



MANEJO DE IMUNOBIOLOGICOS NA PSORÍASE - ESPAÇAMENTO DE DOSES, SUSPENSÃO OU TRATAMENTO INTERMITENTE

Palavras-Chave: PSORÍASE, ARTRITE PSORIÁTICA, IMUNOSSUPRESSORES, IMUNOTERAPIA, TERAPIA BIOLÓGICA, USO OFF-LABEL.

Autores(as):

JOANA OLIVEIRA DE SOUZA, FCM – UNICAMP

Prof^a. Dr^a. RENATA FERREIRA MAGALHÃES (orientadora), FCM - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

Psoríase é uma doença inflamatória crônica multissistêmica, com predomínio de manifestações cutâneas e articulares¹. Apresenta-se com placas eritematosas e descamativas nas superfícies extensoras como cotovelo e joelhos, que podem se disseminar por todo o corpo, couro cabeludo, dobras, unhas, palmas e plantas. Causa importante impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, incluindo prejuízo físico e mental, equiparando-se ao observado em pacientes com câncer, artrite, diabetes, hipertensão e doenças cardíacas^{2,3,4}. Além disso, a psoríase grave é associada à mortalidade elevada e à diminuição na expectativa de vida em 3,5 anos para homens e 4,4 anos para mulheres⁵.

Os instrumentos direcionados à avaliação da gravidade da doença e a guiar seu tratamento são os escores clínicos. Entre eles, um dos mais utilizados é o Psoriasis Area and Severe Index (PASI)⁷. Na avaliação da resposta terapêutica, considera-se PASI 75 a melhora de 75% em relação à pontuação basal de um paciente, sendo considerado o desfecho principal da maioria dos estudos clínicos^{6,7}.

Os casos moderados a graves que necessitam de tratamento sistêmico correspondem a 20% do total de pacientes com psoríase⁷. As modalidades iniciais são fototerapia, metotrexate, acitretina e ciclosporina, considerados tratamentos convencionais, com eficácia em torno de 50 a 60% de PASI75^{7,8}. Os medicamentos biológicos estão indicados em casos de falha ou contra-indicação aos tratamentos convencionais, e são comprovadamente mais eficazes em induzir e manter remissão clínica com menos riscos e eventos adversos no longo prazo⁸. As drogas desta classe disponíveis para o tratamento da psoríase são anticorpos monoclonais e podem ser classificadas de acordo com seu alvo terapêutico, sendo eles: o fator de necrose tumoral (TNF- α), como adalimumabe, etanercept, infliximabe e certolizumabe; a interleucina 12/23, como ustequinumabe, anti-IL-23, como guselcumabe e rizanquizumabe; ou interleucina-17, como secuquinumabe, brodalumabe e ixequizumabe⁸.

As drogas são administradas via subcutânea e sua posologia pode variar, após a fase de indução, desde doses semanais até a cada 12 semanas, a depender da droga escolhida. Dentre os efeitos

colaterais conhecidos, destacam-se as reações locais inerentes à aplicação, a reativação de quadros infecciosos como a tuberculose, além de reações paradoxais⁸.

É escasso o conhecimento sobre o perfil desses pacientes e a possibilidade de espaçamento das doses ou interrupção do tratamento após atingida a remissão terapêutica. Essa possibilidade acarretaria benefícios individuais, reduzindo eventos colaterais secundários à medicação, além de benefícios coletivos, redirecionando recursos financeiros destinados à saúde.

OBJETIVOS:

Realizar revisão narrativa sobre o tema espaçamento e/ou suspensão do tratamento com imunobiológicos na psoríase.

Avaliar o perfil dos pacientes em uso de imunobiológicos para tratamento da psoríase.

Avaliar regimes de doses espaçadas e/ou suspensão de tratamento imunobiológico em pacientes com psoríase moderada a grave em acompanhamento no ambulatório de Dermatologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP no período de 2019 a 2022.

