

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 23

COMPLICAÇÕES CUTÂNEAS ASSOCIADAS A TERAPIA IMUNOSSUPRESSORAS

IZABELLA PAULINO DE SEOUZA CANDIDO¹
MARIA LUIZA RUIZ CARRASCOSA¹
MANUELA PERRI MARIN¹
JOÃO PEDRO FABRINI DA SILVA¹

1. Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Campus Londrina

Palavras-chave: Imunossupressores; Complicações farmacológicas; Dermatologia

DOI

10.59290/978-65-6029-136-2.23

P
EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As terapias imunossupressoras desempenham um papel crucial no tratamento de uma vasta gama de doenças. À medida que novos agentes são desenvolvidos e as indicações terapêuticas evoluem, o cenário torna-se cada vez mais complexo. Essas terapias são frequentemente utilizadas para controlar a superativação patológica do sistema imunológico em condições reumatológicas ou autoimunes, bem como em regimes profiláticos para evitar a doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD). Além disso, elas são essenciais para melhorar a sobrevivência do enxerto e reduzir complicações em transplantes de órgãos sólidos (SOT) e de células-tronco hematopoéticas (TCTH) (HANDLEY & HAND, 2022).

No entanto, a imunossupressão induzida por essas terapias aumenta a susceptibilidade a infecções. O estado de imunossupressão, influenciado por fatores complexos do hospedeiro e terapias concomitantes, deve ser cuidadosamente monitorado, pois pode mascarar o risco real de infecções nos pacientes em tratamento (HANDLEY & HAND, 2022).

Com o aumento da lista de medicamentos disponíveis para tratar doenças inflamatórias intestinais (DII), é fundamental estar atento aos eventos adversos, incluindo aqueles que afetam a pele. Eventos dermatológicos adversos podem ser facilmente confundidos com manifestações extraintestinais da DII, o que exige uma vigilância rigorosa por parte dos profissionais de saúde (MORAN *et al.*, 2013).

No contexto do lúpus eritematoso sistêmico (LES), a infecção é uma das principais causas de hospitalizações e mortalidade. Estudos indicam que as infecções são responsáveis por uma alta porcentagem de morbidade nesses pacientes, superando inclusive outras complicações como aterosclerose e nefrite. A imunossupres-

são, tanto pelo tratamento quanto pelas alterações imunológicas inerentes ao LES, predis põe esses pacientes a infecções oportunistas. Além disso, a hipótese de que patógenos possam induzir autoimunidade através de mimetismo molecular é um campo de investigação ativo, sugerindo que infecções podem exacerbar o LES (HE & LI, 2023).

Na dermatologia, o uso de imunossupressores também é amplamente adotado, principalmente para controlar doenças inflamatórias cutâneas. No entanto, a prescrição crescente desses medicamentos tem revelado efeitos adversos paradoxais, como o aparecimento ou agravamento de doenças inflamatórias, especialmente com o uso de antagonistas do fator de necrose tumoral (anti-TNF) (BRESSAN *et al.*, 2010; CURY-MARTINS *et al.*, 2020).

Portanto, embora as terapias imunossupressoras sejam indispensáveis no manejo de várias condições clínicas, é imperativo que os profissionais de saúde estejam atentos às complicações cutâneas associadas e desenvolvam estratégias eficazes de manejo. A compreensão dessas complicações e a implementação de abordagens preventivas e terapêuticas adequadas são fundamentais para minimizar os riscos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Este trabalho aborda as complicações cutâneas relacionadas às terapias imunossupressoras, com foco em estratégias de manejo na prática clínica. Ao explorar as nuances dessas complicações e apresentar abordagens de manejo, esperamos contribuir para uma prática clínica mais segura e eficaz.

MÉTODO

A fim de realizar um levantamento bibliográfico, foram consultados, nos meses de março a maio de 2024, referências sobre a temática de estratégias de manejo de complicações cutâneas associadas a terapias imunossupressoras, nas

bases de dados: PubMed; SciELO; Google acadêmico e Anais Brasileiros de Dermatologia. Foram utilizados os seguintes termos de busca: "imunossuppression therapy" AND "cutaneous complications" AND "management".

