata. Há citólise e apoptose das células produtoras de TNF alfa (via ativação do complemento e ADCC). A grande afinidade leva a morte da célula. São potentes em dissolver granulomas – bom para tratar doença granulomatosa (Infliximabe, Adalimumabe). Eles atuam no **TNF alfa solúvel e transmembrânico**.
- Etanercepte – proteína de fusão – tem uma parte muito pequena de IgG. Tem uma ligação menos ávida pelo TNF. A ligação dele é reversível, ele se liga e desliga ao TNF alfa e age fundamentalmente no **TNF solúvel**. Ele desfaz granuloma e ativa ADCC, mas em menor quantidade. Temos menos caso de tuberculose com embrel pq ele é menos imunossupressor, mas não é bom para tratar doença granulomatosa. Se eu preciso que dissolva granuloma vou usar infliximabe ou adalimumabe.
- Etanercepte pode romper granuloma, mas é menos eficaz, não sendo indicado para tratamento de doenças granulomatosas.
- Há formação de imunocomplexos que são eliminados do organismo pelos macrófagos. O **sistema mononuclear fagocitário** que elimina esses imunocomplexos. As células dendríticas vão tirando isso do sangue. Não é metabolizado no fígado e nem excretado pelo rim.
- Embrel como não é AC é lisado por proteínas líticas. Sistema mononuclear fagocitário que excreta esse imunocomplexo.

- **Infliximabe e adalimumabe** – tem resposta clínica mais rápida na psoríase em placas, uso intermitente não é preconizado pq a eficácia tende a ser menor – deve ficar por tempo prolongado. Indicado no tto de doenças granulomatosas.
- **Embrel** – resposta clínica mais lenta na psoríase em placas, uso intermitente pode ser empregado sem grande comprometimento da eficácia. Menor imunossupressão em relação a ACS monoclonais. Pode ser usado em ccas 0,8mg/kg-sem, Máximo 50mg-sem.
- **Todos são indicados no tto da psoríase em placas e artrite psoríase.**
- Os 3 tem a mesma resposta para artrite psoríase, mas diferente na psoríase em placas (infliximabe é melhor pq é IV e depende do peso, depois adalimumabe e depois etanercepte).
- **Infliximabe – Remicade, Adalimumabe – Humira, Etanercepte – Embrel.**
- Infliximabe – mesma dose na psoríase e artrite psoríase.
- Adalimumabe e Etanercepte tem doses diferentes para artrite psoríase. Não fazemos a dose de ataque. Como é liberado para artrite psoríase, não vou conseguir pela farmácia de alto custo fazer as doses de ataque, mesmo que o paciente tiver lesões cutâneas.
- O tempo a ser usado é a critério médico. Não tem tempo Máximo.

- Infecção grave que leva a morte por biológico não é comum, é igual a da população geral.

- Paciente com psoríase tem peptídeos antimicrobianos como se fosse antibióticos naturais que o protegem, por isso eles quase não tem infecção secundária como nos atópicos que tem bastante infecção secundária. Não é para ter medo de usar.

→ USTEQUINUMABE

→ *Stelara*.

- Umabe – AC monoclonal humano. IgG1 anti p-40.
- Th1 – precisa da IL 12 para que o Th virgem vire Th1 para produzir interferon, TNF α . Para o Th virgem virar Th 17 precisa de IL23.
- AC monoclonal anti-p40 que faz parte da estrutura da IL 23 e 12. Queriam desenvolver um AC anti interleucina 12, e ganharam nessa criação a inibição da interleucina 23.
- IgG humana. O Infliximabe e Adalimumabe se ligam ao TNF alfa transmembranico e solúvel e não soltam. Fica preso na superfície da célula alvo. O ustekinumabe não induz lise pelo complemento e nem ADCC da célula alvo pq não fica preso na superfície da célula alvo, só liga a proteínas solúveis. Ele não enxerga a interleucina 12 e 23 se já estiverem presas em seus receptores. Não leva a lise e apoptose pq não fica preso na superfície da célula.
- Inibe só a citocina solúvel, não leva morte de célula alvo – parece interessante do ponto de vista de segurança. Os trabalhos tem mostrado isso.
- Tem caso de doença oportunista causada por infliximabe, adalimumabe e etanercepte, mas não com ustekinumabe. Parece ser uma droga mais segura.
- Só inibe citocinas solúveis, atua na IL 12 e 23, IgG, não leva a lise das células alvo por apoptose ou ADCC.
- Anticorpo monoclonal anti p40 – inibidor da IL 12 e 23. Diminui a diferenciação dos linfócitos virgens em Th1 e Th17 e diminui a produção de citocinas pelos Th1 e Th17. Inibe a IL12 e 23 pq elas compartilham o p-40 que é o alvo.
- Ele não é utilizado para psoríase articular – é usado apenas para psoríase em placas. Esta em processo de ser liberado.
- Dose é peso dependente – não exatamente kg-dose. Se o paciente pesar até 100kg ele vai receber 45mg na semana 0, depois da semana 4 e depois a cada 12 semanas.
- A ampola tem 45mg.
- Paciente com mais de 100kg vai receber 2 ampolas – 90mg na semana 0,4 e a cada 12 semanas.
- Ustekinumabe e Infliximabe como são IV tem que ser administrados no hospital e não podem ser administrados em casa.
- Estudos foram feitos apenas em adultos – não pode ser utilizado em criança.
- Resposta terapêutica já evidente a partir da 2ª semana.
- Em 12 semanas de uso tenho 70% dos pacientes com PASI 75 (parecido com adalimumabe). Ele tem uma resposta rápida e tem um pico de ação com 24 semanas. Tem resposta rápida a curto prazo e tende a melhorar mais ainda com o passar do tempo e isso se mantém. Depois de 3 a 5 anos de uso, os pacientes estão mantendo o PASI 75. Resposta sustentada.