Identificar características preditoras de boa resposta à redução ou suspensão de doses.

METODOLOGIA:

Foi realizada a revisão bibliográfica narrativa do tema em questão. A busca ocorreu na base eletrônica PubMed®, abrangendo trabalhos dos últimos 5 anos e utilizando os seguintes descritores MeSH: "psoriasis", "Arthritis, Psoriatic", "Antibodies, M

onoclonal, "Biological Therapy", "immunobiologic", "Immunosuppressive Agents", "Off-Label Use", "Recurrence". Além disso, houve a seleção manual de produções do departamento de dermatologia da Unicamp pertinentes à criação de um algoritmo institucional de espaçamento entre doses de imunobiológicos para pacientes com psoríase^{9,10}.

Para a aquisição de dados, foi solicitado ao HC-Unicamp/AghUse (SAC-HC) nome, número HC, data de nascimento, idade, sexo, data da última consulta e raça dos pacientes que frequentaram os ambulatórios de dermatologia do HC Unicamp voltados à psoríase e tratamento com imunobiológicos, categorizados no CID L40.0 no período entre 01/01/2018 e 31/10/2022. A partir disso, foram recebidos 1455 prontuários via SAC-HC, sendo selecionados 530 deles (511 recebidos pelo SAC HC após exclusão de duplicatas e 30 manualmente nos ambulatórios – há intersecção). Foram realizadas as análises retrospectivas individualmente, sendo que 83 atendem aos critérios de inclusão e não são rejeitados por critérios de exclusão.

Os critérios de inclusão na pesquisa foram: uso de adalimumabe, etanercepte ou ustekinumabe e ausência de falha primária ou secundária a imunobiológicos da mesma classe. Foram considerados critérios de exclusão a descontinuidade do seguimento clínico durante o tratamento, uso concomitante de outros tratamentos sistêmicos para psoríase e indivíduos com idade inferior a 18 anos. Vale ressaltar, ainda, que artrite psoriática não foi critério de exclusão da pesquisa.

Para cada um dos pacientes inclusos no estudo, foram coletadas e formatadas em tabela Excel as seguintes informações: nome, HC, data de nascimento, idade (anos), sexo, data da última consulta, raça, tempo de doença (anos), comorbidades (obesidade, diabetes mellitus - DM, hipertensão arterial-HAS, depressão, ansiedade, doença inflamatória intestinal - DII, artrite), tabagismo, tratamentos prévios, forma clínica, áreas acometidas, espaçamento atual, tempo até alterar esquema (se aplicável), PASI atual e inicial. Foi realizado treinamento no sistema Aghuse para acessar prontuários.

Os sujeitos foram classificados em três grupos: Grupo A (submetidos a espaçamento de doses); grupo B (submetidos a suspensão da droga) e grupo controle (tratados segundo a recomendação do fabricante). Para cada grupo, foram separados os pacientes que apresentaram recidivas dos que sustentaram resposta PASI75 por ao menos 1 ano. Será então realizada análise estatística das variáveis a fim de identificar fatores preditores de boa resposta à suspensão de imunobiológicos.

RESULTADOS PARCIAIS E DISCUSSÃO:

No presente estudo, foram incluídos 83 pacientes, sendo 48 homens e 35 mulheres, com idade média de 52,7 anos. Quanto à cor da pele, 85,5% dos indivíduos estudados é de cor branca, 13,3% são pardos e 1,2% são pretos. Tabagismo está presente em 15,7% dos pacientes e a média de tempo de doença é de 17,5 anos, com valor máximo de 52 anos e mínimo de 3 anos. Dentre as comorbidades pesquisadas, a mais frequente foi artrite, presente em 35,1% dos indivíduos. A prevalência das demais comorbidades é, respectivamente: HAS 33,1 %, DM 22,9%, obesidade 14,5%, depressão 13,3%, ansiedade 8,4%, DII 0%; outras comorbidades estão presentes em 45,8% dos sujeitos e 19,3% não possuem nenhuma comorbidade associadas. Adalimumabe foi o imunobiológico em uso por 59% dos pacientes, seguido de ustekinumabe, com 35% e etanercept, com 6%. Quanto à separação por grupos, 17 (20,5%) indivíduos compõem o grupo A (espaçamento), 6 (7,2%) indivíduos compõem o grupo B (suspensão) e 60 (72,3%) indivíduos compõem o grupo C (controle). As respostas PASI de cada grupo, assim como a avaliação das demais variáveis supracitadas, ainda passarão pela análise estatística.

