

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Psoríase

Novas abordagens terapêuticas

Adriana Ferreira Correia

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Psoríase

Novas abordagens terapêuticas

Adriana Ferreira Correia

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Doutora Maria Eduarda Almeida Esteves Mendes

2019

Resumo

A psoríase é uma doença inflamatória crónica, não contagiosa, que afeta 2 a 3% da população mundial. É de natureza autoimune, o que significa que surge quando o sistema imunitário emite sinais de hiperproliferação das células da pele e, conseqüentemente, ocorre inflamação que resulta em placas com prurido ou dor, escamas e inflamação em qualquer parte do corpo.

Embora a sua origem não esteja totalmente esclarecida, a genética e os fatores ambientais parecem ter papéis importantes para esta alteração do sistema imunitário. Recentemente, o mecanismo fisiopatológico foi esclarecido substancialmente, sendo demonstrado que as células Th17 desempenham um papel fundamental, o que se traduziu numa evolução da terapêutica da psoríase.

Existem cinco tipos de psoríase que diferem na localização e características das lesões. Para além disto, estudos recentes sugerem que apresentam diferentes perfis genéticos, o que poderá influenciar a abordagem terapêutica.

Atualmente, ainda não existe uma cura definitiva para a psoríase, mas sim um conjunto variado de tratamentos, cujo uso isolado ou em associação permite controlar os sintomas. Sendo assim, os objetivos da terapêutica para esta doença são: controlar rapidamente a doença, diminuir a BSA (área de superfície corporal), diminuir o prurido, a descamação e a espessura das lesões, manter o doente em remissão a longo prazo e evitar recaída, evitar efeitos adversos e, assim, melhorar a qualidade de vida do doente.

O tratamento é escolhido tendo por base a gravidade da doença, comorbilidades relevantes, preferência, eficácia e avaliação da resposta individual do doente.

As terapêuticas disponíveis para a psoríase são tópicas, fototerapia e sistémicas. Estas últimas incluem fármacos imunossupressores, como o metotrexato e a ciclosporina e agentes biológicos.

Os recentes avanços no conhecimento do mecanismo fisiopatológico da doença permitiram o desenvolvimento de novas terapêuticas, principalmente biológicas. Esta representa a área em que se verificam os progressos mais recentes, devido à multiplicidade de alvos terapêuticos descobertos, tais como TNF-alfa, IL-17A, IL-12 e IL-23, o que resultou no desenvolvimento de múltiplos anticorpos monoclonais, tendo como alvo estes mediadores chave da cascata inflamatória envolvida na psoríase, o que torna esta terapêutica altamente direcionada e especializada. No entanto, é cara, a via de administração não é a mais cómoda e pode ocorrer uma diminuição da eficácia ao longo do tratamento. Por esta razão é importante o desenvolvimento de pequenas moléculas cuja administração seja via oral, a produção seja menos dispendiosa e que sejam potencialmente tão eficazes como as biológicas.

Além disto, a introdução de agentes biossimilares no mercado e a sua melhor acessibilidade financeira, poderá alterar, ainda mais, o tratamento da psoríase.

Palavras-chave: Psoríase, novas terapêuticas, agentes biológicos, sistema imunitário, citocinas

Abstract

Psoriasis is a non-contagious chronic inflammatory disease that affects 2-3% of the worldwide population. It is autoimmune, which means that it arises when the immune system emits signals of hyperproliferation of the skin cells and, consequently, the inflammation results in plaque with itching or pain, scaly and inflamed in any part of the body.

Although the etiology of the disease is unclear, genetic and environmental factors appear to play important roles in this alteration of the immune system. Recently, the pathophysiological mechanism has been substantially clarified, with Th17 cells play a fundamental role, which has resulted in an evolution of psoriasis therapy.

There are five types of psoriasis, which differ in the location and characteristics of the lesions. In addition, recent studies suggest that they have different genetic profiles, which may influence the therapeutic approach.