- Perfil de segurança muito bom. A meia vida é de 21 dias pq é AC monoclonal humano. Igual o Humira. Se precisar fazer cirurgia – fazer antes de dar a dose dos próximos 3 meses. É muito pratica.
- Droga muito interessante. Não corre risco de anafilaxia – é obrigatório a ir no hospital mais por um caso de segurança para ver se o paciente esta tomando o remédio.

→ EFEITOS ADVERSOS

- **Reações infusionais** – pode causar prurido, urticaria, febre, hipertensão, hipotensão, anafilaxia, dispneia, dor torácica. Infusão mínima em 2 horas. Observação durante 1 hora após a infusão. As reações infusionais geralmente são por velocidade alta de infusão – basta diminuir essa velocidade e formação de anticorpos (reação tipo I de Coombs). Se o paciente ficou muito tempo sem tomar – mais de 16 semanas, a chance de ter reação infusional no retratamento é maior.
- **Reações no local da injeção subcutânea** – adalimumabe e etanercepte. Não são comuns com o ustequinumabe. São as reações mais frequentes. Eritema, passa corticoide.
- **ICC** – os anti-TNF podem desencadear ou piorar a ICC – não usar se for ICC grau III ou IV. Ustequinumabe não tem contraindicação para paciente cardiopata. Inicialmente foram usados em paciente de ICC, mas os pacientes pioraram. É proscrito nesses pacientes com ICC grau III e IV.
- **Citopenias** – anti-TNF – anemia, trombocitopenia, leucopenia – não relatadas com ustequinumabe.
- **Dislipidemias** – descritas com anti-TNF.
- **Aumento de transaminases** – anti-TNF (suspender se aumentarem 4 ou 5 vezes o limite superior). Por mecanismos imunológicos e não pela droga ser metabolizada no fígado – pq não é! Se chegar a 100 não vou suspender – suspendo acima de 150. Não descritas com ustequinumabe. Casos de morte por hepatite fulminante com anti-TNF tem, mas é muito raro sendo a maior hepatotoxicidade pela teoria é com infliximabe.
- **Lúpus eritematoso** – os anti-TNF podem desencadear lúpus e o FAN pode positivar – devido a lise do complemento, ADCC. Se o paciente positivou FAN, anti-SM (especifico de lúpus), com sintomas – vamos suspender a droga. Se apenas positivar o FAN não é motivo para suspender.
- **Pode piorar a psoríase** por mecanismos imunológicos. A maioria é pustulosa e palmo-plantar, mas pode ser vulgar tbm. Tirando o anti-TNF o lúpus involui.
- **Doenças desmielinizantes** – esclerose múltipla e outras doenças. Então faz parte da anamnese perguntar se o paciente tem essa doença. Se paciente tiver primo, irmão ou paciente de primeiro grau com esclerose múltipla não deve usar anti-TNF.
- **Neoplasias (linfomas e Ca de pele)** – é imunossupressor, então pode dar neoplasia. Há relatos de Ca de pele não melanoma (foi o biológico, ciclosporina ou fototerapia). Parece que não tem associação direta. Tem o linfoma hepatoesplenico em jovens que tem Crohn e que tomam infliximabe ou adalimumabe associado a azatioprina. Psoríase tem mais relação com linfoma de Hodgkin e de células T.

- **Pode causar aumento de peso** com uso de anti-TNF. Que podem piorar a sd metabólica – é importante monitorar colesterol, triglicerídeos, sistema cardiovascular.
- **Infecções oportunistas** relatadas com anti-TNF.
- **Tuberculose. Hepatites, HIV.**

- Ustequinumabe tem perfil de segurança maior do que os anti-TNF.
- Vacina de vírus vivo – esperar 4 a 5 meias vidas da droga para procedimentos cirúrgicos Tb. Reintroduzir 3 a 4 semanas após a vacinação ou cirurgia. Esse período é o tempo que o organismo demora para responder à vacina.
- Cirurgias eletivas – suspender 2 a 4 meias-vidas antes.
- Há relatos de tuberculose com os anti-TNF. Com ustequinumabe há 1 caso quando o screening não foi mto bem feito. Sempre para biológicos fazer screening para tuberculose.
- Biológicos servem para psoríase em placas. Não serve para outras formas.
- A historia clinica (anamnese e exame físico) é o mais importante screening – ver se o paciente tem queixa, tosse, sintomas da doença em atividade – se já teve tuberculose previa – isso implica na necessidade da quimioprofilaxia.
- RX de tórax e PPD devem ser feitos.

