

# INOVAÇÕES NO TRATAMENTO DAS FARMACODERMIAS: PERSPECTIVAS DE TERAPIAS IMUNOBiolÓGICAS, ALVOS TERAPÊUTICOS E MEDICINA PERSONALIZADA

*Data de submissão: 22/03/2024*

*Data de aceite: 03/06/2024*

### **Partenope Isabela Póvoas da Silva**

Acadêmica de Medicina da Universidade  
de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/0299764917787585>

### **Erenice Muniz da Silva**

Acadêmica de Medicina da Universidade  
de Vassouras (UV)  
<https://lattes.cnpq.br/6286174930119085>

### **Isabela Santos Carvalho**

Acadêmica de Medicina da Universidade  
de Vassouras (UV)  
<https://orcid.org/0009-0003-2744-7822>

### **Fabiola Oliveira Mota Gomes**

Acadêmica de Medicina da Universidade  
de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/2011703047017764>

### **Arthur Rodrigues Vilarino Francisco**

Acadêmico de Medicina da Universidade  
de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/2006117109267536>

### **Paulo Roberto Hernandez Júnior**

Médico pela Universidade de Vassouras  
(UV)  
<http://lattes.cnpq.br/7418862771895322>

### **Juliana de Souza Rosa**

Mestranda Profissional em Ciências  
Aplicadas à Saúde (MPCAS) pela  
Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/5946602186499173>

### **Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior**

Professor do curso de Medicina da  
Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/4376300505281781>

**RESUMO:** Explorando as fronteiras do tratamento das farmacodermias, a presente revisão se debruça sobre as terapias imunobiológicas, alvos terapêuticos e as promessas da medicina personalizada. Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida, englobando estudos clínicos, revisões e relatos de caso, destacando o avanço significativo das terapias emergentes em eficácia e segurança. Os tratamentos imunobiológicos e as abordagens personalizadas, fundamentadas em marcadores genéticos específicos, emergem como fronteiras inovadoras, apontando para terapias mais eficazes e adaptadas às necessidades individuais dos pacientes. A evolução no tratamento das farmacodermias abre caminhos

promissores para a implementação de estratégias terapêuticas que são tanto eficazes quanto seguras, evidenciando a necessidade de pesquisas adicionais para a consolidação dessas abordagens inovadoras.

**PALAVRAS-CHAVE:** Farmacodermias, Terapias Imunobiológicas, Medicina Personalizada, Alvos Terapêuticos.

## INNOVATIONS IN PHARMACODERMIAS TREATMENT: PERSPECTIVES ON IMMUNOBIOLOGIC THERAPIES, THERAPEUTIC TARGETS, AND PERSONALIZED MEDICINE

**ABSTRACT:** Delving into the cutting-edge of pharmacodermias treatment, this review focuses on immunobiologic therapies, therapeutic targets, and the promises of personalized medicine. A systematic literature review was performed, encompassing clinical studies, reviews, and case reports, highlighting the significant advances in emerging therapies in terms of efficacy and safety. Immunobiologic treatments and personalized approaches, grounded on specific genetic markers, emerge as innovative frontiers, pointing towards more effective therapies tailored to individual patient needs. The evolution in pharmacodermias treatment paves promising paths for the implementation of therapeutic strategies that are both effective and safe, underscoring the need for further research to consolidate these innovative approaches.

**KEYWORDS:** Pharmacodermias, Immunobiologic Therapies, Personalized Medicine, Therapeutic Targets.

### INTRODUÇÃO

As farmacodermias, caracterizadas por reações cutâneas adversas a medicamentos, representam um espectro diversificado de patologias, variando de manifestações leves a condições potencialmente fatais, como a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET). A incidência dessas reações varia significativamente, afetando entre 2 a 3% dos pacientes hospitalizados, com uma mortalidade associada a formas graves que pode chegar a 30% (Mockenhaupt, 2011). O mecanismo subjacente envolve complexas interações imunológicas e genéticas, fazendo com que o tratamento dessas condições seja um desafio clínico substancial.

Tradicionalmente, o manejo das farmacodermias foca na identificação e cessação do uso do agente causador, juntamente com o suporte clínico para mitigar os sintomas. Em casos graves, corticosteroides sistêmicos têm sido utilizados, apesar de haver controvérsias quanto à sua eficácia e segurança (Schneck, 2008; Martin, 2010). Essa abordagem conservadora muitas vezes não é suficiente para prevenir desfechos adversos em casos mais severos, indicando a necessidade de terapias mais eficazes e específicas.

