

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

PSORÍASE MODERADA À GRAVE: IMPLICAÇÕES E TERAPIAS  
INDICADAS.

Jacqueline Lamego Suga

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Marco Antonio Stephano

São Paulo

2021

## SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas .....	1
RESUMO .....	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS	4
3. MATERIAIS E MÉTODOS	4
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	5
5. CONCLUSÕES	33
6. BIBLIOGRAFIA	35

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
SBD	<i>Sociedade Brasileira de Dermatologia</i>
PCDT	<i>Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas</i>
IL	<i>Interleucina</i>
TNF	<i>Fator de Necrose Tumoral</i>
MTX	<i>Metotrexato</i>
CsA	<i>Ciclosporina</i>
IFN	<i>Infliximabe</i>
ETN	<i>Etanercepte</i>
ADA	<i>Adalimumabe</i>
UST	<i>Ustequinumabe</i>
SCK	<i>Secuquinumabe</i>
IXE	<i>Ixequizumabe</i>
GUS	<i>Guselcumabe</i>
RIZ	<i>Rizanguizumabe</i>
DLQI	<i>Índice de Qualidade de Vida Dermatológico</i>
PASI	<i>Psoriasis Severity Area</i>
BSA	<i>Body Surface Area</i>

## RESUMO

Suga, J. L. (2021). **PSORÍASE MODERADA À GRAVE : IMPLICAÇÕES E TERAPIAS INDICADAS**. 2021. 39p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia e Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São paulo, 2021.

Palavras-chave: psoríase moderada a grave; psoríase; terapias e tratamentos para psoríase; comorbidades e psoríase.

**INTRODUÇÃO:** A psoríase é uma doença autoimune que acomete até 4% da população mundial. Sabe-se que para que seja desencadeada é preciso ter uma herança genética combinada a algum gatilho externo, podendo ser tabagismo, diabetes, entre outros. A partir dessa combinação, pode-se haver o desequilíbrio da imunidade inata e adaptativa. Atualmente, existem alguns métodos e índices de avaliação do quadro do paciente para que ocorra um direcionamento melhor de qual terapia deve ser indicada. **OBJETIVO:** Avaliar as terapias disponíveis e os impactos da doença na qualidade de vida do paciente. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão bibliográfica de artigos publicados desde 2020 disponíveis em bases de dados e sites relevantes. **RESULTADOS E DISCUSSÕES:** Construído a partir da análise de 35 referencias, avaliou-se o cenário atual de terapias disponíveis para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave para pacientes adultos. Além disso, foi analisado as comorbidades relacionadas a doença, seja por herança genética ou consequência das lesões na qualidade de vida do paciente. **CONCLUSÃO:** Foi observado que no Brasil existem diversas opções de tratamento para os quadros de psoríase em placas moderada a grave. Entretanto, os imunobiológicos são a principal classe de terapia indicada nestes casos, porém o alto custo destes tratamentos dificulta a acessibilidade dos diferentes mecanismos de ação a todos pacientes. Além disso, observou que diversas comorbidades fazem parte da vida destes pacientes, dificultando ainda mais sua jornada frente a doença.

## 1. INTRODUÇÃO

Psoríase é uma doença autoimune rara que acomete cerca de 0,6 a 4% da população mundial. No Brasil, cerca de 1,31% dos brasileiros apresentam essa doença (Neimann et al., 2006) .

A etiologia da psoríase ainda não está completamente esclarecida, porém, sabe-se que a herança genética possui uma grande relevância no seu desencadeamento. Além da presença de alguns genes potenciais para psoríase, é necessário que haja um gatilho externo, podendo ser extrínseco, como alcoolismo, tabagismo ou infecção; ou intrínseco, como diabetes, obesidade, entre outros (Dand et al., 2020; Di Meglio & Nestle, 2017; Kamiya et al., 2019).

A combinação de fatores genéticos e gatilhos externos pode desencadear o desequilíbrio da imunidade inata e adaptativa, e conseqüentemente a inflamação. A imunidade inata pode ser ativada por citocinas ou células T, características de processos auto imunes e auto inflamatórios, respectivamente. Já a imunidade adaptativa é bastante importante para manutenção da inflamação. Portanto, em peles psoriáticas, percebeu-se a maior presença de queratinócitos não apenas na epiderme como também na derme (Rendon & Schäkel, 2019).

As manifestações clínicas da psoríase são caracterizadas por manchas avermelhadas com escamações esbranquiçadas e/ou prateadas, peles sensíveis, ressecadas e rachadas. Estas manifestações apresentam variações que permite classificar o quadro clínico do paciente em diferentes tipos de psoríase: vulgar, gutata, pustular, eritodérmica e inversa. A gravidade e a prevalência variam em cada tipo, sendo a psoríase vulgar, também conhecida como em placas, a mais comum, representando até 90% dos casos (de Carvalho et al., 2020; PCDT Psoríase, 2019).

A gravidade das lesões do paciente pode ser definida por diferentes métodos, em que pode-se avaliar desde qualidade de vida do paciente, como o DQLI, até a extensão da lesão como o PASI e BSA. O método mais utilizado é o PASI em que avalia-se as principais manifestações clínicas: eritema, descamação e infiltração. Nesta avaliação, o objetivo é obter um escore final de acordo com a

gravidade das lesões e áreas acometidas, nos casos em que a pontuação final for maior que 10, são considerados casos moderados a grave (Souza, 2017).

Os tratamentos para a psoríase em placas moderada a grave podem ser divididos em três grandes grupos: fototerapias, medicamentos sistêmicos e imunobiológicos. Para estes pacientes, o tratamento é iniciado por fototerapia, em seguida, caso necessário, é feita a migração para medicamentos sistêmicos e por fim, os imunobiológicos. No tratamento para psoríase, busca-se a remissão dos sintomas, uma vez que a doença não tem cura (PCDT Psoríase, 2019).

Além do convívio vitalício com a doença, muitas vezes os pacientes com psoríase convivem também com comorbidades. Nestes casos, as comorbidades possuem naturezas diversas, sendo algumas desencadeadas por herança genética, como doença de Crohn, outras são consequências de hábitos de vida do paciente, como tabagismo, ou causadas pelos impactos das lesões na vida do paciente, como a depressão. Portanto, a qualidade de vida de um paciente com psoríase é bastante impactada por diversos motivos que vão além das manifestações clínicas da doença (de Oliveira et al., 2015; Di Meglio & Nestle, 2017).

## **2. OBJETIVO(S)**

O objetivo deste trabalho é trazer um panorama das terapias disponíveis atualmente para os pacientes com psoríase em placas moderada a grave. Busca-se entender as diferenças terapêuticas e os impactos da doença na vida do paciente, a partir de informações científicas disponíveis até o momento.

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

Este trabalho é uma revisão bibliográfica. A pesquisa de artigos foi feita em bancos de dados científicos: US National Library of Medicine – National Institutes of Health (PubMed), Web of Science e Scientific Electronic Library Online (Scielo), além de sites de instituições públicas e privadas.

A pesquisa foi feita a partir da busca pelas seguintes palavras chaves: “psoriasis”, “psoriasis moderate to severe”, “treatments psoriasis”, “comorbidity

psoriasis”, “fisiopathology psoriasis”, “ethiology psoriasis” como também pelos correspondentes em português.

A partir da leitura dos títulos, foi feita uma triagem dos possíveis artigos potenciais de uso, além disso, verificava-se o ano de publicação, caso o artigo fosse publicado antes de 2000, era descartado. Eram inclusos apenas artigos em inglês e português. Nos artigos que se encaixavam nos requisitos, fazia-se a leitura do *Abstract* e quando adequados ao tema, eram considerados para o trabalho.

## **4. RESULTADOS E DISCUSSÕES**

### **4.1. Epidemiologia**

Sabe-se que a psoríase é causada por uma combinação de diversos fatores, sendo eles fatores genéticos, ambientais e sociais. Apesar da causa específica ainda não ter sido desvendada, sabe-se que cerca de 0,6 a 4,8% da população mundial é afetada por essa doença (Neimann et al., 2006).

Sua distribuição não é homogenia por todo o mundo, sendo maior em países do norte, como por exemplo na Itália, onde 3,1% da população é acometida. A maior incidência em países nórdicos comparada a países próximos a região equatorial está relacionada aos benefícios dos raios UV, que podem auxiliar na não manifestação da psoríase. Em linha com esta hipótese, percebe-se uma maior prevalência em descendentes europeus, 0,73% - 2,9%, quando comparado as pessoas de descendência africana ou asiática, 0 – 0,5% (Neimann et al., 2006). Já no Brasil, em um estudo realizado em 2016 pela Sociedade Brasileira de Psoríase, concluiu-se 1,31% da população é acometida, sendo 1,47% dos homens e 1,15% das mulheres apresentam esse desequilíbrio no sistema imune.

A psoríase manifesta-se em adulto e em crianças, sendo a prevalência maior na população adulta, cerca de 0,9% a 8,5%, quando comparada a pediátrica 0 – 2,1%. Ao comparar a prevalência entre homens e mulheres, não são apresentadas diferenças notórias (Di Meglio & Nestle, 2017).