- **AVALIAÇÃO PRE-BIOLÓGICO**
- Hemograma completo, fc hepática, fc renal, sorologias, hepatites B e C, HIV, RX de tórax e PPD, beta HCG, PASI, DLQI, verificar vacinação, anamnese – neoplasias, desejo de engravidar (categoria B).
- Biológico é metabolizado pelo sistema monocítico fagocitário. A droga não atua diretamente no fígado ou rim. Há alterações hepáticas e renais por ação do sistema imune.
- Portadores do vírus B esta contra-indicado uso de anti-TNF e ustequinumabe.
- Portadores do vírus C pode ser utilizado se o infecto e hepato liberarem.
- Não é preconizado uso de biológicos em gestantes. Se o paciente precisar vacina de vírus vivo, deve fazer antes de iniciar o biológico e esperar 3-4 semanas para iniciar o biológico.
- Paciente com neoplasias precisam ter pelo menos 5 anos de seguimento e serem liberados pelo oncologista. Neoplasia em vigência não pode usar.
- Estão relacionados a doenças desmielinizantes e desencadeamento ou piora da ICC – sendo contraindicado em ICC graus III e IV.
- Sd metabólica associada a psoríase – então vamos pedir perfil lipídico, glicemia de jejum, PCR, VHS, FR, FAN, acido úrico, RX das articulações sintomáticas, Peso, PA.

- **SCREENING PARA TB**
- Paciente sem queixas, sem sintomas, sem antecedentes – RX de tórax normal e PPD negativo – pode usar biológico.
- PPD positivo e RX normal, sem queixas – podemos começar desde que façamos quimioprofilaxia com isoniazida por 6 meses. Usar pelo menos 1 mês para iniciar o biológico.
- Paciente sintomático – já vai direto para especialista.

- Paciente com PPD positivo, assintomático e com imagem suspeita – temos que mandar pro especialista.
- Vamos atuar sem grandes problemas no paciente assintomático, PPD negativo e RX de tórax normal.
- Assintomático e PPD positivo e RX tórax normal – quimioprofilaxia. PPD negativo e RX tórax alterado – quimioprofilaxia.
- Antecedente de tuberculose – sempre fazer profilaxia independente do PPD.
- Isoniazida por 6 meses – 300mg-dia. Crianças 10mg/kg-dia.
- **QUIMIOPROFILAXIA:**
 - PPD maior de 5mm, independente do RX de tórax – normal ou com sequelas.
 - PPD menor de 5mm, porem com passado de tuberculose ou RX de tórax com sinais de sequela.
- Por serem eficazes, não terem toxicidade cumulativa em órgãos-alvo (ciclosporina e MTX tem), produzem maior aderência ao tratamento, paciente fica mais animado, são considerados eficazes e seguros desde que conheçamos os efeitos adversos eventuais e como qquer outra medicação imunomodulara – induzem maior risco de infecções e neoplasias. Não tem muita chance a mais do que a população normal.
- Saber que os anti-TNF podem induzir psoríase. A forma pustulosa e palmo-plantar são as mais induzidas, mas a em placas tbm pode ser induzida. Pode tbm mudar o perfil da psoríase cutânea. Ex – paciente tem psoríase em placas e com o biológico ele começa a ter psoríase pustulosa – é raro, mas pode ocorrer.
- Pode desencadear alopecia areata, vitiligo – doenças auto-imunes.
- A reação mais comum é reação no local da aplicação. Ustequinumabe não costuma dar reação local. Etanercept e adalimumabe – efeitos mais comuns – no local da aplicação – na pratica não é muito visto.
- Paciente começa a usar embrel e volta com uma placa eritematosa na barriga no local da aplicação – vamos usar corticoide e não vamos fazer nada – depois o organismo se adapta – parece ter relação com conservante. Adalimumabe e Etanercept – são os mais que causam reação local. Vamos tratar sintomático e manter.
- Infliximabe pode dar rash durante ou após a aplicação.
- Psoríase em placas que evolui para Von Zumbusch com biológico – vamos suspender e dar ciclosporina.
- Qquer imunossupressor favorece infecção. Em mulheres temos que saber a ultima vez que foi ao gineco – se tiver HPV pode piorar o quadro.
- Avaliação bucal em alguns trabalhos – paciente com dente estrupiado e começa a usar imunossupressor, faz abscesso dentário, peridontites bacterianas. Perguntar se tem doença crônica, ultima ida ao dentista. Esse screening deve ser feito para qualquer imunossupressor e não apenas para biológicos.
- São práticos e seguros.
- Não é relatada interação medicamentosa pq a metabolização não é hepática ou renal.

- Infecção ativa grave que precise de antibiótico – vamos suspender o biológico. Se for uma gripe, bem e sem febre – pode administrar. A não administração é infecção considerada grave. Se o paciente toma na casa dele – falamos para quem infecção não tomar.
- Ex – tomou adalimumabe e foi atropelado na outra semana. Vamos atuar no paciente como se não estivesse tomando biológico – não compete pelas mesmas vias metabólicas no fígado, via renal.
- Teoricamente nenhum deles mexe com a função renal, mas em bula – paciente com IRC – vamos usar **etanercepte**. Teoricamente todos podem.