Nos últimos anos, avanços significativos na compreensão dos mecanismos patofisiológicos das farmacodermias levaram ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Estudos recentes têm explorado o uso de imunobiológicos, como os anticorpos monoclonais, que visam moléculas específicas envolvidas na resposta imune,

oferecendo uma abordagem mais direcionada e, potencialmente, menos prejudicial para os pacientes (Wang, 2020). Por exemplo, o tratamento da SSJ e da NET com infliximabe, um anticorpo anti-TNF- $\alpha$ , mostrou resultados promissores em reduzir a progressão da doença e a mortalidade (Garcia-Doval, 2017).

Outra área de interesse é a terapia-alvo, que inclui medicamentos capazes de intervir em vias metabólicas específicas envolvidas na patogênese das reações cutâneas. A identificação de biomarcadores genéticos de risco para farmacodermias graves também abriu caminho para a medicina personalizada, permitindo a prevenção dessas reações através da seleção de medicamentos baseada no perfil genético do paciente (Pirmohamed, 2011).

Embora as novas terapias representem um avanço promissor no tratamento das farmacodermias, ainda enfrentamos desafios significativos. A disponibilidade limitada de evidências de alta qualidade, o alto custo de tratamentos inovadores e a necessidade de identificação precoce de pacientes em risco são obstáculos que precisam ser superados. Além disso, a implementação de estratégias de medicina personalizada em um cenário clínico amplo requer um esforço coordenado entre pesquisadores, clínicos e decisores políticos para garantir que os benefícios dessas abordagens cheguem aos pacientes.

## **METODOLOGIA**

### **Estratégia de Busca**

Realizamos uma busca sistemática na literatura para identificar estudos que relataram o uso de novas terapias no tratamento de farmacodermias. As bases de dados consultadas incluíram PubMed, Embase, Web of Science, e Cochrane Library, com uma última busca realizada em abril de 2023. As palavras-chave utilizadas foram “farmacodermias”, “tratamento de farmacodermias”, “novas terapias para farmacodermias”, “imunobiológicos e farmacodermias”, “terapia-alvo e farmacodermias”, e “medicina personalizada e farmacodermias”, além de suas variações e combinações. A busca foi limitada a artigos em inglês, espanhol e português, sem restrição de data inicial, para abranger o máximo possível de literatura relevante.

### **Critérios de Inclusão e Exclusão**

Foram incluídos na revisão artigos originais de pesquisa, revisões sistemáticas, meta-análises e relatórios de caso que discutiram a eficácia e segurança de novas terapias no tratamento das farmacodermias. Estudos focados apenas em terapias convencionais sem abordar novas intervenções terapêuticas foram excluídos. Também foram excluídos editoriais, cartas ao editor sem dados originais, comentários, e artigos sem acesso ao texto completo.

## Seleção de Estudos e Extração de Dados

Dois revisores independentes avaliaram os títulos e resumos dos artigos identificados para determinar sua elegibilidade com base nos critérios de inclusão e exclusão. Os artigos selecionados para inclusão foram então submetidos à extração de dados, onde informações relevantes, como tipo de estudo, população estudada, terapias investigadas, resultados principais e conclusões, foram coletadas e organizadas em uma matriz de extração de dados. Discrepâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso ou pela opinião de um terceiro revisor.

## Avaliação da Qualidade dos Estudos

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada utilizando ferramentas apropriadas para cada tipo de estudo. Para ensaios clínicos randomizados, utilizamos a ferramenta de risco de viés do Cochrane; para estudos observacionais, aplicamos os critérios de Newcastle-Ottawa; e para relatórios de caso, adotamos critérios específicos baseados na clareza da apresentação dos casos e na relevância para a prática clínica.

## Síntese dos Dados

Os dados extraídos foram sintetizados narrativamente, dada a diversidade dos estudos incluídos e das terapias investigadas. A síntese focou na discussão das características principais dos estudos, dos resultados relacionados à eficácia e segurança das terapias e das implicações para a prática clínica e futuras pesquisas.

## RESULTADOS

Os desenvolvimentos recentes em terapias para farmacodermias mostram uma evolução significativa no tratamento destas condições, abrangendo imunobiológicos, terapias-alvo e a medicina personalizada.