### **4.2. Caracterização da Psoríase**

A psoríase é considerada uma doença eritematosa e escamata, ou seja, é caracterizada pelo surgimento de lesões avermelhadas e placas esbranquiçadas. Sua manifestação principal é na pele, porém não restrita, podendo acometer também unhas e articulações (Romiti et al., 2009).

De acordo com a SBD, são consideradas como manifestações clínicas características da psoríase: manchas avermelhadas com placas escamosas esbranquiçadas, manchas brancas, pele ressecada e rachada, coceira e sensibilidade, unhas grossas, sulcadas e descoladas e inchaço e rigidez nas articulações. É comum o surgimento das lesões de maneira simétrica nos joelhos, cotovelos, couro cabeludo e região lombar (Romiti et al., 2009; Souza, 2017).

Apesar da psoríase apresentar diferentes formas e intensidades, de acordo com a caracterização clínica, é possível classificar suas diferentes manifestações.

#### **4.2.1. Psoríase Vulgar**

A psoríase vulgar, ou em placas, é o tipo de psoríase mais comum, sendo cerca de 85% - 90% dos casos. É caracterizada por lesões avermelhadas secas com limites bem delimitados e escamações esbranquiçadas, prateadas (Flytström, 2012; Souza, 2017).

As placas podem acometer pequenas ou extensas regiões da superfície corporal, podendo atingir até todo o corpo (Flytström, 2012). Entretanto, pode-se destacar as regiões dos braços e pernas, retro auriculares, perianais, peri umbilicais, ungueal e principalmente couro cabeludo, afetando cerca de 75% - 90% dos pacientes (Boehncke & Schön, 2015).



**Figura 1** - *Típica lesão de psoríase em placas, eritematosa com escamações esbranquiçadas.*

*Extraído de Boehncke & Schön, 2015.*

#### 4.2.2. Psoríase Gutata

Psoríase gutata é uma variação clínica que representa de 0,6 – 20% dos casos, sendo bastante comum entre crianças e adolescentes. Acredita-se que infecções do trato superior respiratório por *Streptococcus* são um dos gatilhos para essa variação (Fang & Sun, 2020).

O nome de origem grega, gutta, com o significado de gota, possui relação com as manifestações clínicas desta variação, sendo elas: pequenas pápulas arredondadas ou em forma de gota, avermelhadas pelo corpo, principalmente tronco, braços e pernas (Fang & Sun, 2020).



**Figura 2** - Típica lesão de psoríase gutata. Extraído de Fang & Sun, 2020.

#### 4.2.3. Psoríase Pustular

A psoríase pustular é uma variante menos incidente entre os casos de psoríase (Romiti et al., 2009).

Caracteriza-se por lesões avermelhadas pustulosas pelo corpo, distribuídas de maneira generalizada ou concentrada. Quando manifestada de forma generalizada, também conhecida como Psoríase de Von Zumbush, muitas vezes, tem-se como histórico um paciente com um quadro de psoríase vulgar que, combinado a interrupção de terapias corticoides, infecções ou hipocalcemia, evolui para pustular. Entretanto, este paciente não permanece neste quadro por muito tempo, sendo comum a volta a classificação anterior. A distribuição concentrada por ocorrer de três maneiras: a primeira delas envolve o acometimento simultâneo

por pústulas nas mãos e pés, sendo a psoríase pustulosa palmo plantar; a segunda é a psoríase pustulosa em placas; e a terceira, sendo a manifestação de psoríase pustular mais rara, é a Acrodermatite Contínua de Hallopeau, caracterizada pelo acometimento de pústulas nos dedos e unhas das mãos e pés (Romiti et al., 2009).



**Figura 3** - Típica lesão de psoríase em pustular. Extraído de Boehncke & Schön, 2015.

#### **4.2.4. Psoríase Eritodérmica**

Esta variante é bastante grave uma vez que pode acometer cerca de 90% do corpo por eritemas e descamação intensa. A psoríase eritodérmica pode apresentar tamanha gravidade, uma vez que a regulação térmica, barreira cutânea e sistema cardiovascular são impactados pela descamação em excesso, tornando o paciente sensibilizado e, comumente, necessitado de internação (Sousa, 2018).

O paciente com manifestações eritodérmicas, muitas vezes, já apresentava algum quadro de psoríase anterior, e com a evolução da doença juntamente com a interrupção de terapias de corticoide, tem seu cenário clínico alterado (Romiti et al., 2009).



**Figura 4** - *Típica lesão de psoríase eritodérmica. Extraído de Romiti et al., 2009.*

#### **4.2.5. Psoríase Inversa**

Também conhecida como psoríase flexural, representa cerca de 2% - 6% dos casos (Sousa, 2018). Raramente manifestada em conjunto com psoríase vulgar, os sintomas clínicos estão relacionados as manchas vermelhas escuras ou esbranquiçadas, com pouca ou nenhuma escamação, nas regiões de dobras, como axila, virilha e regiões genitais (Sousa, 2018; Souza, 2017).



**Figura 5** - *Típica lesão de psoríase inversa. Extraído de Sousa, 2018.*

### **4.3. Diagnóstico e Formas de Avaliação**

Para que seja diagnosticado com psoríase, o paciente é submetido a uma avaliação clínica, feita principalmente pelo dermatologista e, em raros os casos, é feita uma biopsia da pele para a confirmação do diagnóstico (PCDT Psoríase, 2019).

Na avaliação clínica, os aspectos considerados, basicamente, são as alterações da epiderme e da derme. Portanto, leva-se em conta a aparência da placa psoriática e a sua extensão pelo corpo do paciente. Essa classificação é

bastante importante, uma vez que possibilita especificar os tratamentos e terapias para o paciente de acordo com a gravidade do seu quadro clínico (de Carvalho et al., 2020).

Com base no Protocolo e Diretrizes de Tratamento para a Psoríase, existem alguns métodos de avaliação e classificação quanto a gravidade do paciente e evolução frente aos tratamentos.

O método PGA – Avaliação Global do Médico tem como objetivo classificar o paciente e sua evolução terapêutica entre 7 estágios de acordo com a gravidade das lesões: remissão completa; quase em remissão; leve; leve a moderada; moderada; moderada a grave e grave. Entretanto, apesar da rapidez e praticidade desse método de avaliação, a subjetividade e a baixa sensibilidade na percepção de melhorias são pontos de atenção (de Carvalho et al., 2020).

Já em relação a qualidade de vida do paciente, existe o método chamado Índice de Qualidade de Vida Dermatológico. A classificação neste método é feita por um questionário com 10 itens que avaliam aspectos da qualidade de vida do paciente, como lazer, trabalho, atividades diárias, tratamentos, entre outros (de Carvalho et al., 2020).

O método de avaliação mais complexo e utilizado é o índice PASI. Este método, criado em 1978 por Frederiksson e Pettersson, avalia a presença dos principais pilares dos sintomas da psoríase: eritema, descamação, infiltração, na cabeça, tronco, membros inferiores e membros superiores. Nesta avaliação, atribui-se diferentes pontuações para eritema, infiltração e descamação, estes escores são multiplicados pelo percentual do acometimento da superfície corporal das lesões. Por fim, para que tenha a pontuação final, que pode variar de 0-72, é feita a somatória dos escores das diferentes áreas (de Carvalho et al., 2020; Sousa, 2018).

Uma vez feita a avaliação pelo método PASI, o paciente pode ter seu quadro clínico classificado como psoríase leve, quando o PASI foi menor ou igual a 10 ou psoríase moderada a grave, PASI maior que 10 (de Carvalho et al., 2020).

Entretanto, a classificação PASI pode apresentar sensibilidade, uma vez que as premissas de avaliação podem variar entre avaliadores e no mesmo

avaliador, de acordo com o momento. Além disso, para pacientes com pouco acometimento corporal ou lesões em regiões em couro cabeludo e palmo plantar, a avaliação é dificultada (de Carvalho et al., 2020).

O método BSA é uma avaliação feita pelo dermatologista com base do tamanho da lesão corporal. Ou seja, a cada “palma da mão” acometida no paciente, tem-se 1% BSA. Esse método é bastante subjetivo e não considera a gravidade das lesões (de Carvalho et al., 2020).

#### **4.4. Etiologia**

A psoríase é uma doença que ainda não tem suas causas completamente esclarecidas, sabe-se que é causada por uma combinação de diversos fatores genéticos e ambientais/sociais.

##### **4.4.1. Fatores genéticos**

A relação entre herança genética e psoríase é bastante complexa e ainda nebulosa. Quando avaliado o padrão genético de gêmeos monozigotos e ocorrência familiar não se tem uma definição completa e clara, o que alimenta a hipótese do surgimento da psoríase ter uma interface gene-gene e gene-ambiente (Di Meglio & Nestle, 2017).