→ FOTOTERAPIA

- Na falência de tratamentos tópicos ou pacientes com psoríase extensa que fica impraticável o uso de tópicos, vamos fazer a fototerapia na medida do possível. A não ser que já teve neoplasia, pele actínica, trabalha e não pode sair do serviço 2x por semana (contra-indicação social). 20 secoes são suficientes para induzir uma resposta clinica – temos que esperar pelo menos 20 secoes para saber se fez efeito.
- UVB NB é a mais utilizada e mais segura em termos de indução de neoplasia. É modalidade mais recente e não temos dose total de exposição que aumenta o risco de neoplasia. Pela SBD tanto UVB NB quanto PUVA se chegou a 250 secoes, o paciente precisa ficar sob vigilância pelo risco de neoplasia.
- UVB NB é mais seguro e pode ser usado tanto em ccas como em gestantes.
- UVB NB 311 a 312 nm.
- O UVB vai agir no DNA, há formação de dímeros de pirimidina que impedem a síntese do DNA. Há bloqueio da síntese de DNA – ação antiproliferativa da luz na célula. A ação antiproliferativa é por ação de formação de dímeros de pirimidina e outras reações induzindo apoptose nos queratinocitos e linfócitos.
- Além da ação antiproliferativa na célula por indução dos fotoprodutos, temos uma serie de mecanismos antiinflamatórios e imunossupressores induzidos nas células.
- Há aumento de Il-10 que é antiinflamatória e inibe os Th1, inibe ação de TNF e Il-1. Nas lesões de psoríase a UVB NB leva ao aumento de Il-4, que leva a diminuição de Il-8 e de Il-12.
- UVB NB pode ser usado com mais segurança. É primeira escolha para psoríase em gotas e placas finas em pacientes com pele clara. Resultados muito semelhantes da PUVA com UVB NB. Não mostra maior risco de neoplasias cutâneas associada a exposição ate 250 secoes.
- UVB penetra menos que UVA por isso é melhor para lesões mais finas. 2 a 3x por semana.
- UVB NB respostas a partir da 6ª seção, mas o consenso pede 20 secoes antes de mudar a modalidade terapêutica.
- PUVA

- Vamos usar um psoralenico que são compostos furocumarinicos encontrados em plantas – eles ficam na cadeia do DNA e atraem a radiação para a célula induzindo os mesmos mecanismos do UVB em uma potencia maior.
- 320 a 340 nm.
- PSORALENICOS
 - Categoria C – não podem ser usados em gestantes e durante amamentação. Ciclosporina tbm é categoria C mas é considerada segura se necessária.
 - Metabolização hepática com concentração máxima entre 1 a 3 horas e tem excreção renal. Assim como MTX tbm tem excreção renal. Pacientes renais tem que ter dose corrigida ou nem usar.
 - Mais usados – 8-MOP (metoxalen) e 4,5,8 TTMP (trisoralen) – tópico e sistêmico. O 5-MOP é só sistêmico. Usamos mais o 8-MOP sistêmico (0,4 a 0,6mg/kg uma hora e meia antes da exposição) ou tópico (trisoralen) – meia hora antes.
- Psoralenico fica entre os pares de bases pirimidínicas do DNA e vai impedir a replicação. Induz apoptose de queratinocitos, linfócitos e CDD. Ação antiproliferativa.
- UVA tem maior penetração na pele – o alvo não são apenas queratinocitos, mas tbm linfócitos. Mastocitoses – células mais profundas, vamos usar PUVA. Ação melhor do processo inflamatório como um todo pq há penetração maior. O paciente que ingeriu precisa de proteção ocular ate 24 horas após seção, proteger face e genitais. Não é indicado tratamento para lesões em face e genitais. Atentar ao uso de eventuais medicamentos que favorecem reações fototóxicas – tetraciclina, griseofulvina, furosemida, amiodarona, piroxicam ou fotoalérgicas – prometazina, HCTZ, clopromazina.
- UVA tem mais ação do que UVB nas reações fototóxicas e fotoalérgicas.
- Após 250 sessoes = acompanhar o paciente que pode ter Ca de pele não melanoma anos depois. É mandatório o seguimento. Há suposta associação do PUVA com melanoma.
- **PUVA bath ou imersão** = paciente entra em uma banheira com psoralenico que fica grudado na pele e não precisa dar VO. Minimiza efeitos oculares e GI, útil quando o doente usa outras medicações de metabolismo hepático.
- O efeito mais comum é náuseas e efeitos gastrointestinais assim como MTX = ambos tem metabolização hepática e excreção renal.
- Há uma imunoregulação e imunossupressão local e não sistêmica.