Currently, there is no definitive cure for psoriasis, but a varied set of treatments, the use of which alone or in combination allows to control the symptoms. Thus, the goals of therapy for this disease are rapidly control of the disease, decrease BSA (body surface area), reduce itching, peeling and thickness of lesions, keep the patient in long-term remission and avoid relapse and adverse effects and thus improve the patient's quality of life.

Treatment is chosen based on disease severity, relevant comorbidities, preference, efficacy, and assessment of individual patient response.

The available therapies for psoriasis are topical, phototherapy and systemic. Systemic therapy are immunosuppressive drugs such as methotrexate, cyclosporine, apremilast and biological agents.

Recent advances in the knowledge of the pathophysiological mechanism of the disease have allowed the development of new therapies, mainly biological ones. This represents the area where the most recent progress has been made due to the multiplicity of discovered therapeutic targets such as TNF-alpha, IL-17A, IL-12 and IL-23, which has resulted in the development of multiple monoclonal antibodies. These key mediators target the inflammatory cascade involved in psoriasis, which makes this therapy highly targeted and specialized. However, it is expensive, the route of administration is not the most convenient and a decrease in efficacy may occur throughout treatment. For this reason, it is important to develop small molecules that are administered orally and which are less expensive to produce, although they are not as effective as biological ones.

In addition, the introduction of biosimilar agents in the market and their improved financial accessibility may further alter the treatment of psoriasis.

Keywords: psoriasis, new therapies, biological agents, immune system, cytokines

Agradecimentos

Esta monografia provém de muita dedicação e empenho e estou extremamente grata a todos os que a tornaram possível.

Assim, queria agradecer em primeiro lugar à Doutora Maria Eduarda Mendes, orientadora desta monografia, por me ter acompanhado nestes últimos meses. Obrigada por toda a disponibilidade e compreensão que demonstrou e por todos os conhecimentos que me transmitiu.

Obrigada também à faculdade que tornou a minha formação académica possível, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Aos meus pais, Helder Correia e Clarisse Ferreira, e à minha irmã, Renata Correia, tenho de agradecer todo o amor, apoio e força que me deram nestes cinco anos de faculdade e particularmente nos últimos meses.

Ao meu namorado, Cristiano Aniceto, que foi uma pessoa crucial no meu percurso académico e especialmente na realização desta monografia, agradecer por nunca ter desistido de mim, por ter sempre acreditado nas minhas capacidades e pela paciência, amor e apoio que me deu nos últimos meses.

À minha colega de casa durante estes 5 anos, Solange Brás, obrigada pelo apoio, motivação e pela boa disposição que tornava os dias mais cinzentos em dias solarengos. Adoro-te e desejo que concretizes todos os teus sonhos.

À minha amiga, Madalena Cordeiro, agradecer por me ter acompanhado estes anos, por me ter dado a motivação que precisava e especialmente, pela ajuda que me prestou nestes últimos meses. Obrigada nunca chegará.

À minha amiga, Raquel Simões, agradecer por todo o apoio, amizade e força.

Abreviaturas

BSA – Área de Superfície Corporal
PASI - Índice de Gravidade da Psoríase
DLQI - Índice Dermatológico de Qualidade de Vida
PSORS – Gene de suscetibilidade da psoríase
HLA - Antígeno leucocitário humano
EGFR – Recetor do fator de crescimento epidérmico
AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides
APC - Células apresentadoras de antígenos
IFN - Interferão
TNF - Fator de necrose tumoral
IL - Interleucina
CD – Cluster de diferenciação
ICAM – Molécula de adesão intercelular
LFA-1 – Antígeno associado à função leucocitária
CXCL - *Chemokine (C-X-C motif) ligand*
CCL - *Chemokine (C-C motif) ligand*
VEGF - Fator de crescimento do endotélio vascular
RAR – Recetores do ácido retinóico
UV – Radiação Ultravioleta
PUVA – Psoraleno + UVA
IM - Intramuscular
SC – Subcutânea
HIV - Vírus da imunodeficiência humana
RXR – Recetor do retinoide X
FDA - Food and Drug Administration
IV – Intravenosa
TYK – Tirosina quinase
JAK – Janus quinase
JAKSTAT - Transdutor de sinal e ativador de transcrição
NF- κ B – Fator nuclear κ B
ROCK2 - Quinase associada a Rho 2
PRINS - RNA codificante não proteico associado à psoríase, induzido por stress
TWEAK - Fraco indutor de apoptose tipo TNF
Fn14 – Recetor da citocina TWEAK
Rac1 - Substrato 1 da toxina botulínica C3 relacionada com Ras
ADN - Ácido desoxirribonucleico