Estudos genéticos puderam determinar 9 regiões genômicas que podem possuir relação com o surgimento da psoríase (PSORS1-9). Entretanto, poucas regiões puderam ser realmente vinculadas a doença, como a região PSORS1. A região PSORS1, foi a primeira região mapeada e está intimamente ligada a manifestação dos genes relacionados a apresentação de antígenos, do complexo de histocompatibilidade classe I (Dand et al., 2020). Presente no MCH classe I, a molécula HLA-C participa da regulação da imunidade inata e adaptativa, que quando desequilibradas resultam no surgimento da psoríase (Di Meglio & Nestle, 2017).

Além da PSOR1, as regiões PSORS2 e PSORS4 também tiveram uma associação a doença esclarecida. No caso da PSORS2, foi mapeado a relação do gene CARD14, responsável pela codificação do NF- $\kappa$ B, importante fator de

ativação nos casos de psoríase, uma vez que participa das vias de inflamação, tanto dos casos graves como mais leves. Na região PSORS4, identificou-se o gene LCE, relacionado a diferenciação e formação de barreira da epiderme, como possível fator de susceptibilidade (Dand et al., 2020).

Outros genes também foram mapeados como possíveis fatores de susceptibilidade a psoríase, entre eles, pode-se destacar os genes relacionados as vias IFN e IL23/IL17. A herança genética descoberta nesses genes para o surgimento de psoríase também foi mapeada para outras doenças autoimunes como doença de Crohn e Espondilite Anquilosante (Di Meglio & Nestle, 2017).

#### **4.4.2. Fatores Ambientais**

Os fatores ambientais são considerados como gatilhos para o surgimento da psoríase. Ou seja, é necessário que algum fator/acontecimento externo, que combinado aos fatores genéticos, inicie o desequilíbrio imune característico da doença. Desta forma, pode-se dividir os possíveis gatilhos em extrínsecos e intrínsecos. Como fatores de risco extrínsecos considera-se o uso de álcool e drogas, poluição do ar, estresse mecânico, vacinação e infecção. Já obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão e estresse mental estão entre os possíveis fatores intrínsecos (Kamiya et al., 2019).

#### **4.5. Fisiopatologia**

A psoríase é desencadeada pelo desequilíbrio da imunidade inata e adaptativa, que ocasionam na inflamação, tão característica da doença. De maneira geral, pode-se afirmar que a psoríase é uma doença autoimune potencializada ou paralela aos sintomas auto inflamatórios. Isso pois, a ativação da imunidade inata pode ocorrer pelas citocinas, características do processo auto inflamatórias, como também pode ocorrer pelas células T, importantes no processo autoimune (Rendon & Schäkel, 2019).

Diferentemente de peles saudáveis, as peles psoriáticas são descritas pela grande presença de queratinócitos não só na camada epidérmica, mas também na

derme, onde há interações dessas células com outras do sistema imune (Rendon & Schäkel, 2019).

Sabe-se que, além dos fatores genéticos, é necessário um gatilho para o início do desequilíbrio imune. Ou seja, o surgimento da psoríase pode estar ligado a um trauma, estresse, choque físico, infecção, entre outros. Portanto, a partir desse gatilho, os queratinócitos, presentes na epiderme são ativados e secretam AMPs (peptídeos antimicrobianos), com destaque a proteínas S100, Beta – defensores e LL37, sendo que este possui papel importante na ativação das células dendríticas (Rendon & Schäkel, 2019). Uma vez ativadas, as células dendríticas produzem mediadores que ativam as células T, que por sua vez produzem mediadores que retroalimentam a ativação das células dendríticas, mantendo o processo ativo (De Andrade Lima et al., 2011).

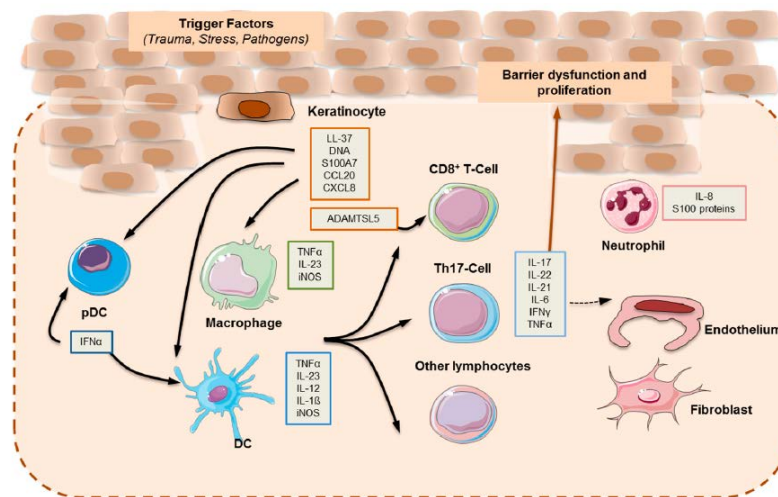
A ativação das células T ocorre em duas etapas. A primeira etapa envolve uma estimulação a partir de moléculas como o fator de ativação dos linfócitos, que conta com CD11 e CD18, molécula de adesão intracelular (ICAM-1) e HLA presentes nas células dendríticas. Já o coestimulo é feito pelo CD28, presente no linfócito T e pelas glicoproteínas CD80 e CD86, também presentes nessas células. Como consequência desta ativação, ocorre a produção de citocinas como INF  $\gamma$ , IL2, TNF  $\alpha$  e fator de estimulação de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF). Em paralelo, o amadurecimento das células dendríticas ocorre a partir de mediadores como GM-CSF, IL4 e TNF  $\alpha$  juntamente com a captura de um antígeno (Rendon & Schäkel, 2019).

Desta forma, com as células dendríticas maduras, os processos de diferenciação dos linfócitos e a cascata de inflamação são iniciados. Nos linfonodos, a partir da IL2 e das interações dos MHC classe I e classe II, os linfócitos T CD4 são transformados em Th1 e os linfócitos T CD8 em Tc1. Em paralelo, é importante que quando maduros, os linfócitos possam migrar dos vasos para a pele, portanto, são produzidas moléculas que permitirão essa passagem como por exemplo as CLA (antígeno associado ao linfócito cutâneo), além do ICAM-1 e VCAM-1, que contribuem para a quimiotaxia dos linfócitos a lesão (Rendon & Schäkel, 2019).

A resposta da imunidade adaptativa é importante na manutenção da inflamação psoriática. As células TH1 são responsáveis pela secreção de citocinas, IL17, IL21 e IL22, que assim como TNF  $\alpha$ , IL17 e INF  $\gamma$ , estimulam a proliferação de queratinócitos na epiderme (Rendon & Schäkel, 2019).

Com o desequilíbrio na expressão do TNF  $\alpha$ , há maior ativação de linfócitos T, proliferação de queratinócitos e formação de neovasculares. Já o desequilíbrio na expressão de INF  $\gamma$ , proporciona a maior circulação dos linfócitos T, aumento na produção de citocinas pró inflamatórias pelos queratinócitos. Portanto, com este cenário e o aumento da angiogênese e hipermeabilidade vascular, a são psoriática (De Andrade Lima et al., 2011).

Em relação a hiperproliferação celular, também característica das lesões psoriáticas, pode-se associar a presença de citocinas estimuladoras, como a IL1, IL6, IL8 e INF  $\gamma$  estes participam de lesões a membrana plasmática e do recrutamento de neutrófilos, cenário que contribui para a ativação dos queratinócitos (De Andrade Lima et al., 2011).



**Figura 6** – Esquema da patogênese da psoríase. Extraído de Rendon & Schäkel, 2019.

#### 4.6. Tratamentos - Psoríase Moderada à Grave

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para psoríase, os pacientes com psoríase classificada como leve, podem fazer o tratamento com fármacos de uso tópico, que garantem uma alta segurança e eficácia. Já nos casos em que a avaliação PASI ou DLQC foi maior que 10, são pacientes com

psoríase classificada como moderada a grave e, para estes pacientes, além dos tratamentos tópicos, são indicadas terapias sistêmicas.

As terapias sistêmicas podem ser divididas em grandes grupos que são: fototerapias, medicamentos de primeira linha, sendo o metotrexato, acitretina e ciclosporina, e os imunobiológicos.

#### **4.6.1. Fototerapia**

A fototerapia é considerada como um tratamento de primeira linha para psoríase moderada a grave, de acordo com o PCDT. De modo geral, é indicada para pacientes com uma grande área acometida em que o tratamento tópico não é tolerado. É um tratamento feito a partir de radiação ultravioleta A e/ou B, podendo haver variações para cada paciente de acordo com a metodologia (uso de emoliente, frequência, aferição do equipamento e controle da dose) (de Carvalho et al., 2020).

De acordo com o PCDT, a radiação com UVB de faixa estreita é indicada para pacientes que se enquadram em: não tolerabilidade a medicamentos via oral; melhora rápida da lesão quando exposto ao sol, lesão de espessura fina, gestante ou lactantes, pacientes pediátricos (deve-se evitar fototerapia em casos pediátricos, mas se necessário, é indicado UVB) (PCDT Psoríase, 2019).

Já a fototerapia com radiação UVA é feita combinada a psoralenos, que são fotossensibilizantes, dando o nome ao tratamento de PUVA. Esse tratamento é indicado para pacientes com lesões com placas espessas, acometimento palmo-plantar, ungueal, falha a UVB (PCDT Psoríase, 2019).