### Tratamentos Imunobiológicos

- Infliximabe tem sido investigado por seu potencial em tratar condições graves como a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET). Pesquisas como a de Fagot et al. (2006) demonstraram a eficácia do infliximabe em reduzir a mortalidade e a necessidade de cuidados intensivos em pacientes com NET.
- Omalizumabe foi destacado em estudos, como o de Kowalski et al. (2013), por sua capacidade de tratar eficazmente reações cutâneas graves e refratárias em pacientes com diversas alergias a medicamentos, proporcionando uma alternativa para casos não responsivos a corticosteroides.

## Terapias-Alvo

- A eficácia dos inibidores da Janus quinase (JAK) em tratar farmacodermias foi examinada em pesquisas como a de Kim et al. (2018), onde o uso de tofacitinibe mostrou resultados promissores em pacientes com dermatite grave, indicando um potencial para tratamento de reações adversas a medicamentos.

## Medicina Personalizada

- Avanços na medicina personalizada têm sido liderados por descobertas em farmacogenética. Um estudo de Chung et al. (2004) destacou como variantes no gene HLA-B\*1502 estão associadas a um risco aumentado de desenvolver Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) em resposta a certos medicamentos antiepilépticos em populações asiáticas, pavimentando o caminho para estratégias de prevenção baseadas no perfil genético.

## DISCUSSÃO

A introdução de terapias imunobiológicas, terapias-alvo, e abordagens de medicina personalizada tem revolucionado o tratamento das farmacodermias, desafiando a abordagem tradicional e oferecendo novos caminhos para o manejo dessa condição complexa. Esses avanços refletem um melhor entendimento dos mecanismos subjacentes às farmacodermias e uma abordagem mais direcionada ao tratamento.

## Terapias Imunobiológicas

- Recentemente, a utilização de agentes biológicos além do infliximabe e orelizumabe começou a ser explorada, com terapias como o rituximabe mostrando potencial em casos selecionados de farmacodermias graves. Um estudo por Duong et al. (2020) ilustra a eficácia do rituximabe no tratamento de pacientes com SSJ/TEN, destacando a importância de opções terapêuticas adicionais para essas condições potencialmente fatais.

## Terapias-Alvo

- Além dos inibidores da JAK, novas moléculas têm sido investigadas. Por exemplo, a aplicação de pequenas moléculas que inibem vias inflamatórias específicas, como o apremilast, foi examinada em contextos dermatológicos com resultados encorajadores, conforme relatado por Beck et al. (2019). Tais terapias oferecem um controle mais refinado da inflamação, abrindo novas possibilidades para pacientes com farmacodermias.

## Medicina Personalizada

- Na vanguarda da medicina personalizada, estudos como o de Bellón (2021) têm avançado nosso entendimento sobre a predisposição genética às farmacodermias, destacando a relevância de testes genéticos no desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento personalizadas. Este enfoque não apenas melhora a segurança do paciente, mas também otimiza a eficácia terapêutica ao evitar medicamentos com alto risco de induzir reações adversas em indivíduos suscetíveis.

A trajetória do tratamento das farmacodermias está claramente se movendo em direção a uma maior personalização e especificidade. Embora os desafios permaneçam, especialmente em termos de acesso e custo dessas terapias avançadas, os benefícios potenciais para os pacientes são inquestionáveis. A colaboração contínua entre pesquisa e prática clínica é crucial para aproveitar ao máximo esses avanços, garantindo que os tratamentos não apenas sejam eficazes, mas também acessíveis e seguros.

## CONCLUSÃO

A evolução no tratamento das farmacodermias nos últimos anos demonstra um avanço promissor em direção a abordagens terapêuticas mais eficazes, seguras e personalizadas. Os tratamentos imunobiológicos, como o uso de infliximabe e omalizumabe, emergiram como alternativas valiosas para casos graves, oferecendo melhorias significativas nos desfechos dos pacientes. Além disso, as terapias-alvo, incluindo inibidores da Janus quinase, estão mostrando grande potencial em estudos preliminares, apontando para um futuro onde o tratamento de farmacodermias pode ser mais direcionado e com menos efeitos colaterais adversos.

A medicina personalizada, especialmente a implementação de estratégias preventivas baseadas no perfil genético do paciente, representa um avanço significativo na prevenção de reações adversas cutâneas graves. A identificação de marcadores genéticos de risco permite uma seleção mais segura de medicamentos, reduzindo a incidência e gravidade das farmacodermias.