Índice

1. Introdução.....	8
1.1. A psoríase	8
1.2. Tipos de psoríase e manifestações clínicas.....	9
1.3. Etiologia.....	11
1.4. Mecanismo fisiopatológico.....	12
1.5. Diagnóstico.....	14
1.6. Opções terapêuticas convencionais	14
1.6.1. Tópicas.....	15
1.6.2. Fototerapia	17
1.6.3. Sistêmicas convencionais.....	19
1.6.4. Biológicas	20
2. Objetivos.....	26
3. Materiais e métodos	27
3.1. Procedimento	27
3.2. Critérios de inclusão e exclusão de fontes.....	27
4. Resultados e discussão de resultados.....	28
4.1. Novas abordagens terapêuticas	28
5. Conclusão.....	39
6. Referências bibliográficas	40

Índice de figuras

Figura 1 Psoríase em placas.....	9
Figura 2 Psoríase Eritrodérmica.....	10
Figura 3 Psoríase Pustulosa.....	10
Figura 4 Psoríase Gutata.....	11
Figura 5 Psoríase Inversa.....	11
Figura 6 Comparação da pele normal com a pele psoriática.....	12
Figura 7 Diferenciação dos linfócitos por influência das respectivas interleucinas	13
Figura 8 Mecanismo fisiopatológico da psoríase.....	14
Figura 9 Estrutura química do calcipotrieno, calcitriol, tazaroteno, tacrolimus, pimecrolimus e antralina.....	17
Figura 10 Estrutura química do psoraleno.....	18
Figura 11 Estrutura química do metotrexato, acitretina, ciclosporina e apremilast.....	20
Figura 12 Inibição do IL-7RA pelo Brodalumab.....	29
Figura 13 Mecanismo de ação do Guselcumab.....	30
Figura 14 Mecanismo de ação do Tildracizumab.....	31
Figura 15 Certolizumab pegol.....	32
Figura 16 Estrutura química do Tofacitinib.....	34
Figura 17 Mecanismo de ação do Bimecizumab.....	34
Figura 18 Estrutura química do BMS-986165.....	35
Figura 19 Nanocorpo trivalente ALX-0761.....	36
Figura 20 Estrutura química do KD025.....	37

1. Introdução

1.1. A psoríase

A psoríase é uma doença inflamatória sistémica crónica, recidivante e comum, que afeta a pele, não sendo contagiosa. É de natureza autoimune, o que significa que surge quando o sistema imunitário emite sinais que aumentam a velocidade de renovação das células da epiderme (1) e causam inflamação que resulta no desenvolvimento de lesões com prurido ou dor, descamativas e inflamadas na pele, unhas e articulações (2,3). Devido a esta natureza sistémica, os doentes exibem um amplo espectro de sintomas. As áreas mais afetadas tendem a ser os cotovelos, joelhos, couro cabeludo, unhas e a região lombar, mas pode afetar qualquer parte do corpo (4).

Os doentes que sofrem de psoríase não se mantêm sempre estáveis existindo, normalmente, situações em que ocorre agravamento (recidivas) e situações em que ocorre melhoria (remissões) (5).

A psoríase embora possa ser mais prevalente nas mulheres do que nos homens, afeta todas as idades, sexos, raças e etnias, afetando 2 a 3% da população mundial (5).

Tem consequências sociais, psicológicas e económicas importantes, afetando assim a qualidade de vida visto ser uma doença incapacitante e que pode até ser fatal em raras ocasiões (5).

A gravidade da psoríase pode ser definida com base na avaliação da extensão, grau de inflamação e descamação, gravidade dos sintomas, locais envolvidos e o efeito da doença na qualidade de vida do doente (5,6).