O mecanismo de ação de UVB ainda não é completamente elucidado, entretanto, acredita-se que está relacionado a redução na produção dos queratinócitos e a interferência na apresentação de antígenos. Já a eficácia da PUVA está relacionada com os mecanismos imunossupressores (PCDT Psoríase, 2019).

#### **4.6.2. Metotrexato**

Desde 1972 é recomendado para o tratamento de psoríase pela FDA. É indicado para psoríase moderada a grave, exceto grávidas e também para tratamentos quimioterápicos, além de outras indicações como artrite psoríase (Libbs, 2015). Para psoríase, o tratamento com MTX pode ser feito isoladamente ou em combinação com outras terapias, como fototerapias, tratamentos tópicos, outros medicamentos de primeira linha e imunobiológicos (PCDT Psoríase, 2019).

Análogo ao ácido fólico, pode ser administrado por via oral, intramuscular ou subcutâneo. Sua posologia indicada é semanal, ou dividido em 2 ou 3 subdoses administradas com intervalos de 12 horas. O tratamento com MTX pode ser iniciado com doses de 5-15mg, com o aumento da dose semanal de 2,5 a 5mg, sendo a dose de manutenção variável de acordo com o paciente com máximo de 25mg. É indicado que doses acima de 15mg sejam administradas intramuscular ou subcutâneas (Libbs, 2015).

Sua ação farmacológica está relacionada a ligação e inibição da enzima diidrofolato redutase. Conseqüentemente, a redução do ácido fólico a ácido tetraidrofólico é inibida e, a síntese e reparo do DNA, além do processo de replicação são impactados. Apesar do seu mecanismo de ação não ter sido completamente esclarecido, sabe-se que o fármaco interfere na produção de células epiteliais e na apoptose dos queratinócitos (Blau Farmacêutica, 2019).

De acordo com os estudos pivotais, na semana 16, foi observado índice PASI75 em 41%, enquanto na semana 52 45%. Os eventos adversos mais comuns incluem alterações das enzimas hepáticas e intolerância gastrointestinal.

#### **4.6.3. Acitretina**

Desde 1980 a acitretina é utilizada para o tratamento de psoríase, sendo indicada para todos os tipos de psoríase porém apresenta melhores resultados nos casos de psoríase pustolosa generalizada e eritodermica. A associação com fototerapia (UVB e PUVA) é bastante comum, uma vez que combinadas, tanto a acitretina como a irradiação podem ser administradas em menores doses (PCDT Psoríase, 2019).

É um retinóide derivado da vitamina A e sua administração é via oral, por comprimidos comercializados em 10 ou 25mg, sendo a dose inicial de 25mg podendo haver aumento e/ou manutenção de dose até a dosagem máxima de 75mg, sendo melhor absorvida quando administrada com alimentos (Roche, 2012).

Seu mecanismo de ação ainda não foi completamente esclarecido para a psoríase, porém sabe-se que por se ligarem em receptores nucleares, os retinóides alteram a expressão gênica, atuando no crescimento e diferenciação celular na epiderme. Possui duas frentes de atuação, na derme, inibe migração dos neutrófilos para a epiderme e reduz os linfócitos T, conseqüentemente atua na cascata de citocinas; já na epiderme, há menor proliferação dos queratinócitos e aumento na diferenciação celular (Martins & Arruda, n.d.).

Deve-se considerar como eventos adversos as seguintes manifestações: fotossensibilidade, pele e mucosas secas, dor muscular, irritabilidade, depressão, aumento do colesterol e triglicérides, queilite, eflúvio (Roche, 2012). Os estudos pivotais indicaram na semana 12, índice PASI75 com 25mg/dia em 47%, 35mg/dia 69% e 50mg/dia 53% (de Carvalho et al., 2020).

#### **4.6.4. Ciclosporina**

Inicialmente utilizada como imunossupressor para pacientes transplantados, a ciclosporina é indicada para pacientes de psoríase moderada a grave desde 1979. Sabe-se que a psoríase é multifatorial e a troca de tratamentos impacta na qualidade de vida do paciente e, desta forma, deve-se evitar o rodizio de tratamentos quando há respostas terapêutica e/ou poucos eventos adversos. Entretanto, em oposição a essa diretriz, a terapia com ciclosporina a longo prazo, causa mais riscos do que benefícios ao paciente, sendo indicada por apenas de 8 à 16 semanas (de Carvalho et al., 2020; PCDT Psoríase, 2019).

A ciclosporina é um polipeptídeo cíclico que tem seu mecanismo de ação relacionado a inibição do desenvolvimento de células mediadoras, ou seja, acredita-se que bloqueia linfócitos durante o ciclo celular e, conseqüentemente, as linfocinas não são produzidas e liberadas, como ocorre com a IL2. Além disso, as

células apresentadoras de antígeno, mastócitos e queratinócitos também têm sua função reduzida, impactando na inflamação e infiltração dos linfócitos (de Carvalho et al., 2020; Novartis, 2015).

Comercializada em cápsulas de 25mg, 50mg e 100mg ou em solução oral 100mg/ml, tem como dose inicial 3-5mg/kg dia e sua dose de manutenção é redução de dose após controle da doença, até a suspensão. A dosagem diária deve ser dividida em duas doses ao dia (Novartis, 2015).

Os eventos adversos frequentes são: nefrotoxicidade, hipertensão, hiperplasia gengival, sintomas gastrointestinais, tremores, cefaleias, parestesias, hiperestésias distais, hipertricoes, hipertrigliceridemia. Já os raros consideram convulsões, úlceras gastrointestinais, aumento de peso, acne, anemia, hiperglicemia, hipercalemia, hiperuricemia e hipomagnesemia, além disso, os eventos adversos raro e muito raros envolvem doença coronariana, pancreatite, entre outros (Novartis, 2015).

Os estudos pivotais com CsA apresentaram PASI75 com 2,5 mg/kg/dia 48% e com 5mg/kg/dia 89% (de Carvalho et al., 2020).

#### **4.7. Terapias biológicas**

Imunobiológicos são medicamentos derivados da recombinação genética, podendo ser derivados de humanos ou outros animais. São uma classe importante no tratamento de psoríase moderada a grave (SHWETZ, 2012).

Dentre as possíveis classificações dos tratamentos com imunobiológicos, existem os anticorpos monoclonais. Estes são derivados do sequenciamento humano podendo ou não ter incorporação murina na sua parte variável. A representatividade murina interfere na nomenclatura, desta forma, são nomeados como anticorpos monoclonais quiméricos os que possuem 30% do sequenciamento de origem murina, enquanto os anticorpos monoclonais humanizados apresentam 10%. Já os que apresentam origem completamente humana, são chamados de anticorpos monoclonais humanos (SHWETZ, 2012).

Além dos anticorpos monoclonais, existem as proteínas de fusão que são classificadas também com moduladores de citocina. Estas apresentam uma região

que confere estabilidade a proteína e outra região composta por dois sítios alvos responsáveis pela ligação a proteína alvo (SHWETZ, 2012).

Pela nomenclatura, é possível definir se o imunobiológico em questão é um anticorpo monoclonal ou se é uma proteína de fusão. Caso terminado em *mab*, pode-se afirmar que é um anticorpo monoclonal, enquanto se for uma proteína de fusão, terá o sufixo *cept* (SHWETZ, 2012).

Assim como os moduladores de citocina, existem também os moduladores de células T. A atuação destes é relacionada a interação dos linfócitos T e células apresentadoras de antígeno (SHWETZ, 2012).

No Brasil, os medicamentos imunobiológicos aprovados são: infliximabe, adalimumabe, etarnecepte, ustequinumabe, secuquinimabe, guselcumabe e rizanquizumabe.

De acordo com as orientações do Guideline Britânico, a terapia imunobiológica é elegível aos pacientes que falharam diante terapias convencionais, no caso britânico metotrexato e ciclosporina; além de apresentarem índice PASI e DLQI maior que 10, como também a doença causar um grande impacto na qualidade de vida do paciente (Burden et al., 2017; Nast et al., 2020).

É importante que ao prescrever esse tipo de terapia, seja avaliado o equilíbrio entre benefícios e possíveis riscos da terapia, garantindo que o paciente esteja ciente. Além disso, exames de monitorização laboratorial são de extrema relevância, estes podem incluir hemograma, avaliação renal e hepática, PPD/IGRA, raio X de tórax, sorologias, entre outros (de Carvalho et al., 2020).

#### **4.7.1. Infliximabe**

Infliximabe é um imunobiológico que além da indicação para psoríase em placas, também é indicado para artrite psoriática, doença de Crohn, espondilite anquilosante e retocolite ulcerativa (de Carvalho et al., 2020).