→ FOTOTERAPIA E MEDICAMENTOS SISTEMICOS

- O principal objetivo é reduzir a dose da medicação sistêmica e os efeitos da fototerapia. Os mais usados são os retinoides. (ReUVB e RePUVA). MTX, ciclosporina tbm podem ser usados.
- A associação consagrada em trabalhos é de UVB e PUVA com retinoide, eventualmente usamos MTX e ciclosporina, mas em ultimo caso.
- A ciclosporina e PUVA ambas tem potencial neoplásico então não é bem indicado.
- O ideal é dar a medicação VO primeiro, esperar 15 dias e começar a fototerapia.
- Etanercept (Embrel) e UVB tem estudos com boa associação, mas ainda não é classicamente feito. É feito para acelerar a resposta do paciente e depois suspendemos o UVB.

→ EXCIMER LASER

- Luz de 308nm – usado para placas localizadas. Bem parecido com UVB. O problema é o custo, tem uma ponteira pequena e é reservado para casos localizados.
- Radiação próximo do UVB NB tem que ser para placa fina, para que a radiação penetre.

→ METOTREXATE

- É ácido 4-amino N metil pteroil glutâmico = é muito semelhante ao ácido fólico, com isso ele consegue inibir de forma competitiva e irreversível a diidrofolato redutase – que converte o ácido fólico em tetra-hidrofolato. O THF é cofator necessário para transferir átomos de carbono para a síntese de bases (purina e timidina) do DNA e RNA – com isso ele inibe a formação de DNA e RNA.
- Acreditava-se que como ele impede a proliferação do RNA e DNA – tem ação antiproliferativa – atuando no queratinócito e melhora a psoríase. A afinidade do linfócito pelo MTX é 1000x maior do que o queratinócito, então parece que a ação imunossupressora pelo efeito antiproliferativa sobre o linfócito é maior do que sobre o queratinócito.
- Além disso ele age inibindo outras enzimas dependentes do ácido fólico – AICAR. Com isso ele aumenta dentro da célula a adenosina, diminui moléculas de adesão e quimiotaxia de neutrófilos.
- Ele inibe de forma irreversível a enzima diidrofolato redutase.
- Indicações = psoríase em placas, eritrodermica, pustulosa e artropática. Não age em atrofia do esqueleto axial. Não serve para sacro-ileite.
- Tem metabolização hepática e excreção renal. Não deve ser ingerido com leite. Não é mutagênico, mas é abortivo e teratogênico. É categoria X e é proscrito para mulheres que querem engravidar – altera a espermatogênese então tbm não pode para homens. O homem deve esperar 3 meses após suspender a medicação para poder engravidar.
- Contraindicações do MTX:
 - Absolutas – gravidez, lactação, cirrose hepática, infecção hepática ativa, insuficiência hepática e renal.
 - Relativas – alterações hematológicas, imunodeficiências, alcoolismo, fármacos hepatotóxicos concomitantes, diabetes melitus, obesidade e pacientes idosos acima de 65 anos, homens e mulheres com previsão de concepção. Esteatose hepática (é mais comum no paciente com psoríase).
- Há maior frequência de esteatose hepática não alcoólica no psoriático e com isso aumenta a hepatotoxicidade pelo mtx = temos que ter mais cautela.
- Paciente que não tem nenhum risco para ter maior toxicidade hepática, é questionável a necessidade de bx. A toxicidade é o efeito mais temido ao longo prazo de uso. Pacientes sem fatores de risco e mantem as enzimas hepáticas normais com uso de MTX, só tem indicação de biópsia após 3,5 a 4g de dose acumulada.
- Fibrose hepática não é comum quando se usa doses semanais inferiores a 20mg. Portanto não devemos nos estressar. Já se o paciente é obeso, cheio de comorbidades – DM, dislipidemia,

alcoólico, etc – já devemos tomar mais cuidado, mas devemos pedir auxílio ao gastro pra ver se tem necessidade de bx.

- Cuidado com a interação medicamentosa. Dipyridamol, salicilatos, AINE, sulfonamidas, sulfas (aumentam nível plasmático do MTX e aumentam a toxicidade hematológica). Então paciente que usa MTX não podemos associar dapsona. Essas drogas aumentam o nível plasmático do MTX.
- Aumentam a toxicidade hematológica – trimetopim, dapsona, sulfonamidas.
- Não há evidencia que indique necessidade de screening para tuberculose antes do inicio do MTX. Não parece aumentar risco de neoplasias nem infecções oportunistas.
- Apesar do efeito imunossupressor é muito segura.
- Efeito colateral mais temido a curto prazo = pancitopenia, morte por falência da medula óssea ou por alguma linhagem celular da medula. Não se preconiza fazer a dose teste.
- Suspender se leuco menor de 3500-mm³ e plaquetas menor de 100.000.
- O efeito colateral mais comum do MTX é intolerância GI, náuseas – igual psoralenico.
- É mandatório uso de ácido fólico junto com MTX – 1 a 5mg-dia exceto nos dias de tomada do MTX. **É importante para diminuir a toxicidade da MO e de intolerância gástrica.**
- Fibrose pulmonar aguda é rara, mas os trabalhos mostram que pode induzir fibrose pulmonar a longo prazo. Logo é mandatório a realização de RX de tórax antes de iniciar MTX – se paciente começar com tosse seca e insuficiência respiratória – suspensão imediata.
- Quando suspender → infecções, citopenias, aumento de creatinina, aumento de transaminases (3x o valor normal), tosse seca, dispneia.
- Solicitar exames no dia de tomar novamente para não interferir.
- Até 15mg-sem a absorção oral é equivalente a SC e IM. Dose máxima semanal de 25mg. Se formos usar acima de 15mg – substituir por SC ou IM. As ampolas tem 50mg-2ml.
- Crianças 0,2 a 0,4mg-sem.
- Pode ser associado a tópicos, fototerapia, biológicos (pode ajudar a diminuir a chance de produzir ACS contra as drogas), acitretina (por curto tempo pelo maior risco de hepatotoxicidade – serve para reduzir a dose das duas drogas e depois suspender uma das duas).
- Paciente não pode engravidar durante e até 3 meses da suspensão. Altera a espermatogênese.
- Quando começa o MTX pela primeira vez, uma semana depois é importante fazer exames devido a medula óssea. A monitorização inicial da droga é em função da citopenia de linhagem hematológica. Pelo consenso brasileiro faz-se exames mensais, mas na pratica não precisa.
- Em geral UVB induz câncer e UVA fotoenvelhecimento. Mas a UVB NB nessa faixa não é indutora de câncer. Se tiver intolerância gástrica ao MTX – passar para a via parenteral antes de passar para outra modalidade terapêutica.