A psoríase pode ser definida pela área de superfície corporal (BSA), onde 0-3% é considerada leve, 3 a 10% é moderada e maior que 10% é grave. Também pode ser definida como limitada se for menor que 3% e extensa se for maior que 3% (7).

O PASI (Índice de Gravidade da Psoríase) é uma medida de eritema, descamação e espessura que ajuda a conhecer a severidade da doença para avaliar o caso de psoríase e a resposta a um tratamento. Calcula-se antes, durante e depois do tratamento, para que se possa avaliar se houve melhora, em quanto tempo e o quão significativa. Quanto menor o valor obtido, menor a severidade da doença. É uma escala de 0-72, mas normalmente é expressa como a percentagem de doentes que demonstram uma melhoria de 50, 75, 90 ou 100% (PASI 50, 75, 90 ou 100) (8).

Como referido anteriormente, é importante avaliar não só a aparência da pele, mas também o impacto da doença na qualidade de vida do doente. Uma das medidas mais utilizadas para avaliar a qualidade de vida é o DLQI (Índice Dermatológico de Qualidade de Vida) que consiste num questionário de dez perguntas rápidas que devem ser respondidas pelo doente. Se o resultado for 0 não tem impacto na qualidade de vida, se for 30 o impacto é alto (9).

A redução da qualidade de vida acontece, visto que esta doença está associada a várias comorbilidades e daí a uma esperança média de vida diminuída em 4 a 5 anos (6). As comorbilidades mais comuns são artrite psoriática, doenças cardiovasculares, síndrome metabólico e seus componentes (obesidade, hipertensão, dislipidemia e diabetes), saúde mental (ansiedade e depressão), doença de Crohn e cancro (8,10–12).

Uma explicação para esta situação é a libertação de produtos inflamatórios pela pele lesionada na circulação sistémica que podem influenciar o desenvolvimento ou agravamento de outras doenças imunomediadas. Por outro lado, doenças como o

síndrome metabólica, também caracterizadas pela liberação sistêmica de mediadores inflamatórios, podem contribuir, por sua vez, para o agravamento da psoríase (13).

1.2. Tipos de psoríase e manifestações clínicas

O local e as características das lesões ajudam a determinar o tipo de psoríase. Evidências recentes sugerem que os diferentes tipos possuem diferentes perfis genéticos, o que provavelmente influencia a abordagem terapêutica a seguir e a sua eficácia.

Psoríase em placas

É o tipo mais comum de psoríase (80% a 90% dos doentes). Caracteriza-se por placas eritematosas, vermelhas, com relevo e descamação acinzentada à superfície, tal como representado na figura 1.

Surgem sobretudo nos cotovelos, joelhos, região sacral e couro cabeludo, embora possam afetar qualquer área do corpo. Em contraste com o seu aspeto exuberante, estas lesões são muitas vezes assintomáticas (14).

O sinal de Auspitz é comum aparecer neste tipo de psoríase, devido à hemorragia que se observa como consequência da remoção das escamas, que é provocada, muitas vezes, pelo prurido associado.

Apesar de não acontecer em todos doentes, as lesões podem formar-se em locais onde ocorreu outrora algum tipo de trauma, fenómeno que auxilia no diagnóstico e se designa por fenómeno de Kobner (15).

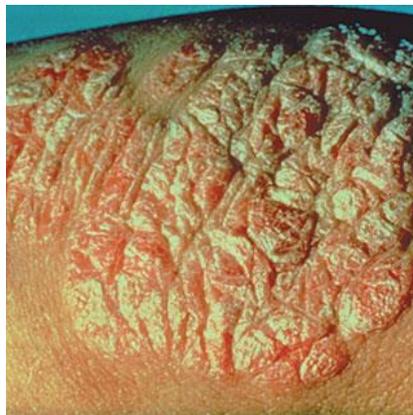


Figura 1 Psoríase em placas (National Psoriasis Foundation)

Psoríase eritrodérmica

Também designada por psoríase exfoliativa, é diagnosticado em cerca de 10% dos doentes. É uma forma severa de psoríase que afeta grande parte do corpo (>90%) (14,16) e que consiste em inflamação com substituição da superfície da pele por eritema generalizado, descamação acompanhada por prurido e, por vezes, dor, não apresentando, no entanto, as escamas espessas que ocorrem na psoríase em placas, tal como se pode observar na figura 2. O seu aparecimento pode ser gradual num doente com psoríase em placas ou surgir repentinamente (15,17).