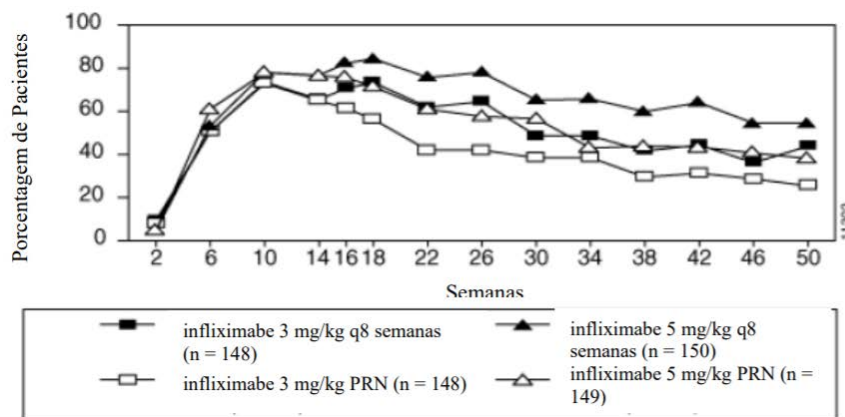
É um anticorpo monoclonal quimérico humano – murinho. É um anti TNF, desta forma, atua na ligação com o TNF- $\alpha$  e impossibilita a ligação deste com os receptores. Como consequência, citocinas pró inflamatórias cascadeadas pelo

TNF- $\alpha$  não são desencadeadas, como por exemplo, IL1 e IL6, além da não migração de leucócitos, produção de moléculas de adesão, entre outros (Janssen, 2020a).

É comercializado em ampolas com 100mg e administrado por via infusional. A dosagem inicial é de 5mg/kg na semana 0, 2 e 6, e depois a cada 8 semanas, podendo ser administrado por tempo indefinido. Caso ocorra perda de eficácia, pode ser feito ajuste de dose ou redução do espaçamento entre as infusões, caso não seja observado melhora, é indicado a suspensão do tratamento (de Carvalho et al., 2020).

A eficácia e segurança de IFN foram avaliadas em três estudos. Todas amostras eram compostas por adultos, com 18 anos ou mais, com psoríase em placas, índice PASI maior que 12 e BSA maior ou igual a 10. No primeiro estudo, EXPRESS, os pacientes foram submetidos a dosagem de 5mg/kg, já no segundo estudo, EXPRESS II, uma parcela da amostra foi submetida a 3mg/kg e outra 5mg/kg e por fim, o terceiro estudo, SPIRIT, avaliou pacientes que foram submetidos anteriormente a PUVA ou outra terapia sistêmica (Janssen, 2020a).

Sobre a eficácia de IFN, foi notado a melhora no índice PASI na semana 10, sendo 80%, 75% e 88% da amostra para os estudos I, II e III, respectivamente (Janssen, 2020a).



**Gráfico 1** – Proporção de pacientes alcançando melhora no PASI75. Extraído de Janssen, 2020a.

A classe de Anti TNF proporciona o aumento do risco de tuberculose, síndrome lúpus e insuficiência cardíaca III e IV. Além disso, os eventos adversos comuns incluem cefaleia, fadiga, infecção do trato respiratório superior, e reações no local da infusão e hipersensibilidade (Janssen, 2020a).

Infliximabe não possui indicação pediátrica. Já para mulheres grávidas, ocupa categoria B, ou seja, pode ser utilizado com orientação médica (Janssen, 2020a).

Para psoríase, esse medicamento está disponível apenas na rede privada.

#### **4.7.2. Etanercepte**

Assim como infliximabe, o etanercepte também possui outras indicações além da psoríase em placas, sendo elas espondilite anquilosante, artrite reumatoide e artrite psoriática. Pode ser prescrito para psoríase pediátrica e mulheres grávidas, uma vez que feito sob acompanhamento (Pfizer, 2020).

Também é um modulador de citocina, entretanto é uma proteína de fusão. É um dímero de proteína quimérica do receptor p75 do TNF humano, sua produção é feita a partir de engenharia genética e recombinação usando modelo animal. Sua ação está relacionada a capacidade de ligação com TNF- $\alpha$  e a linfotóxina- $\alpha$ , desta forma, impede que estes se liguem ao receptor TNF, inativando-o e interrompendo a cascata de citocinas mediadas por essa ativação. Sabe-se que, em lesões psoriáticas, há um alto nível de TNF e células inflamatórias, sendo este mecanismo de ação assertivo para a doença (Pfizer, 2020).

A administração deve ser feita por via subcutânea, podendo ser pela coxa, abdômen ou braço, sendo importante a variação dos locais de aplicação. A dosagem semanal é de 50mg, podendo ser administrada em duas injeções únicas de 25mg no mesmo dia ou com 3 a 4 dias de intervalo, até a semana 12 deve-se observar melhora no paciente, caso contrário, o tratamento deve ser interrompido. Ao longo do tratamento, a administração de 50mg semanal deve ser contínua, podendo ser administrada de uma vez, ou 25mg duas vezes durante a semana (Pfizer, 2020).

A avaliação da segurança e eficácia foi feita a partir de três estudos clínicos com pacientes adultos com psoríase em placas, em que avaliou-se a melhora do índice PASI75 e a resposta diante diferentes dosagens de ETN, 25mg e 50mg. Conclui-se que pacientes que faziam uso de 50mg duas vezes por semana apresentavam melhoras mais rápidas do que pacientes em que essa era a dosagem semanal. Na semana 12 do tratamento, 34% da amostra apresentou PASI 75 com a administração de 25mg, enquanto o grupo de pacientes que receberam 50mg, 49% (de Carvalho et al., 2020; Pfizer, 2020).

Por ser um Anti TNF, apresenta como eventos adversos os característicos da classe, que incluem aumento das chances de tuberculose, lúpus e descompensação de insuficiência cardíaca, entre outros (Pfizer, 2020).

O medicamento está disponível na rede pública de saúde e também incluso na lista de medicamentos que os planos de saúde devem disponibilizar.

#### **4.7.3. Adalimumabe**

Adalimumabe é um Anti TNF com indicação para psoríase em placas para pacientes adultos, além de outras doenças autoimunes, como doença de crohn, artrite reumatoide, artrite psoriática, entre outros (Abbvie, 2019).

É um anticorpo monoclonal de origem humana, a partir de sequenciamento das regiões variáveis leves e pesadas completamente humanas. Sua ação se dá pela ligação ao TNF, bloqueando a ligação com os receptores de superfície do TNF (p55 e p75). Desta forma, atua na inibição da inflamação por inibir a atividade biológica do TNF, importante citocina da cascata inflamatória. Nos pacientes com psoríase, foi observado a redução da espessura da epiderme, além de menos células inflamatórias infiltradas na região, entretanto, ainda é desconhecido a relação destas atividades e o mecanismo de ação de ADA (Abbvie, 2019; de Carvalho et al., 2020).

O tratamento deve ser iniciado com a aplicação de duas injeções de 40mg subcutâneas. A manutenção da dosagem, deve ser feita quinzenalmente com a aplicação de 40mg via subcutânea. É importante que haja resultados até a 16<sup>a</sup>

semana de tratamento, caso contrário, sugere-se a reavaliação dessa terapia (Abbvie, 2019; de Carvalho et al., 2020).

Os resultados de eficácia e segurança foram avaliados por estudos feitos com pacientes adultos, que apresentavam PASI maior ou igual a 10, candidatos a terapias sistêmicas ou fototerapias. O estudo REVEAL foi randomizado e avaliou a resposta PASI de pacientes com a administração de adalimumabe como a posologia indicada, neste estudo, notou-se a resposta PASI 75 na semana 16 de 71%. Outro estudo relatado, CHAMPION, comparou os efeitos de ADA comparado ao MTX. Neste segundo estudo, 79,6% com ADA apresentaram índice PASI 75 na semana 16, versus 35,5% de MTX (Abbvie, 2019).

Os eventos adversos incluem os eventos característicos da classe, com destaque a infecção no trato respiratório superior (Abbvie, 2019; de Carvalho et al., 2020).

Adalimumabe é um medicamento bastante utilizado para psoríase, tanto no mercado privado como no mercado público, uma vez que é disponibilizado pelo SUS.

#### **4.7.4. Certolizumabe Pegol**

Com aprovação pela ANVISA para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas desde 2019, certolizumabe pegol também é indicado para artrite reumatoide, doença de crohn e artrite psoriática. É um anticorpo monoclonal e sua ação está relacionada a inibição do TNF. Assim como os outros Anti TNFs, atua na cascata de inflamação por inibir a atividade biológica do TNF (PCDT Psoríase, 2019).

Para iniciar o tratamento, deve-se administrar na semana 0, 2 e 4, 400mg, a partir de duas injeções subcutâneas de 200mg cada. A dose de manutenção é variável de acordo com o peso corporal do paciente, caso tenha até 90kg, é indicado 200mg a cada duas semanas, se maior que 90kg, 400mg no mesmo intervalo de tempo (AstraZeneca, 2013).

Estudos feitos em 2012 avaliaram a eficácia de CZP comparado ao placebo, com um grupo amostral de pacientes com psoríase com índice PASI >12. Receberam a dose inicial de 400mg e depois dosagens de 200mg ou 400mg, de

acordo com o peso corporal. Na semana 12, os resultados comprovaram a melhora PASI75 em pacientes com CZP quando comparados aos pacientes que receberam placebo (Campanati et al., 2017).