Como critério de inclusão, definiu-se o período de publicação de 14 anos de artigos publicados em inglês, português e espanhol, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, relatos de caso e capítulos de livro disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após os processos de seleção, foram obtidos um total de 10 artigos, os quais foram submetidos a leitura minuciosa e coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Terapia Imunossupressora

A terapia imunossupressora possui diversas indicações e atua na divisão celular, além de possuir propriedades anti-inflamatórias. Essa terapia tem a função de inibir o sistema imunológico do paciente, a fim de atenuar doenças autoimunes ou até mesmo prevenir doença do enxerto versus hospedeiro em casos de transplante. Medicamentos como azatioprina, metotrexato, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil e imunobiológicos são prescritos com base em suas indicações, contraindicações, efeitos adversos e interações medicamentosas, sendo que a individualização é sempre considerada para garantir o sucesso da terapia imunossupressora com complicações e reações adversas mínimas. Todavia, a imunossupressão está intimamente associada a complicações dermatológicas, devido à desregulação da imunidade humoral e à supressão de células de defesa, como células T e células B (HANDLEY & HAND, 2022; MORAN *et al.*, 2013; HE & LI, 2023; BRESSAN *et al.*, 2010).

De modo geral, a fim de evitar possíveis complicações, é fundamental individualizar as estratégias preventivas, reconhecer fatores de risco com base no mecanismo de ação da medicação imunossupressora, além de investigar possíveis infecções prévias, através de rastreio laboratorial, e prevenir futuras infecções, através da regularização da vacinação. Durante a terapia, é importante monitorar o paciente e avaliar seus sinais e sintomas que podem ser indicativos de uma infecção, para que a abordagem clínica seja eficaz logo no início da complicação, evitando sua evolução (VALDOEIROS *et al.*, 2021).

Erupções e infecções cutâneas

Eczema

O eczema é um efeito colateral bem documentado da terapia imunossupressora, relacionado à alteração da regulação imunológica e à deficiência e ao mau funcionamento das células T CD8+, além da atenuação da atividade das células natural killer (NK). As lesões eczematosas decorrentes da imunossupressão acometem, mais frequentemente, as regiões antecubitais e fossa poplíteia, além de tronco e face. O manejo dessa condição é realizado através do uso de terapia tópica com corticoides, cujas propriedades anti-inflamatórias podem auxiliar no controle dos sintomas, além da exclusão de reações alérgicas a outros agentes, através de testes específicos. Em caso de persistência das lesões, a terapia imunossupressora deve ser suspensa (MORAN *et al.*, 2013; VASCONCELLOS, 2018; ORFALI *et al.*, 2023).

Erupção Acneiforme

Medicamentos imunossupressores como azatioprina, ciclosporina, infliximabe e adalimumabe se associam a casos de erupção acneiforme com formação de pápulas e pústulas, especialmente em áreas atípicas como membros, porém o mecanismo imunopatológico

ainda é desconhecido. O manejo deve contemplar limpeza e higiene adequadas da pele, além de uso de corticoides tópicos se necessário; ademais, o paciente deve ser orientado sobre a possível demora na regressão das erupções, mesmo se suspensa a terapia imunossupressora (MORAN *et al.*, 2013; CURY-MARTINS *et al.*, 2020).

Psoríase

Em indivíduos expostos à terapia anti-TNF – como infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol –, a psoríase se manifesta em uma prevalência global de 3%, paradoxalmente, haja vista que esses medicamentos são, muitas vezes, utilizados no tratamento desta condição. Essa manifestação é mais comum em mulheres (70%), e costuma iniciar de 2 a 6 meses após o início da terapia imunossupressora, manifestando-se como psoríase em placas, gutata e pustulosa. A patogênese envolvida na erupção cutânea psoriásica se associa à ativação de células T autorreativas e da atividade do interferon alfa (IFN alfa), cuja principal fonte está presente em células dendríticas plasmocitoides, descritas em lesões cutâneas psoriásicas iniciais (MORAN *et al.*, 2013; VASCONCELLOS *et al.*, 2016).

Em casos de erupção cutânea psoriásica após exposição a anti-TNF, o manejo inicial depende da extensão do quadro e consiste na administração de corticosteroides tópicos ou agentes como queratolíticos e análogos da vitamina D, além de terapia sistêmica com metotrexato, retinóides (acitretina) ou ciclosporina, sendo altamente eficaz. Contudo, caso não haja melhora, deve-se considerar a interrupção da terapia imunossupressora, a partir de uma análise individual de riscos e benefícios. Embora a associação de outra terapia imunossupressora anti-TNF alfa seja uma opção, esta se associa a uma alta recorrência e prevalência dos sintomas (MORAN *et al.*, 2013; VASCONCELLOS *et al.*, 2016).