Psoríase pustulosa

Afeta principalmente os idosos e é uma forma rara e severa de psoríase, caracterizada por pústulas estéreis individuais ou coalescentes, sob as quais se observa, normalmente, eritema (15,18). Quando os processos inflamatórios dominam, os doentes podem desenvolver pústulas generalizadas ou pústulas localizadas, mais frequentemente nas palmas das mãos ou solas dos pés (palmoplantar).

Na figura 3 pode-se observar um caso de psoríase pustulosa.

O tratamento é difícil, podendo ter uma evolução crônica com surtos de agravamento e, ao contrário dos restantes tipos de psoríase, é acompanhado de sintomas como febre e mau estar e tem um maior risco de desenvolvimento de complicações (16).



Figura 2 Psoríase Eritrodérmica (National Psoriasis Foundation)



Figura 3 Psoríase Pustulosa (National Psoriasis Foundation)

Psoríase gutata

Geralmente afeta crianças e adultos jovens, sendo normalmente despoletada após a ocorrência de uma infecção respiratória superior por *Streptococcus* e, normalmente de curta duração (18).

Aparece geralmente de forma súbita, com lesões arredondadas e vermelhas, de menores dimensões (forma de gota) que ocupam áreas extensas do tronco e membros, como representado na figura 4. Pode desaparecer definitivamente após o primeiro episódio ou evoluir para uma psoríase vulgar (16).

Psoríase inversa/flexural

A designação de “inversa” é consequência da localização das lesões cutâneas ser maioritariamente nas pregas (axilas, virilhas e região infra-mamária) (15,18). Estas são regiões mais húmidas e sujeitas a fricção, e por isso, as lesões estão mais expostas à irritação. Tal como se observa na figura 5, as lesões são vermelhas, brilhantes e não têm escama evidente (16).



Figura 4 Psoríase Gutata (National Psoriasis Foundation)



Figura 5 Psoríase Inversa (National Psoriasis Foundation)

1.3. Etiologia

A etiologia da psoríase não está totalmente esclarecida, no entanto, é considerada multifatorial, visto que o sistema imunitário, os fatores ambientais e a genética desempenham papéis importantes (1,19).

Mais de 40 loci têm sido associados a uma maior suscetibilidade de desenvolver psoríase, cada um com múltiplos genes que estão relacionados com a função de barreira da pele e com a imunidade inata e adquirida, demonstrando assim, a relação entre a genética e as alterações do sistema imunitário na patogênese da psoríase.

Vários loci de suscetibilidade da psoríase (PSORS 1-9), têm sido associados a uma maior probabilidade de desenvolvimento da doença. Destaca-se o PSORS 1, localizado no cromossoma 6, que parece ser o mais relevante (9) e que contém o alelo HLA-Cw0602 que confere um risco 20 vezes maior de desenvolver a doença e está presente em até 60% dos doentes com psoríase e 10-15% na população geral (14).

Estudos recentes revelaram ainda que o EGFR (recetor do fator de crescimento epidérmico) está sobre-expresso em lesões psoriáticas e pode contribuir para a patogênese da psoríase (20).