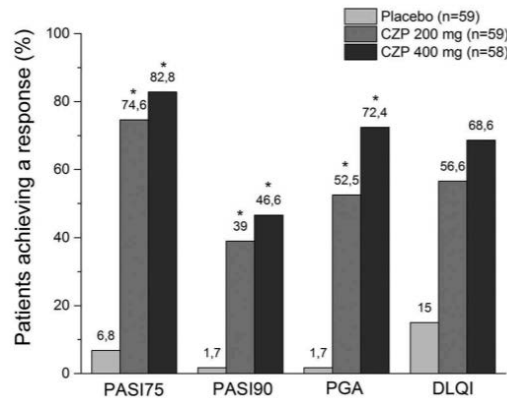


Figure 1. Clinical response at week 12 as measured by patients achieving PASI75, PASI90, PGA clear-almost clear and DLQI of 0 or 1.

**Gráfico 2 – Resposta clínica com CZP até a semana 12 . Extraído de Campanati et al., 2017.**

#### 4.7.5. Ustequinumabe

É indicado para pacientes com psoríase que não apresentaram melhora diante os outros tratamentos sistêmicos, incluindo ciclosporina, metotrexato e PUVA (PCDT Psoríase, 2019). Além disso, é indicado para doença de crohn, retocolite ulcerativa e artrite psoriática (Janssen, 2021).

É um anticorpo monoclonal completamente humano que inibe a atividade das citocinas IL12 e IL 23. Em pacientes com psoríase, os níveis destas interleucinas são elevados e, desta forma, impactam na inflamação. Isso por interferir na diferenciação das células T em CD4+ e na produção de INF- $\gamma$ , além de impactar na via do TH17 e toda cadeia de citocinas secretadas a partir desta célula (Janssen, 2021).

A dose indicada para o tratamento é de 45mg na semana 0 e 4, sendo a manutenção feita com a mesma dosagem a cada 12 semanas. De acordo com a avaliação médica, em pacientes que a resposta não esteja ideal, pode-se fazer um ajuste de dose para 90mg a cada 12 semanas. Caso não seja observado melhora até a semana 28, é indicado interrupção do tratamento (Janssen, 2021).

De acordo com os estudos PHOENIX 1 e PHOENIX 2, na semana 12, o índice de resposta PASI 75 para UST 45mg e 90mg foram respectivamente: 67% e 66%; e 67% e 76%. Além do índice PASI, notou-se melhora do DQLI, impactando positivamente na qualidade de vida do paciente (Janssen, 2021).

Os eventos adversos comuns mapeados, englobam infecções no trato respiratório superior, nasofaringite, prurido mal estar, infecções dentais, náusea, vômito, fadiga, cefaleia e infecções no local da administração (de Carvalho et al., 2020; Janssen, 2021).

Ainda não há estudos que comprovem a indicação para grávidas, portanto é classificado na categoria B. Já para psoríase pediátrica, pode ser indicado (Janssen, 2021).

No Brasil, ustequinumabe foi incorporado no Rol da ANS há pouco tempo e desde então, deve ser coberto pelos planos de saúde privado. Já no sistema público, é disponibilizado pelo SUS desde 2020.

#### **4.7.6. Secuquinumabe**

Com indicação para psoríase moderada a grave, Secuquinumabe também apresenta outras indicações, sendo elas artrite psoriática e espondilite anquilosante. Desde 2015 foi aprovado para pacientes adultos que possuem indicação de tratamentos sistêmicos ou fototerapia (de Carvalho et al., 2020).

Secuquinumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano, é um inibidor de interleucina que atua inativando a ação biológica da IL17, destaque para IL17A. Especificamente a IL17A tem origem celular Th17 e assim como as outras da classe IL17, têm um papel importante na inflamação, infiltração de neutrófilos entre outros, o que a torna um potencial alvo de mecanismos de ação de medicamentos para psoríase (Novartis, 2021).

Assim como outros medicamentos para psoríase, sua administração é por via subcutânea. Tanto a dosagem inicial como a de manutenção, é indicado 300mg a partir de duas injeções subcutâneas. Até a semana 4, o medicamento deve ser administrado semanalmente e em seguida, mensalmente (Novartis, 2021).

Os resultados de eficácia foram avaliados em quatro estudos, sendo a eficácia comparada ao placebo, ETN e UST. No estudo Erasure, a comparação foi feita versus placebo e na semana 12, 81,6% atingiu PASI75. Nesta mesma semana, 75,9% PASI75 pelo estudo Feature. A comparação com UST foi feita no estudo Clear, e na semana 16, 93,1% atingiu PASI75 com SCK versus 82,7% que com UST. Por fim, o estudo Sculpture avaliou a manutenção de dose e “tratamento conforme necessário”, neste caso, observou melhores resultados nos pacientes que tiveram um regime de manutenção de dose (Novartis, 2021).

Os eventos adversos observados comuns da classe são neutropenia, trombocitopenia e infecções fungicas. Além disso, foram observados casos de nasofaringite, rinite, rinorreia, urticaria, herpes e diarreia (de Carvalho et al., 2020; Novartis, 2021).

Pacientes podem ter acesso ao medicamento tanto por via privada como por via pública, pelo SUS, sendo recomendado como segunda linha de tratamento de acordo com a CONITEC.

#### **4.7.7. Ixequimumabe**

É indicado a pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave elegíveis a terapia sistêmica. Além da psoríase, também é indicado para pacientes com artrite psoriática e espondilite anquilosante (Lilly, 2017).

Assim como o SCK, IXE também é um inibidor de interleucina 17A. Portanto, atua na inibição dessa citocina bastante expressiva em pacientes com psoríase (Lilly, 2017).

A administração é subcutânea e na semana 0 é indicado 160mg, sendo duas injeções de 80mg, em seguida, 80mg na semana 2, 4, 6, 8, 10 e 12. A dose de manutenção é de 80mg e deve ser feita a cada 4 semanas (Lilly, 2017).

Foram feitos três estudos para avaliar eficácia e segurança, neles foi feita uma comparação entre placebo e ETN. Além disso, também foi avaliado a periodicidade das doses de manutenção. Nos três estudos (UNCOVER-1, UNCOVER-2 e UNCOVER-3), foi administrado 160mg de IXE como dose inicial e 80mg a cada duas ou quatro semanas. Na semana 12, os resultados obtidos para

resposta PASI 75 foram, respectivamente: 82,6%, 89,7% e 87,3%, enquanto a resposta com ETN 50mg duas vezes por semana foi de 41,6% no UNCOVER-2 e 53,4% no UNCOVER-3. Nestes estudos também foi relatado a melhora da qualidade de vida dos pacientes, com reduções significativas de DLQI. Após comercialização, foi avaliado também a resposta em comparação a UST (IXORA-S) e GUS (IXORA-R), em que em ambos estudos, apresentou melhores resultados (de Carvalho et al., 2020; Lilly, 2017).

Por ser um medicamento da mesma classe do SCK, os eventos adversos são semelhantes, com destaque a candidíase como infecção fungica, além da trombocitopenia, neutropenia e infecções do trato respiratório superior (de Carvalho et al., 2020; Lilly, 2017).

#### **4.7.8. Guselcumabe**

É indicado para pacientes adultos candidatos a terapia sistêmica ou fototerapia com psoríase moderada a grave e, desde março de 2020, também é indicado para artrite psoriática (Janssen, 2020b).

É um anticorpo monoclonal humano que se liga seletivamente a IL 23. Seu mecanismo de ação está relacionado com a inibição da cadeia inflamatória, uma vez que a IL23 atua na regulação e diferenciação de células T (Th17 e Tc17). Desta forma, importantes citocinas inflamatórias como por exemplo IL17A, IL17F e IL22 são afetadas e normalizadas. Portanto, a atividade de GUS está relacionada ao bloqueio da ligação da IL 17 com o receptor na superfície celular (Janssen, 2020b).

É comercializado em caneta injetáveis com 100mg e sua posologia deve ser feita de maneira subcutânea com dosagem inicial na semana 0 e 4 de 100mg, em seguida de doses de manutenção de 100mg a cada 8 semanas. Espera-se que o paciente apresente resultados antes da semana 16, caso contrário, o tratamento deve ser interrompido (Janssen, 2020b).

Os resultados de eficácia foram avaliados em quatro estudos de fase 3. Dois destes estudos (VOYAGE-1 e VOYAGE-1), avaliaram a resposta versus ADA e placebo. Na semana 16, as respostas PASI 75 observadas, foram,

respectivamente, 91,2% com GUS vs 73,1% com ADA; 86,3% com GUS versus 68,5% com ADA. Em relação ao DQLI, os pacientes com GUS também apresentam melhores resultados comparado aos pacientes com ADA. Outro estudo (NAVIGATE) avaliou pacientes que não apresentaram resposta até a semana 16 com UST, neste estudo, foi observado resultados benéficos na troca terapêutica. Por fim, o último estudo comparou com SCK, sendo o desfecho esperado na semana 48, com resposta PASI90 em 84,5% da amostra com GUS versus 70% com SCK (Janssen, 2020b) .