Infecções Cutâneas

O uso de imunossupressores como anti-TNF alfa está intimamente associado a complicações cutâneas por efeito de classe, como reativação do vírus herpes simplex (HSV) – que deve ser manejado com uso de medicamentos antivirais, como aciclovir – e infecção cutânea aguda por estafilococos, cujo manejo inclui uso de antibióticos, além de drenagem de abscessos e desbridamento de áreas de necrose se necessário (MORAN *et al.*, 2013).

Terapias imunossupressoras de micofenolato mofetil (MMF) e azatioprina (AZA) aumentam o risco de infecção, principalmente fúngica – como a pitiríase versicolor e tinea corporis –, por inibirem a proliferação celular, que devem ser manejadas com uso de antifúngicos azólicos tópicos ou orais, a depender de sua extensão e localização (HE & LI, 2023).

Reações de Hipersensibilidade

A administração de imunossupressores promove, frequentemente, reação local aguda à infusão, com instalação de infecções cutâneas como celulite, úlceras de pele, prurido ou urticária. Inicialmente, deve-se realizar a exclusão de anafilaxia e confirmação do quadro de urticária. Confirmada a condição, o manejo deverá ser realizado com uso de anti-histamínicos H1 de segunda geração (não sedativos), podendo-se aumentar a dose em casos refratários, e corticosteroides, o qual não deve ser utilizado por tempo prolongado (MORAN *et al.*, 2013; SALVADOR *et al.*, 2021).

Farmacodermias (exantema/DRESS)

Em publicação recente dos anais brasileiros de dermatologia, um estudo apresentou a ocorrência de farmacodermias em 13,6% dos pacientes atendidos no serviço de interconsulta dermatológica no período de 2013-2016, totalizando 219 casos diagnosticados. Sob diversas formas clínicas, a DRESS foi um tipo de reação

grave observada nos pacientes do estudo (reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos) em 40 pacientes. Porém em 42,3% dos casos não foi possível encontrar o fármaco responsável (MARTINS *et al.*, 2022).

Está descrito na literatura atual que a terapia imunossupressora apresenta diversos efeitos colaterais, inclusive cutâneos, e está relacionada à presença de infecções oportunistas e reações de hipersensibilidade (CHASTAIN *et al.*, 2024). Por exemplo, os medicamentos quimioterápicos que alteram o funcionamento do sistema imune têm sido amplamente utilizados em diversas patologias oncológicas há mais de 70 anos. Porém, são comumente associados a ocorrência de reações de hipersensibilidade com incidências variáveis a depender do agente terapêutico empregado. Porém, os antibióticos são os fármacos que apresentam maior incidência de reações adversas, como a vancomicina (KHAN *et al.*, 2022).

O manejo deve incluir o rápido reconhecimento e diagnóstico da síndrome. A principal causa de morte associada ao quadro se deve a ocorrência de insuficiência hepática. Porém, na maioria das situações a retirada do agente etiológico deflagrador da reação promove melhora do quadro sistêmico e resolução espontânea do quadro cutâneo (MORAES, 2015). Dessa forma, o enfoque no diagnóstico é a parte mais desafiadora do cenário clínico da DRESS. Na ausência de sinais de gravidade, a terapia inclui – além da interrupção do medicamento suspeito – corticosteroides tópicos, emolientes e anti-histamínicos. Em casos que apresentem algum sinal de gravidade, a terapia deve incluir corticosteroides sistêmicos e, em situações com sinais de risco de vida, deve-se utilizar corticosteroide combinado com imunoglobulina intravenosa (IVIG). (CALLE *et al.*, 2023).

Alterações de Pigmentação

Existem diversas alterações de pigmentação da pele, porém poucos estudos abordam a ocorrência de alterações de pigmentação relacionadas ao uso de fármacos imunossupressores. Esta condição representa 10 a 20% de todos os casos de hiperpigmentação adquirida e a hipótese de a etiologia provável ser o uso de medicamentos tem de ser considerada em lesões pigmentadas inexplicáveis, especialmente em idosos (MORAN *et al.*, 2013).

O vitiligo, caracterizado pela perda de melanócitos e pigmentação cutânea irregular, pode surgir como complicação dermatológica do uso de terapia imunossupressora. Embora a fisiopatologia exata ainda não seja conhecida, evidências experimentais demonstram que o infliximabe está associado à patogênese do vitiligo não segmentar, embora ele seja utilizado também em alguns casos como tratamento desta condição (MORAN *et al.*, 2013).