São descritas a seguir algumas experiências descritas na literatura sobre o uso de imunobiológicos para o tratamento da psoríase. Em 2019, Arnone et al. publicou uma revisão sistemática que demonstra que, no estudo ERASURE, a terapia com secuquinumabe em posologia padrão (300mg mensais) permite que 81,6% dos pacientes atinjam PASI75 em 12 semanas, enquanto 71,6% o atingem com posologia reduzida (150mg mensais) e apenas 4,5% com o uso de placebo. No estudo FIXTURE, o score de boa resposta foi atingido por 77,1% dos pacientes com dose usual de secuquinumabe, 67,0% dos com dose reduzida, 44% com etanercept e 4,9% com placebo. Ainda, adalimumabe foi considerado efetivo para o tratamento da psoríase moderada a grave nos seguintes regimes: 40 mg a cada 2 semanas (PASI75 57.9-79.6%, PASI90 43%, PASI100 16.7-19%; 80 mg na dose de ataque seguido de 40mg a cada 2 semanas (PASI75 62.8%); e 80 mg a cada duas semanas (PASI75 81%)¹¹.

Em 2022, um estudo retrospectivo de Mota et al com 110 pacientes demonstrou as principais causas de suspensão de imunobiológicos para tratamento da psoríase no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. No período analisado, constatou-se que a principal causa de

descontinuação temporária foi a indisponibilidade do fornecimento da medicação; a principal causa de suspensão definitiva foi falha secundária¹². Nota-se que a suspensão intencional por sucesso terapêutico não foi citada no estudo, evidenciando a hesitação que ainda existe no país quanto a essa estratégia.

Sermsaksasithorn et al. realizou em 2022 um estudo retrospectivo na Tailândia com 142 indivíduos sobre a resposta à tratamentos off-label com inibidores de IL-17 para psoríase grave. Nele, concluiu que tais regimes com secuquinumabe não são inferiores ao usual quanto à eficácia, porém estão associados com maiores taxas de recrudescência¹³. Lhamas-Velasco e Daudén, em outro estudo retrospectivo de 2020, concluíram que a o espaçamento de doses de imunobiológicos é efetivo na psoríase, obtendo controle em 80,9% dos pacientes. Ainda, identificaram como fatores preditores de falha na redução de posologia um longo período de evolução da doença e o uso de droga diferente de adalimumabe. Estes autores sugerem, também, que o espaçamento deva ser iniciado precocemente, quando estabelecido PASI90 ou PASI<3 em duas consultas consecutivas, pois trata-se de um esquema seguro e com redução de efeitos colaterais¹⁴.

Em estudo publicado em 2022, Palo conclui através da análise retrospectiva de 100 pacientes acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas o uso das medicações imunobiológicas produzem controle da doença semelhante entre os grupos com espaçamento e com recomendação do fabricante (controle). Nele, há predomínio do uso de adalimumabe nos grupos submetidos ao espaçamento e controle, e etanercepte no grupo submetido à suspensão da droga. A artrite psoriásica foi mais incidente no grupo com espaçamento e, ao contrário da literatura analisada, obteve-se resposta positiva no espaçamento desses pacientes. A principal característica relacionada à boa resposta ao espaçamento – PASI<3 - é a excelente resposta prévia ao esquema previsto pelo fabricante, sendo atingida por 76% dos indivíduos; e há uma maior tendência a iniciar espaçamento de doses nos indivíduos que iniciaram tratamento há mais tempo⁹. A principal dificuldade encontrada pelo estudo foi o número desproporcional de pacientes alocados em cada grupo, característica intrínseca ao serviço e aos dados disponíveis.