Por ser o único medicamento desta classe, até o momento não foram observados eventos adversos específicos da classe. Porém, os eventos adversos comuns observados incluem infecção no trato respiratório superior, micoses, herpes simples, cefaleia, urticária e gastroenterites, além de reação no local da administração (de Carvalho et al., 2020; Janssen, 2020b).

#### **4.7.9. Risanquizumabe**

Atualmente, é indicado apenas para pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave com indicação a fototerapia ou tratamentos sistêmicos (Abbvie, 2020).

Risanquizumabe é um anticorpo monoclonal humano com afinidade a IL23. Ao se ligar a subunidade p19 desta interleucina, impacta na estimulação e produção de outras interleucinas a partir das células T, com destaque a IL17. Desta forma, o recrutamento de neutrófilos e angiogênese cascadeados pela IL17 são reduzidos, assim como a proliferação dos queratinócitos (Abbvie, 2020).

A posologia indicada inclui 150mg via subcutânea na semana 0 e semana 4, com doses de manutenção a cada 12 semanas de 150mg, sendo comercializado em seringas com 150mg (Abbvie, 2020).

O desfecho esperado é a resposta PASI90 na semana 16, sendo avaliado em estudos pivotais (UltIMMa-1 e UltIMMa-2) apresentando os resultados de 75,3% e 74,8%, respectivamente. A comparação com outros medicamentos apresentaram resultados positivos, versus UST (UltIMMa-1), na semana 16 a resposta PASI90 observada foi de 75,3% versus 42% de UST. Já quando

comparado a ADA (IMMvent), na semana 16 a resposta PASI90 obtida foi 72% de RIS versus 47% (de Carvalho et al., 2020).

Até o momento, os eventos adversos relatados incluem cefaleia, infecções no trato respiratório superior, fadiga, micoses superficiais e reação no local da injeção (Abbvie, 2020; de Carvalho et al., 2020).

#### **4.7.10. Brodalimumabe**

Aprovado apenas na Europa e Japão, este medicamento é indicado para pacientes adultos com psoríase em placas candidatos a terapias sistêmicas ou fototerapias. Assim como a maioria dos imunobiológicos, sua administração é subcutânea, sendo indicado 210mg na semana 0, 1 e 2, seguido de 210mg a cada semana como dosagem de manutenção (Iznardo & Puig, 2020).

É um anticorpo monoclonal humano com ação na interleucina 17RA, inibindo interações com outras citocinas como IL17A, IL17F, IL17C e IL17A/F e IL25 (Iznardo & Puig, 2020).

Os estudos pivotais (AMAGINE-1, AMAGINE-2 e AMAGINE-3) apontaram na semana 12 a resposta PASI75 de 83%, 86% e 85%. Em relação a eficácia sustentada, os estudos apontaram resultados em 2 anos (Iznardo & Puig, 2020).

Os eventos adversos mais comuns reportados até a semana 12 incluem infecções no trato respiratório superior, artralgia e nasofaringite, além de cefaleia, diarreia, reações no local da administração e fadiga (Iznardo & Puig, 2020).

#### **4.7.11. Tildraquizumabe**

Aprovado na Europa, tildraquizumabe é indicado para pacientes adultos candidatos a terapias sistêmicas. É um anticorpo monoclonal produzido a partir de células do ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia recombinante ADN. Sua atividade está relacionada a inibição da ligação da IL23 com seu receptor, impactando na cascata inflamatória a partir da ação na IL17 e células CD4+ (Sinclair & Thirhar Palanivelu, 2019).

Os estudos pivotais avaliaram tanto a dosagem de 100mg como 200mg, comparadas ao placebo. No estudo SURFACE 1, na semana 12 foi obtido a

resposta PASI75 por 62% e 64% para 200mg e 100g, respectivamente. Já no estudo SURFACE 2, na mesma semana e ordem, os resultados PASI75 obtidos foram 66% e 61%. Portanto, a posologia indicada é na semana 0 e 4, 100mg por via subcutânea, seguidas de 100mg semanal. A dosagem pode ser ajustada por razões específicas, como peso corporal superior a 90kg. É indicado que o tratamento seja suspenso caso atinja a semana 28 sem apresentar resultados positivos (Sinclair & Thirthar Palanivelu, 2019).

Os eventos adversos incluem infecções no trato respiratório superior, gastroenterite, cefaleia, náusea, diarreia e reações no local da administração (Sinclair & Thirthar Palanivelu, 2019).

#### **4.8. Comorbidades e Impactos na vida do paciente**

As comorbidades são bastante comuns em pacientes com psoríase, relacionadas a psoríase por fatores genéticos, hábitos de vida ou resultados dos impactos causados pela doença na qualidade de vida do paciente.

Acredita-se que entre 20 a 30% dos pacientes com psoríase também desenvolvem artrite psoriática. Esta é uma doença que une as manifestações psoriáticas à manifestações articulares, impactando diferentes tecidos, incluindo sinovial, cartilaginoso, ósseo, enteses e tendões, podendo resultar em perdas de movimentos. Esta comorbidade possui grande herança genética assim como a psoríase (Di Meglio & Nestle, 2017)

Ainda por razões genéticas, é comum que os pacientes com psoríase desenvolvam também doenças inflamatórias intestinais, incluindo doença de Crohn e retocolite ulcerativa. Sabe-se que pacientes com psoríase possuem 2,9 mais chances de desenvolver doença de Crohn, já pacientes com doença de Crohn têm suas chances aumentadas em 7x para desenvolver psoríase (de Oliveira et al., 2015). Além disso, é comum também o desenvolvimento de outras doenças autoimune como esclerose múltipla.

De acordo a entidade Psoríase Brasil, outras comorbidades bastante prevalentes são: doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade, uveítes, dislipidemia, depressão, tabagismo e alcoolismo. Entre essas comorbidades,

destaca-se a participação de doenças psicossociais, como tabagismo, alcoolismo, obesidade e depressão (Souza, 2017).

Segundo a OMS, pode-se definir como qualidade de vida a “percepção individual de um completo bem estar físico, mental e social”. Portanto, observa-se que muitas vezes a vida do paciente é impactada em pelo menos um dos aspectos citados pela OMS, quando não todos. Desta forma, a qualidade de vida é bastante relevante na avaliação médica, sendo considerada na ponderação da gravidade do paciente para a escolha da melhor terapia indicada (de Carvalho et al., 2020).

## **5. CONCLUSÕES**

Por fim, é notória complexidade da psoríase, tanto pelos aspectos fisiopatológicos como nos impactos na vida do paciente. Portanto, a jornada do paciente com psoríase em placas moderada a grave, possui dois grandes pilares: o tratamento em si, em que envolve todas consequências e processo de acesso, como os impactos da doença em sua vida.

Atualmente, o paciente com psoríase busca a remissão dos seus sintomas. Nos casos de psoríase em placas moderada a grave, a jornada de tratamento é iniciada muitas vezes pela fototerapia, seguida de medicamentos sistêmicos, até que chegue aos imunobiológicos. É comum a periodicidade limitada dos tratamentos, uma vez que os sintomas ficam adormecidos por um tempo limitado, obrigando o paciente evoluir nas linhas de tratamento.

Os imunobiológicos são terapias bastante eficazes para os casos mais graves, entretanto, seus custos muitas vezes limitam o acesso generalizado. Atualmente, a maior parte destas tecnologias são patenteadas, com exceção do adalimumabe, etanercepte e infliximabe, o que proporciona um mercado bastante competitivo. Desta forma, o preço é um fator de grande relevância na escolha das terapias disponíveis por instituições públicas e privadas.

Como os imunobiológicos são medicamentos de alto custo, o paciente muitas vezes tem acesso apenas por vias públicas ou vias privadas, como por planos de saúde, sendo raro os casos em que a compra é feita pelo próprio

paciente. Desta forma, é comum que ele fique susceptível as priorizações feitas pelas instituições, em que a intercambialidade de medicamentos pode fazer parte.

A disponibilidade de diversas opções de tratamento é de extrema relevância para a jornada de tratamento do paciente. O cenário atual conta com terapias de diversos mecanismos de ação, além de eficácia e seguranças comprovadas, havendo medicamentos bem consolidados versus novos mecanismos de ação inovadores e eficientes. Entretanto, este panorama diverso ainda não reflete completamente a todos pacientes, uma vez que barreiras de acesso são comuns. Além disso, vale destacar que o cenário atual conta com alguns biossimilares, em que há a promoção da intercambialidade de medicamentos, em que pode haver impactos para o paciente e sua evolução clínica.

Portanto, para o paciente com psoríase, documentos como Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, como medicamentos cobertos pela Agência Nacional de Saúde, possuem grande peso na escolha dos tratamentos.

A qualidade de vida do paciente com psoríase é um outro ponto de destaque, uma vez que além de comorbidades possíveis por herança genética, ele pode desenvolver comorbidades causadas pelos impactos da doença em sua vida. Os impactos das lesões psoriaticas podem acarretar em depressão, tabagismo, alcoolismo, isolamento, falta de auto estima, entre outras consequências em que notasse as consequências na vida do paciente.