Em um estudo realizado na cidade de Valladolid (Espanha) durante o período de 2017 a 2018, a incidência de hiperpigmentação induzida por medicamentos foi de 1,31% dos pacientes, mais comumente encontrada em mucosa oral e áreas foto-expostas. É um desafio diagnóstico pois na maioria das vezes os médicos não consideram os medicamentos como possível causa da alteração pigmentar. O manejo deve sempre incluir a exclusão de diagnósticos diferenciais com distúrbios endócrinos, dermatológicos propriamente ditos e de origem idiopática, com atenção especial aos pacientes em polifarmácia como possível caso de alterações da pigmentação por uso de medicamentos (GARCIA & MOLINA, 2019). O tratamento pode muitas vezes se limitar ao afastamento de exposição solar ou interrupção do tratamento com o medicamento imunossupressor, mas em alguns casos a terapia à laser apresentou prognóstico de cura (DEREURE, 2001).

Outro exemplo de alteração de pigmentação induzida por medicação foi apresentada no estudo de LI, Y. *et al*, em que o antibiótico minociclina - uma tetraciclina comumente empregada na terapêutica de quadros de acne, rosácea e outras inflamações cutâneas - conhecida por promover como efeito adverso pigmentação da pele, foi tratada de modo eficaz com luz intensa pulsada e peeling químico. O tratamento padrão é baseado no uso de Lasers q-switched nd: YAG, rubi e alexandrita. Porém esse estudo sugere que a combinação de peeling químico e luz intensa pulsada pode ser uma opção eficaz (LI *et al.*, 2023).

Alopecia

Estudos evidenciam diversos casos de alopecia induzida pelo uso de adalimumabe, associada também a psoríase de couro cabeludo. As manifestações incluem desde alopecia difusa com placas psoriáticas em couro cabeludo, tronco e extremidades até alopecia androgenética e alopecia areata, que podem ocorrer desde o início da terapia como também podem iniciar meses após. A alopecia costuma regredir rapidamente após cessar o uso do imunossupressor, exceto em casos de alopecia cicatricial, devido ao fato de essa ser uma condição irreversível, por isso a necessidade de se investigar imediatamente a alopecia e identificar sua causa (MORAN *et al.*, 2013).

Aumento do Risco de Câncer de Pele

A imunossupressão é um fator de risco conhecido para câncer de pele, com risco aumentado em 65-250 vezes de carcinoma espinocelular, risco aumentado em 10 vezes para ocorrência de carcinoma basocelular e risco até 8 vezes maior de melanoma em transplantados de órgãos sólidos que fazem tratamento com agentes imunossupressores (KREHER *et al.*, 2022). Estes agentes podem ter efeitos adicionais nas vias proliferativas independentes do sistema imunológico. Assim, a avaliação do regime

específico pelo dermatologista é fundamental para avaliar o risco de câncer de pele em cada paciente.

Estudos mostram a associação do uso de tiopurina e de medicamentos anti-TNF com risco aumentado de desenvolver câncer de pele não melanoma, especialmente carcinoma de células escamosas, sendo esse risco maior em caucasianos em idade superior a 65 anos. A associação dessas medicações possui efeito aditivo no risco de desenvolvimento do câncer de pele não melanoma, bem como o uso de doses mais altas por períodos prolongados. Essa associação se deve, principalmente, à atenuação do sistema imunológico associada à depleção de células de Langerhans apresentadoras de antígenos e CD4+ e CD8+, além do poder cancerígeno do acúmulo cutâneo de nucleotídeos de tioguanina (6-TGN) sob exposição de radiação ultravioleta (MORAN *et al.*, 2013).

CONCLUSÃO

As terapias com o uso de imunossupressores foram uma revolução no âmbito médico, no manejo de vários pacientes refratários aos tratamentos prévios de suas condições e em casos ainda sem terapia eficaz. Não há dúvidas de que o seu benefício seja comprovado, porém, não se pode deixar de lado o fato de que vários medicamentos dessa classe apresentam inúmeros efeitos adversos, incluindo manifestações cutâneas como: erupções e infecções de pele, reações de hipersensibilidade, farmacodermias e vários outros distúrbios.