→ CICLOSPORINA A

- Tbm indicada para dermatite atópica, tem origem em um fungo. Tacrolimus e pimecrolimus são primos. A ciclosporina tópica não é usada pq a molécula é grande. O linfócito T reconhece um ag acoplado ao MHC nas células apresentadoras de antígenos, ocorre uma cascata bioquímica, há

influxo de cálcio que se acopla a calcineurina, que por sua vez se acopla a imunofilina e esse complexo – cálcio, calcineurina e imunofilina – vai desfosforilar do fator de ativação nuclear linfocitário e com isso ele entra no núcleo e manda sinal para a célula do que tem que fazer. Então o linfócito T nesse processo de ativação.

- A ciclosporina entra na célula e se acopla a uma imunofilina chamada ciclofilina e impede que esse complexo funcione adequadamente (esse complexo fazia a desfosforilação do fator de ativação nuclear linfocitário), e com isso não há desfosforilação e não ocorre ativação da célula e o linfócito fica meio bobo. Ela inibe a ativação do linfócito por esse mecanismo. Esse é o mecanismo de ação da **ciclosporina, tacrolimus e pimecrolimus**.
- Esses imunomoduladores são inibidores da calcineurina – enzima que se liga ao cálcio e depois imunofilina. Mas na verdade a ação é no complexo.
- Ação primordial é inibir linfócitos. Sabemos hoje que também inibe a liberação de mediadores de mastócitos, inibe as células apresentadoras de Ags, diminui a expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais, diminuindo a migração de neutrófilos e linfócitos para a pele.
- Não tem ação exclusiva no linfócito, mas principal.
- A indicação é nas variadas formas, inclusive artropática, tem uma ação bem rápida. É colocada como droga de resgate – usamos por 3 a 4 meses até decidirmos o que vamos fazer. No Brasil é preconizado por um tempo curto em função da toxicidade cumulativa em órgão alvo – principalmente no **rim**. Os pacientes podem desenvolver **nefrotoxicidade**. Os efeitos renais são dose dependentes e mais comuns no uso com doses acima de 5mg/kg-dia.
- Precisamos fazer vigilância da função renal desse doente com controle seriado da creatinina basal. No início toda semana, e depois 1x ao mês. A **hipertensão** é outro efeito adverso relativamente comum (27% dos pacientes). Se já for hipertenso pode usar se for controlado. Se piorar a hipertensão – preconiza BCC (anlodipino, nifedipino).
- Podemos ter **hiperpotassemia, hipomagnesemia e aumento do ácido úrico**. É mandatório a observação disso. Faz parte do screening verificar o ácido úrico. Assim como a acitretina pode induzir **dislipidemia** – indicado usar rosuvastatina, .
- Aferir a PA 2x por semana. Não induz mielossupressão importante nas doses usadas em dermatologia (3 a 5 mg/kg-dia). A metabolização é hepática – citocromo P450 – e tem muitas interações medicamentosas.
- NÃO é totalmente contraindicada na gestação – categoria C – não é teratogênica, pode estar associada a trabalho de parto prematuro e baixo peso.
- Pode ser usado para portadores de hepatite C – assim como os anti-TNF. O ideal é usar tópicos e UVB NB, 2ª linha anti TNF e 3ª linha ciclosporina. Há estudos mostrando até diminuição da replicação viral com ciclosporina.
- Há risco de malignidade – câncer de pele não melanoma e doenças linfoproliferativas (fototerapia PUVA – especialmente altas doses – 1000J/cm² – aumenta risco de CEC com uso prolongado. Indivíduos submetidos a doses altas de PUVA e depois usando ciclosporina tem maior risco de desenvolver CEC.