Além disso, os eventos adversos das terapias também são destacáveis. No caso dos imunobiológicos, a eficácia sustentada e segurança são fortalezas destas terapias, entretanto, o aspecto de comodidade posológica difere. Até o momento, todos imunobiológicos são administrados por via subcutânea ou infusional. Quando comparada as duas vias de administração existentes, os subcutâneos são mais cômodos, porém, em ambos casos, as reações nos locais de administração são bastante comuns, além de eventos adversos de cada classe, como tuberculose no caso dos Anti TNFs.

Portanto, conclui-se que atualmente no Brasil existem diversas tecnologias em que suas eficácias são comprovadas e de extrema relevância para pacientes com psoríase. Entretanto, estes pacientes são limitados em barreiras de acesso

que muitas vezes orientam os primeiros tratamentos. Além disso, os impactos da doença são relevantes e devem ser um ponto de atenção.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Abbvie. (2019). *Bula Humira*. 1–7. Disponível em: <<https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbvie-dotcom/br/documents/HUMIRA-AC-VP.pdf>>. Acessado em: 05 de Abril de 2021.
2. Abbvie. (2020). *Bula Skyrizi*. Disponível em: <<https://www.abbvie.com.br/content/dam/abbvie-dotcom/br/documents/Skyrizi-VP.pdf>> . Acessado em 24 de Abril de 2021.
3. AstraZeneca. (2013). *Bula Cimzia*. Disponível em: <<https://www.4bio.com.br/wp-content/uploads/2019/06/Cimzia-759.pdf>>. Acessado em 28 de Março de 2021.
4. Blau Farmacêutica. (2019). *Bula Metotrexato*. Disponível em: <[https://www.blau.com.br/storage/app/media/Bulas%20Novas%202019/MTX\\_Bula\\_Profissional.pdf](https://www.blau.com.br/storage/app/media/Bulas%20Novas%202019/MTX_Bula_Profissional.pdf)>. Acessado em: 15 de Março de 2021.
5. Boehncke, W. H., & Schön, M. P. (2015). Psoriasis. In *The Lancet* (Vol. 386, Issue 9997, pp. 983–994). Lancet Publishing Group.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61909-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61909-7)
6. Burden, D., MacMahon, E., & Murphy, R. (2017). *British Association of Dermatologists FULL VERSION Guidelines for biologic therapy for psoriasis Methods, evidence and recommendations*. [www.nice.org.uk/accreditation](http://www.nice.org.uk/accreditation).
7. Campanati, A., Benfaremo, D., Luchetti, M. M., Ganzetti, G., Gabrielli, A., & Offidani, A. (2017). Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 17(3), 387–394.  
<https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1283401>
8. Dand, N., Mahil, S. K., Capon, F., Smith, C. H., Simpson, M. A., & Barker, J. N. (2020). Psoriasis and genetics. In *Acta Dermato-Venereologica* (Vol. 100, Issue 100-year theme: Psoriasis, pp. 54–64). Medical Journals/Acta D-V.

- <https://doi.org/10.2340/00015555-3384>
9. De Andrade Lima, E., De, M., & Lima, A. (2011). Imunopatogênese da psoríase: revisando conceitos \* Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. In *An Bras Dermatol* (Vol. 86, Issue 6).
  10. de Carvalho, A. V., Romite, R., & Duarte, G. V. (2020). *Consenso Brasileiro de Psoríase*.
  11. de Oliveira, M. de F. S. P., Rocha, B. de O., & Duarte, G. V. (2015). Psoriasis: Classical and emerging comorbidities. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 90(1), 09–20. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153038>
  12. Di Meglio, P., & Nestle, F. O. (2017). Immunopathogenesis of psoriasis. In *Clinical and Basic Immunodermatology: Second Edition* (pp. 373–395). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-29785-9\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-319-29785-9_21)
  13. Fang, R., & Sun, Q. (2020). Guttate Psoriasis. *Indian Pediatrics*, 57(6), 596–597. <https://doi.org/10.1007/s13312-020-1880-0>
  14. Flytström, I. (2012). *Different aspects of psoriasis etiology and treatment*. Department of Dermatology and Venereology, Sahlgrenska University Hospital, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg.
  15. Iznardo, H., & Puig, L. (2020). The safety of brodalumab for the treatment of psoriasis. *Expert Opinion on Drug Safety*, 19(4), 365–372. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1730326>
  16. Janssen. (2020a). *Bula Remicade*. Disponível em: <[https://www.janssen.com/brasil/sites/www\\_janssen\\_com\\_brazil/files/prod\\_files/live/remicade\\_pub\\_vps.pdf](https://www.janssen.com/brasil/sites/www_janssen_com_brazil/files/prod_files/live/remicade_pub_vps.pdf)>. Acessado em: 02 de Março de 2021.
  17. Janssen. (2020b). *Bula Tremfya*. Disponível em: <[https://www.janssen.com/brasil/sites/www\\_janssen\\_com\\_brazil/files/prod\\_files/live/tremfya\\_pub\\_vps.pdf](https://www.janssen.com/brasil/sites/www_janssen_com_brazil/files/prod_files/live/tremfya_pub_vps.pdf)>. Acessado em 15 de Abril de 2021.
  18. Janssen. (2021). *Bula Stelara*. Disponível em: <[https://www.janssen.com/brasil/sites/www\\_janssen\\_com\\_brazil/files/prod\\_fil](https://www.janssen.com/brasil/sites/www_janssen_com_brazil/files/prod_fil)

- es/live/stelara\_pub\_vps.pdf>. Acessado em 13 de Abril de 2021.
19. Kamiya, K., Kishimoto, M., Sugai, J., Komine, M., & Ohtsuki, M. (2019). Risk factors for the development of psoriasis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 18). MDPI AG.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20184347>
20. Libbs. (2015). *Bula Metotrexato*. Disponível em: <  
<https://www.libbs.com.br/wp-content/uploads/2015/12/Bula-Fauldmetro-Profissional-ampliada.pdf>>. Acessado em 01 de Março de 2021.
21. Lilly, E. (2017). *Bula Taltz*. Disponível em: <  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pt.pdf)>. Acessado em: 17 de Abril de 2021.
22. Martins, G. A., & Arruda, L. (n.d.). *Tratamento sistêmico da psoríase-Parte I: metotrexato e acitretina \* Systemic treatment of psoriasis-Part I: methotrexate and acitretin \* Educação Médica Continuada / Continuing Medical Education* (Vol. 79, Issue 3).
23. Nast, A., Smith, C., Spuls, P. I., Avila Valle, G., Bata-Csörgö, Z., Boonen, H., De Jong, E., Garcia-Doval, I., Gisondi, P., Kaur-Knudsen, D., Mahil, S., Mälkönen, T., Maul, J. T., Mburu, S., Mrowietz, U., Reich, K., Remenyik, E., Rønholt, K. M., Sator, P. G., ... Dressler, C. (2020). EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(11), 2461–2498.  
<https://doi.org/10.1111/jdv.16915>
24. Neimann, A. L., Porter, S. B., & Gelfand, J. M. (2006). The epidemiology of psoriasis. *Expert Review of Dermatology*, 1(1), 63–75.  
<https://doi.org/10.1586/17469872.1.1.63>
25. Novartis. (2015). *Bula - Ciclosporina*. Disponível em: <  
<https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/2965.pdf>>. Acessado em 01 de Março de 2021.
26. Novartis. (2021). *Bula Cosentyx*. Disponível em: <  
<https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/3219.pdf>>. Acessado

em 14 de Abril de 2021.

- 27.PCDT Psoríase. (2019). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Psoríase*. <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>,
- 28.Pfizer. (2020). *Bula Enbrel*. Disponível em: <  
[https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Enbrel\\_Profissional\\_de\\_Saude\\_52.pdf](https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Enbrel_Profissional_de_Saude_52.pdf)>. Acessado em 18 de Abril de 2021.
- 29.Rendon, A., & Schäkel, K. (2019). Psoriasis pathogenesis and treatment. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 6). MDPI AG.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20061475>
- 30.Roche. (2012). *Bula - Acitretina*. Disponível em: <  
<https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/neotigason.pdf>>.  
Acessado em 01 de Março de 2021.
- 31.Romiti, R., Maragno, L., Arnone, M., Denise, M., & Takahashi, F. (2009). Psoríase na infância e na adolescência \* Psoriasis in childhood and adolescence EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA. In *An Bras Dermatol* (Vol. 84, Issue 1).
- 32.SHWETZ, G. A. (2012). *AVALIAÇÃO DOS PACIENTES EM USP DE IMUNOBIOLOGICOS DO AMBULATÓRIO DE PSORÍASE DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ*.
- 33.Sinclair, R., & Thirthar Palanivelu, V. (2019). Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 15(1), 5–12.  
<https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1544493>
- 34.Sousa, C. C. (2018). *A Psoríase*. 62.
- 35.Souza, G. L. de; J. C. P. S. (2017). Relatório Global sobre a Psoríase. *Psoríase Brasil*.

*Jacqueline Suga*

Data e assinatura do aluno(a)

São Paulo, 15/06/2021

Data e assinatura do orientador(a)