Portanto, existe um maior risco de aparecimento da doença em familiares de doentes (30-50%), mas a falta de concordância do seu desenvolvimento em gémeos homocigóticos (observa-se a ocorrência da patologia em ambos os irmãos em cerca de 60% dos casos) e o seu aparecimento em indivíduos sem história familiar torna evidente a importância e a influência de fatores externos (traumas, queimaduras, químicos) no desencadeamento e evolução desta doença (21,22). O álcool, tabaco, obesidade e certos fármacos como bloqueadores β , lítio, AINEs e anti-maláricos podem também induzir a psoríase ou agravá-la. É importante ainda referir as infeções do trato respiratório superior, especialmente amigdalites e faringites provocadas por *Streptococcus*, visto estarem fortemente associadas. Por último, estudos recentes têm demonstrado uma intensa correlação entre o sistema imunitário e o sistema nervoso central no desencadeamento e evolução da psoríase o que, corrobora com o facto de o stress, tanto físico como emocional, ser um fator importante no aparecimento e exacerbação desta doença (5,23,24).

1.4. Mecanismo fisiopatológico

O mecanismo fisiopatológico da psoríase é complexo, estando envolvidos processos inflamatórios primários, que resultam na ativação da imunidade inata, e processos inflamatórios secundários, que causam o recrutamento de células inflamatórias para a lesão psoriática. A interação entre múltiplos tipos celulares, incluindo linfócitos T, macrófagos e células dendríticas induz a proliferação anormalmente rápida de queratinócitos sem ocorrer a sua maturação completa, bem como alterações vasculares, o que resulta no espessamento acentuado, descamação e vermelhidão da pele. Na figura 6 podemos observar as alterações de uma pele psoriática em comparação com a pele normal.

Recentemente, o mecanismo imunológico foi esclarecido substancialmente, sendo demonstrado que as células Th17 e citocinas libertadas por estas desempenham um papel fundamental (21).

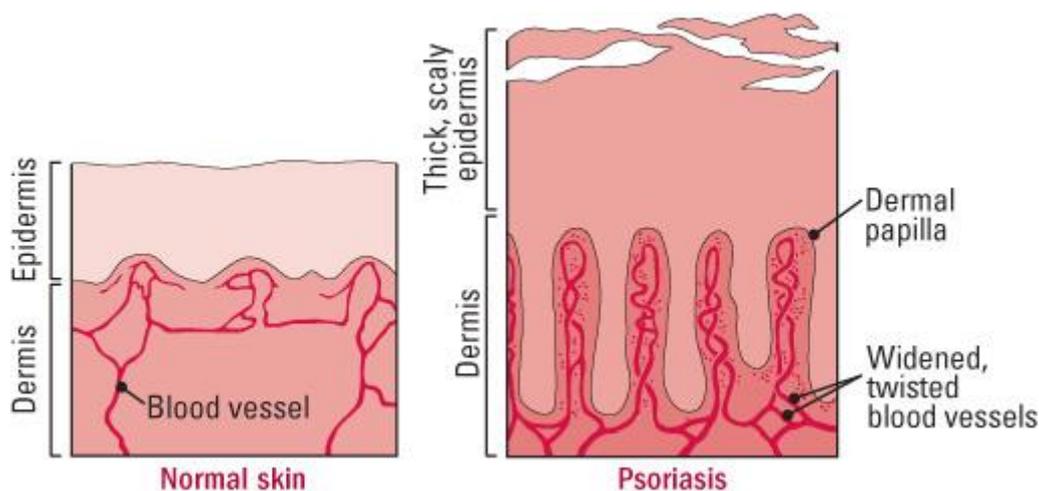


Figura 6 Comparação da pele normal com a pele psoriática (Harvard Medical School, 2010)

As células dendríticas, como células apresentadoras de antígenos (APC), são ativadas por um ou mais fatores estimuladores e são responsáveis pela sua apresentação aos linfócitos T, ativando-os. As APC secretam IFN- α e β , TNF- α , IL-6 e IL-1 β (13).

No entanto, esta ativação não é totalmente clara, sendo que um dos mecanismos propostos envolve o reconhecimento de peptídeos antimicrobianos secretados pelos queratinócitos em resposta à lesão e estão caracteristicamente sobre-expressos na pele psoriática. As proteínas LL37, β -defensinas e S100 são as mais estudadas na psoríase, funcionando assim, como um provável antígeno (15).

É necessária ainda uma co-estimulação através de interações célula-célula, onde ocorre o emparelhamento de moléculas de adesão celular à superfície da APC (CD58, CD80, ICAM-1) e do linfócito T (CD2, CD28, LFA-1), produzindo assim uma sinapse imunológica.