- Possíveis associações – tudo pode. Metotrexate, acitretina (é a melhor associação porque diminui a carcinogênese – associação interessante – mas lembrar que ambas são indutoras de dislipidemia), biológicos (cuidado com imunossupressão).
- A melhor associação é fototerapia com acitretina. E se usar ciclosporina o melhor é não usar nada junto, mas a maior vantagem é com acitretina.

→ ACITRETINA

- Muito usada no Brasil. Fora do Brasil é mais usada na psoríase pustulosa. Os melhores resultados são para psoríase pustulosa e eritrodermica. É mais rápida a ação no eritrodermico do que na psoríase em placa (geralmente 3 meses de demora para começar a ação)
- A vantagem é que não é imunossupressor.
- Retinoide de 2ª geração. A acitretina é convertida em etretinato no organismo. Entram na célula vão para o núcleo da célula e vão atuar em diversos tipos de receptores nucleares.
- Mecanismo de ação – se ligam a receptores nucleares e vão estimular a normalização da proliferação celular atuando sobre os queratinócitos. Ação primordial é nas proteínas que regulam a diferenciação e proliferação celular. Reduzem a proliferação de queratinócitos e estimulam a sua diferenciação.
- Inibem a migração de neutrófilos para a epiderme, a produção de leucotrienos pelos queratinócitos e diminui o número de linfócitos na derme.
- Também tem ação anti-influxo de células inflamatórias para diminuir a inflamação.
- Pode ser convertida a etretinato (principalmente se a pessoa toma álcool – muitas vezes a pessoa toma álcool sem saber em alguns alimentos).
- Contracepção é obrigatória por período de 3 anos após a alta em mulheres férteis. É droga proscrita para mulheres em idade fértil.
- Ciclosporina age no citoplasma e acitretina age no núcleo.
- Não se deve começar com dose alta pq pode ter uma piora inicial, a dose máxima deve ser de 0,5mg/kg-dia, aumentando conforme resposta terapêutica e efeitos adversos.
- Pacientes não devem doar sangue durante o tratamento e após um ano da suspensão. Imagina se uma grávida recebe esse sangue.
- É categoria X. não há relato de malformação em filhos de homens que usaram a medicação.
- Efeitos adversos:
 - Mucocutâneos – são os principais.
 - Hepatotóxico – pode ser mas não é importante, assim como a ciclosporina, mas tem que ser monitorizado o fígado.
 - Dislipidemia.
 - Pode ter alteração nos níveis de plaquetas (trombocitopenia) e hipercalcemia.
 - Calcificação de tendões e ligamentos.
 - Monitorização de ossos em crianças – a vitamina A interfere no crescimento de crianças apenas se usado por longo tempo em doses altas. Roacutan não interfere no crescimento das crianças. Para uso a curto prazo não tem problema, mas pode ter

alteração por fechamento prematuro das epífises ósseas por uso prolongado – mas não a curto prazo.

- Descalcificação ou hipercalcificação.

- ➔ Associações terapêuticas – pode usar o que quiser, mas o que é bom é fototerapia – RePUVA e ReUVB. Há aceleração da remissão das lesões em comparação com acitretina isolada e redução da dose de fototerapia e da acitretina. Sempre iniciar a medicação sistêmica 15 dias antes e depois começar com dose menor de fototerapia (não a dose que usaria se não tivesse usando acitretina).
- ➔ Não tomar álcool pq aumenta a conversão pro etretinato e aumenta a hepatotoxicidade. Aumenta o risco de hepatotoxicidade e aumenta a conversão pro etretinato. Não pode tomar **tetraciclina, minociclina e doxaciiclina** pelo risco de hipertensão intracraniana.
- ➔ Usar anovulatórios a base de progesterona – a acitretina diminui a eficácia desses anticoncepcionais. Mas é proscrito para mulheres em idade fértil.

➔ QUESTOES

- ➔ Acitretina começar com 0,2 a 0,3mg/kg-dia, pode usar por tempo indeterminado e tem que usar por pelo menos 12 semanas para ver se há efeito. Vamos aumentando a dose ate ver o que ele tolera do ponto de vista mucocutaneo – o que limita a dose é a queilite, xerose. Nunca começar com 0,5 a 0,6mg/kg-dia. Não tem limite de dose, não é imunossupressora. O limite depende dos efeitos tolerados pelo paciente com a dose máxima.
- ➔ Metotrexate se não tiver nenhuma resposta em 6 semanas podemos suspender.
- ➔ Ciclosporina entra como droga de resgate pq é a que responde mais rápida. Se paciente tiver poucas comorbidades podemos começar com 5mg/kg pq a chance de responder mais rápido é maior. Maximo 2 anos de uso continuo. Geralmente começa com 3mg/kg. Vamos dar o resgate com **12 a 16 semanas** e vamos tirando. Ela não é indutora de rebote pelo livro. Vamos reduzindo a dose e vamos já introduzindo a droga de manutenção ou fototerapia.
- ➔ Acitretina é o mais usado por não ser imunossupressor, mas é o menos eficaz tanto a curto quanto a longo prazo. É difícil zerar o paciente com ela.
- ➔ Ciclosporina não é droga classicamente usada para artrite axial assim como metotrexate. Artrite axial – AINE e se não resolveu anti-TNF.
- ➔ Paciente com dactilite – dar AINE e já ir atrás de anti-TNF.
- ➔ Ictiose vulgar = normalmente responde com tópico. Na ictiose lamelar podemos usar acitretina, mas na vulgar geralmente não precisa. Na hiperqueratose epidermolítica tbm é usada acitretina.
- ➔ Acitretina – neotigason – altera a barreira cutânea e pode facilitar a infecção por stafilo aureus.
- ➔ Nenhuma dessas medicações tem efeito rebote, porem na pratica a ciclosporina deve ser reduzida gradualmente e coloque um 2º remédio antes de retirar a ciclosporina. A fototerapia tbm deve ser reduzida progressivamente. Rebote não tem clinicamente descrito para nenhuma dessas terapias.