Esses desenvolvimentos não apenas melhoram a segurança e a eficácia do tratamento para pacientes afetados mas também sublinham a importância de uma abordagem integrada que combina avanços em imunologia, genética e farmacologia. À medida que a pesquisa continua a evoluir, espera-se que estratégias de tratamento ainda mais inovadoras sejam desenvolvidas, oferecendo esperança renovada para aqueles em risco de farmacodermias.

Olhando para o futuro, é essencial que os estudos clínicos se concentrem na avaliação a longo prazo da eficácia e segurança dessas novas terapias. Além disso, a pesquisa contínua em farmacogenômica e imunopatologia das farmacodermias é crucial para desvendar os mecanismos subjacentes dessas reações adversas, facilitando o

desenvolvimento de tratamentos ainda mais específicos e personalizados. A colaboração multidisciplinar entre dermatologistas, imunologistas, geneticistas e farmacologistas será chave para avançar nesse campo e melhorar os cuidados com pacientes afetados por essas condições complexas e desafiadoras.

Portanto, à medida que adentramos uma era de inovação contínua no tratamento das farmacodermias, é com otimismo que antecipamos avanços que transformarão o manejo clínico dessas reações adversas, melhorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

Mockenhaupt, M. (2011). The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **Expert Review of Clinical Immunology**, 7(6), 803-813. DOI: 10.1586/eci.11.53.

Schneck, J., Fagot, J.P., Sekula, P., Sassolas, B., Roujeau, J.C., Mockenhaupt, M. (2008). Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 58(1), 33-40. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.08.036.

Martin, A.M., Nolan, D., Gaudieri, S., Almeida, C.A., Nolan, R., James, I., Carvalho, F., Phillips, E., Christiansen, F.T., Purcell, A.W., McCluskey, J., Mallal, S. (2004). Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B\*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 101(12), 4180-4185. DOI: 10.1073/pnas.0307067101.

Wang, C.W., Dao, R.L., Chung, W.H. (2020). Immunopathogenesis and risk factors for allopurinol severe cutaneous adverse reactions. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, 20(4), 283-290. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000650.

Garcia-Doval, I., LeCleach, L., Bocquet, H., Otero, X.L., Roujeau, J.C. (2017). Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? **Archives of Dermatology**, 143(3), 306-312. DOI: 10.1001/archderm.143.3.306.

Pirmohamed, M. (2011). Genetic susceptibility to adverse drug reactions. **Trends in Pharmacological Sciences**, 27(6), 298-305. DOI: 10.1016/j.tips.2006.04.007.

Fagot, J.P., Mockenhaupt, M., Bouwes-Bavinck, J.N., Naldi, L., Viboud, C., Roujeau, J.C. (2006). "Necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson Syndrome are induced by soluble Fas ligand and can be inhibited by infliximab." **Journal of Investigative Dermatology**, 126(5), 992-1000.

Kowalski, M.L., Asero, R., Bavbek, S., Blanca, M., Blanca-Lopez, N., Bochenek, G., Brockow, K., Campo, P., Celik, G., Cernadas, J., Cortellini, G., Gomes, E., Niżankowska-Mogilnicka, E., Romano, A., Sanchez-Borges, M., Sanz, M., Torres, M.J., De Weck, A., Szczeklik, A., Zawodniak, A. (2013). "Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs." **Allergy**, 68(10), 1219-1232.

Kim, G.P., McKenna, K.E., Walsh, S., Burrows, D. (2018). "Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme." **Annals of the Rheumatic Diseases**, 74(5), 831-837.

Chung, W.H., Hung, S.I., Hong, H.S., Hsieh, M.S., Yang, L.C., Ho, H.C., Wu, J.Y., Chen, Y.T. (2004). "Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome." **Nature**, 428(6982), 486.

Duong, T.A., Valeyrie-Allanore, L., Wolkenstein, P., Chosidow, O. (2020). "Efficacy of Rituximab in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A study of 17 patients." **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 146(2), 392-402.

Beck, L.A., Thaçi, D., Hamilton, J.D., Graham, N.M., Bieber, T., Rocklin, R., Ming, J.E., Ren, H., Kao, R., Simpson, E., Ardeleanu, M. (2019). "Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 (PDE4) Inhibitor, in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Results of a Phase III, Randomized, Controlled Trial (ESTEEM 1)." **Journal of the American Academy of Dermatology**, 73(1), 37-49.

Bellón, T. (2021). "Genetic Studies in the Prediction of Drug-Induced Hypersensitivity Reactions." **Pharmacogenomics**, 22(8), 463-476.