Os linfócitos T ativados proliferam, entram na circulação sanguínea e, através de interações com as células endoteliais dos vasos sanguíneos, migram até à pele inflamada. Aqui, os linfócitos T encontram o antígeno inicial e ocorre a sua diferenciação em linfócitos Th1 e linfócitos Th17 por influência das interleucinas IL-12 e IL-23,

respetivamente, tal como representado na figura 7. Estas são produzidas por células dendríticas e macrófagos. Uma vez diferenciados, cada tipo de linfócito liberta citocinas particulares que estimulam os queratinócitos e outros tipos de células da pele para criar uma epiderme hiperproliferativa (13).

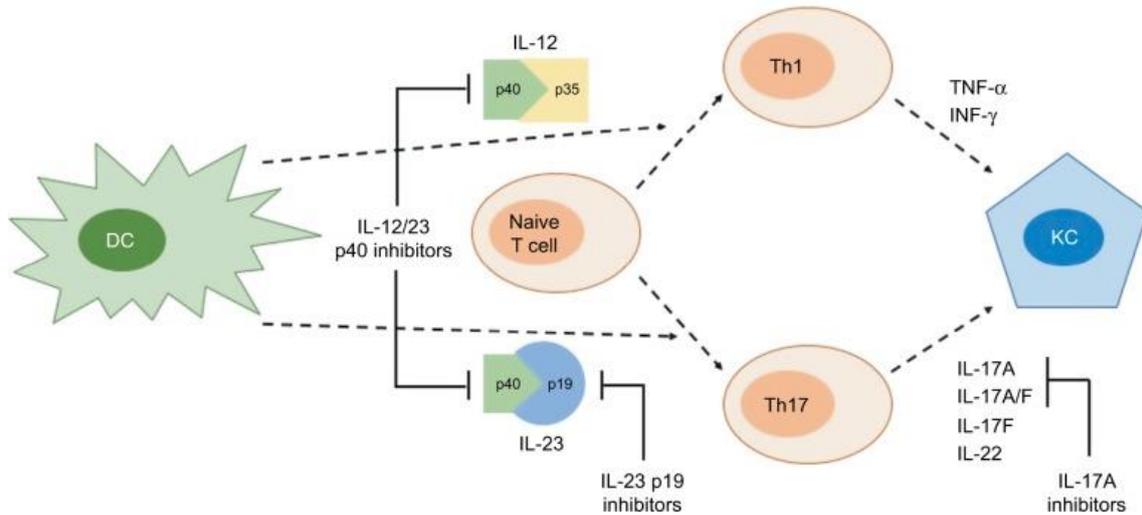


Figura 7 Diferenciação dos linfócitos por influência das respetivas interleucinas (Machado A. et al,2018)

Os linfócitos Th1 libertam TNF- α , IFN- γ e IL-2 enquanto os linfócitos Th17 libertam TNF- α , IL-17 (IL-17A, IL-17F) e IL-22. Estas citocinas atuam nos queratinócitos para alterar os programas de transcrição genética neste tipo de célula (21). A hiperplasia epidérmica ocorre em resposta a IL-22, IL-19 e IL-36.

Os queratinócitos ativados, por sua vez, produzem péptidos antimicrobianos, citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-1 β) e quimiocinas (CXCL8, CXCL10, CCL20) que possuem um papel importante no recrutamento de células dendríticas e linfócitos Th17 para a lesão psoriática, promovendo a inflamação (13). A CCL20 é uma citocina que estimula as células dendríticas e o influxo de células Th17 e as CXCL 1,2,3 e 8 criam influxo neutrofílico.

Como referido anteriormente, nesta patologia, ocorrem também alterações vasculares verificando-se, por exemplo, uma produção aumentada de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) pelos queratinócitos o que promove a angiogénese e um conseqüente aumento da vascularização e inflamação por facilitar a passagem dos linfócitos e mediadores inflamatórios para a lesão (19).