- 1) Na psoríase esta presente o fenômeno de Koebner, Renbok (koebner ao contrario), Halo de Woronoff – halo hipocromico em volta das placas, palidez ao redor da placa de psoríase.
- 2) Na maioria das vezes, 65% dos pacientes tem artrite psoríase após anos de lesões na pele. A artrite psoríase – maioria é soronegativa, mas pode ter FR positivo. Não há correlação entre a gravidade de quadro cutâneo e articular. 80% dos pacientes com artrite psoríase tem lesão ungueal.
- 3) Efeitos colaterais mais comuns do MTX e acitretina – intolerância gástrica e da acitretina – mucocutâneos – queilite. O mais temível a curto prazo do MTX é mielossupressão e a longo prazo fibrose hepática.
- 4) PASI – índice de gravidade da psoríase que avalia área corpórea, eritema, descamação e infiltração. BSA (body superfície área) – somente avalia a superfície corpórea – a palma da mão do paciente equivale a 1% da superfície corpórea dele. PGA (psoriasis global assessment) – somente avalia as características das lesões clinicamente sem avaliar a superfície acometida. Logo, os que avaliam a superfície são BSA e PASI. Psoríase grave – PASI, DLQI, BSA – maior de 10. Esses índices são usados apenas para psoríase em placas. A pontuação do PASI varia de 0 a 72.
- 5) Efeitos colaterais da ciclosporina = dislipidemia, hipertensão, hiperpotassemia, hipomagnesemia (pode ter sintomas neurológicos), aumento de ácido úrico, nefrotoxicidade, cefaleia (pode ter piora da enxaqueca), erupção acneiforme, mal estar, fadiga, astenia, hiperplasia gengival – muito associada a maus hábitos de higiene dentária, hipertricose.
- 6) Paciente precisando de anti-TNF, insulino dependente, antecedente de tuberculose, assintomática, PPD negativo, RX de tórax normal. Paciente com antecedente de tuberculose adequadamente tratada, independente do PPD e mesmo assintomático é necessário a quimioprofilaxia. Não tem idade limite para uso de biológico. A partir do 2º mês já dá pra começar com o imunobiológico.
- 7) São inibidores do TNF alfa – infliximabe (AC monoclonal quimérico), adalimumabe (AC monoclonal humano), etanercepte (proteína de fusão). Ustekinumabe – AC monoclonal humano inibidor das IL12,23.
- 8) Etanercepte é proteína de fusão totalmente humana, não é humanizada. É formada por um pedaço de IgG presa a dois receptores de TNF. Infliximabe é quimérico e administrado por via IV. Adalimumabe é humano e administrado SC. O etanercepte é menos imunossupressor que o infliximabe. São contra-indicados em IC graus III e IV.
- 9) Infliximabe e adalimumabe são IgG contra TNF alfa. As células que mais produzem TNF alfa – macrófagos e linfócitos. Coincidentemente, as células que organizam o granuloma. Então, os maiores produtores de TNF alfa são macrófagos e linfócitos. O TNF alfa fica expresso na MB plasmática dessas células e ele vai ser quebrado – o transmembranico em solúvel. O adalimumabe e infliximabe se grudam ao TNF de membrana e solúvel e não se soltam. Então tenho uma IgG presa na membrana de uma célula (pode ser macrófago, linfócito). Pro sistema imunológico, AC não pode ficar na superfície de célula – ele tem que neutralizar algo. A célula NK chega ali e induz a apoptose dessa célula e mata aquela célula. Isso quer dizer que ACS monoclonais além de inibirem de maneira muito eficaz o TNF solúvel, eles matam células produtoras de TNF e podem desfazer granulomas – eles tratam doenças granulomatosas como

doença de Crohn. Se o granuloma tinha uma micobacteriose, eu tenho o aparecimento de tuberculose.

- 10) Embrel liga e desliga da célula. Ele tem um pedaço de IgG, mas não induz muito a ADCC e lise da célula. Pode ocorrer dissolução de granuloma, mas a chance é menor. Por isso ele é menos imunossupressor, tem ligação mais fraca e reversível com TNF alfa e só se liga aos receptores solúveis.
- 11) Anti TNF não tem contra-indicação de idade (acima de 8 anos), podem ser usados na gestação, categoria B. podem ser usados em portadores do vírus C e não podem ser usados em portadores do vírus B. podem causar elevação das transaminases e eventualmente insuficiência hepática.