A partir da condução do presente trabalho, foi possível fazer uma coletânea abrangente das possíveis complicações dérmicas e epidérmicas associadas às terapias com imunossupressores, de modo que o tratamento de doenças com o uso desses medicamentos deve ser feito um acompanhamento dermatológico e diagnóstico precoce, para assim, evitar, tratar e rastrear manifestações advindas da escolha dessas drogas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRESSAN, A.L. *et al.* Imunossuppressores na Dermatologia. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 85, n. 1, p. 9-22, 2010. DOI: 10.1590/S0365-05962010000100002.
- CALLE, A.M. *et al.* DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organization Journal*, v. 16, n. 3, 2023. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100673.
- CHASTAIN, D.B. *et al.* Epidemiological trends and clinical outcomes of cryptococcosis in a medically insured population in the United States: a claims-based analysis from 2017 to 2019. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, v. 11, 2024. DOI: 10.1177/20499361241244967.
- CURY-MARTINS, J. *et al.* Manejo dos eventos adversos dermatológicos das terapias oncológicas: recomendações de um painel de especialistas. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 95, n. 2, p. 221-237, 2020. DOI: 10.1016/j.abd.2020.01.001.
- DEREURE, O. Drug-induced skin pigmentation. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 2, n. 4, p. 253-262, 2001. DOI: 10.2165/00128071-200102040-00006.
- GARCIA, R.M.G. & MOLINA, S.C. Drug-induced hyperpigmentation: Review and case series. *Journal of the American Board of Family Medicine: JABFM*, v. 32, n. 4, p. 628-638, 2019. DOI: 10.3122/jabfm.2019.04.180212.
- HANDLEY, G. & HAND, J. Adverse Effects of Immunosuppression: Infections. *Handbook of Experimental Pharmacology*, v. 272, p. 287-314, 2022. DOI: 10.1007/164_2021_550.
- HE, J. & LI, Z. Dilemma of immunosuppression and infection risk in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)*, v. 62, sup. 1, p. i22-i29, 2023. DOI: 10.1093/rheumatology/keac678.
- KHAN, D.A. *et al.* Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 150, n. 6, p. 1333-1393, 2022. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.08.028.
- KREHER, M.A. *et al.* Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer with immunosuppressants, part I: Calcineurin inhibitors, thiopurines, IMDH inhibitors, mTOR inhibitors, and corticosteroids. *Continuing Medical Education*, v. 88, i. 3, p. 521-530, 2022. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.11.044.
- LI, Y. *et al.* Successful treatment of minocycline-induced facial hyperpigmentation with a combinations of chemical peels and intense pulsed light. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, v. 16, p. 253-256, 2023. DOI: 10.2147/CCID.S394754.
- MARTINS, J.C. *et al.* Aspectos clínicos e abordagem terapêutica das reações analisadas adversárias a medicamentos em hospital quaternário: estudo retrospectivo com 219 casos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 97, ed. 3, p. 284-290, 2022. DOI: 10.1016/j.abdp.2022.02.008.
- MORAES, J.C. A Síndrome Dress: uma atualização. *CuidArte Enfermagem*, v. 9, n. 1, p. 86-90, 2015.
- MORAN, G.W. *et al.* Review article: dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, v. 38, n. 9, p. 1002-1024, 2013. DOI: 10.1111/apt.12491.
- ORFALI, R.L. *et al.* Consenso sobre o manejo terapêutico da dermatite atópica – Sociedade Brasileira de Dermatologia: atualização sobre fototerapia e terapia sistêmica utilizando o método e-Delphi. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 98, n. 6, p. 814-836, 2023. DOI: 10.1016/j.abdp.2023.05.021.
- SALVADOR, J.F.S. *et al.* Manejo de la urticaria en urgencias: recomendaciones de un grupo multidisciplinar de expertos. *Emergencias*, v. 33, p. 299-308, 2021.
- VALDOEIRO, S.R. *et al.* Protocolo de prevenção e tratamento de infecções associadas à terapêutica imunossupressora de doenças autoimunes. *Acta Medica Portuguesa*, v. 34, n. 6, p. 469-483, 2021.
- VASCONCELLOS, J.B. *et al.* Psoríase paradoxal após uso de anti-TNF por paciente portadora de artrite reumatóide – Relato de caso. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 91, n. 5, s. 1, p. 137-139, 2016.
- VASCONCELLOS, M.R.A. Corticosteroides e imunossuppressores tópicos – como e quando usar? *Revista Paulista de Reumatologia*, v. 17, n. 4, p. 40-45, 2018. DOI: 10.46833/reumatologiasp.2018.17.4.40-45.