CONCLUSÕES:

Foram avaliados os pacientes do ambulatório de psoríase do HC Unicamp e 83 pacientes em uso de imunobiológicos foram incluídos pois foram submetidos a mudança do regime de administração dos medicamentos, sendo conhecidas suas características e evolução do seu tratamento. Esquemas off-label para o tratamento da psoríase grave ou moderada já são uma realidade. Assim, há um crescente número de estudos sobre o espaçamento e a redução de doses dos imunobiológicos classificados como inibidores de TNF-alfa, inibidores de IL-17 e IL-12/23. A maioria deles sustenta que os resultados obtidos no manejo não convencional da droga são satisfatórios, embasando-se no score PASI e no perfil de efeitos adversos apresentados pelos pacientes. Os fatores descritos nos estudos consultados como preditores de boa resposta são o sucesso do esquema convencional; os fatores de falha são curso longo de doença e droga não adalimumabe. No entanto, não há evidência suficiente na literatura que suporte

a suspensão da terapia biológica, sendo essa uma alternativa mais tímida nas prescrições médicas. Em relação aos resultados parciais do estudo, pouco é possível afirmar, mas, até o momento, concluímos que os resultados estão em consonância com a literatura.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 Guias de Avaliação e Tratamento. 2012. 172 p.
- (2) Coates LC, Murphy R, Helliwell PS. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1174–8.
- (3) Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Methods Report: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - EDF in cooperation with EADV and IPC. *JEur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29(12):e1–22.
- (4) Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM, Carolina N. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. 1999;401–7.
- (5) Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The Risk of Mortality in Patients With Psoriasis. 2007;143(12):1493–9.
- (6) Donida L, Miot B. Psoríase : correlação entre gravidade clínica (PASI) e qualidade de vida (DLQI) em pacientes avaliados antes e depois de. 2013;88(5):762–6.
- (7) CONITEC; Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da CONITEC: Medicamentos Biológicos para o tratamento da Psoríase moderada a grave em adultos. 2012.
- (8) Martin G, Young M, Aldredge L. Recommendations for initiating Systemic Therapy in Patients with Psoriasis. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2019; (4): 13-26.
- (9) Palo, JS, Magalhães, RF. Recomendação para o espaçamento de doses e/ou suspensão de imunobiológicos em pacientes com psoríase moderada a grave. Campinas. Dissertação [Mestrado em ciências] – Universidade Estadual de Campinas; 2021.
- (10) Lima SF, Magalhães RF. Uso de imunobiológicos na psoríase - avaliação de 10 anos do ambulatório de dermatologia da unicamp. XXIX Congresso de Iniciação Científica da UNICAMP – 2021. 2021.
- (11) Arnone M, Carvalho AVE, Takahashi MDF, Bernardo WM. Psoriasis in moderate grave plaque - immunobiological treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2019;65(4):493-508. doi:10.1590/1806-9282.65.4.493.
- (12) Mota CCF, Romiti R, Arnone M, Hirayama ALDS, Takahashi MDF. Therapeutic response and survival time of immunobiologicals in patients with moderate to severe psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2022;97(1):112-115. doi:10.1016/j.abd.2021.03.008.
- (13) Sermsaksasithorn P, Wongtada C, Chaaim V, Chongpison Y, Asawanonda P. On and off-label uses of interleukin-17 inhibitors for patients with plaque-type psoriasis in Thailand: a real-world study. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(7):2963-2974. doi:10.1080/09546634.2022.2089328.
- (14) Llamas-Velasco M, Daudén E. Reduced doses of biological therapies in psoriasis may increase efficiency without decreasing drug survival. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14134. doi:10.1111/dth.14134.