Todo o mecanismo fisiopatológico da psoríase, descrito anteriormente, encontra-se representado na figura 8.

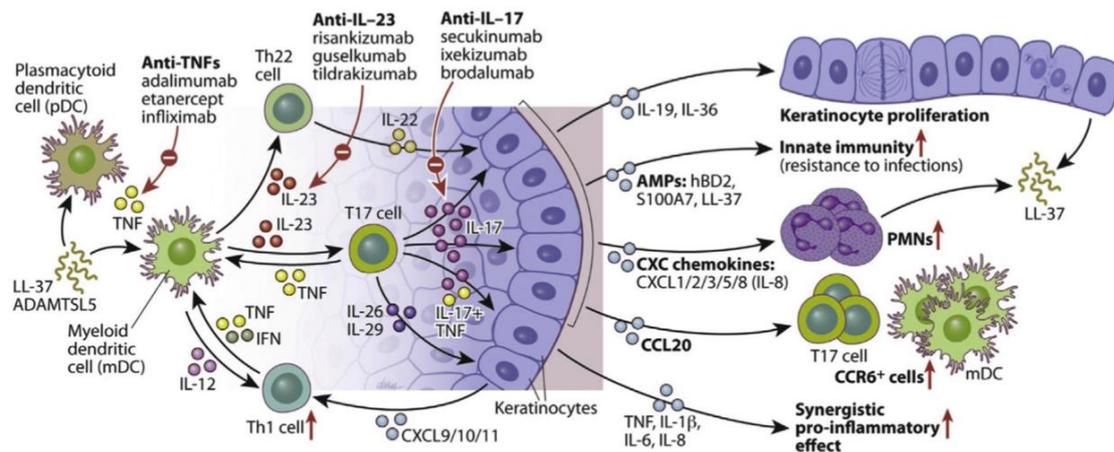


Figura 8 Mecanismo fisiopatológico da psoríase (Hawkes, JE et al, 2017)

1.5. Diagnóstico

Existem várias doenças da pele com sintomas semelhantes aos da psoríase e, por isso, o diagnóstico deve ser sempre estabelecido pela observação clínica por um dermatologista, baseando-se no histórico, nos sintomas clínicos do doente, na sua história familiar e nas suas atividades diárias, de modo a despistar os fatores desencadeantes. Nalguns casos poderá ser necessária a confirmação com biópsia da pele (25,26).

1.6. Opções terapêuticas convencionais

Atualmente, ainda não existe uma cura definitiva para a psoríase, mas sim um conjunto de tratamentos, cujo uso isolado ou em associação, permite controlar os sintomas (16). É importante salientar que mudanças no estilo de vida podem ajudar a melhorar os sintomas, particularmente diminuindo o stress, o consumo de álcool e tabaco.

Relativamente aos tratamentos farmacológicos, estes são escolhidos tendo por base a gravidade e extensão da doença, comorbilidades, preferência, eficácia e avaliação da resposta individual do doente (5).

A terapêutica tópica é, em regra geral, a mais segura, sendo utilizada nas formas mais leves da doença como tratamento de primeira linha (5). A terapêutica de segunda linha, inclui a fototerapia e a terapêutica sistémica convencional que deve ser utilizada quando a resposta aos agentes tópicos é inadequada, o que acontece, normalmente, em casos de psoríase moderada a severa. Mais recentemente, a terapêutica biológica foi adicionada às restantes opções devido ao maior conhecimento da fisiopatologia da doença (27). Esta permite uma terapêutica direcionada, uma vez que atua em vias particulares da imunopatogénese da psoríase. Apesar de ser muito eficaz, constitui uma terapêutica bastante cara e existem algumas preocupações relativamente ao seu efeito imunossupressor e conseqüente risco aumentado de desenvolver infeções graves, neoplasias, eventos cardiovasculares ou doenças desmielinizantes, o que pode limitar o seu uso (5). Por estas razões, é considerada a terceira linha no tratamento da psoríase

e é utilizada na forma severa quando as restantes alternativas são ineficazes ou contraindicadas.

1.6.1. Tópicas

A terapêutica tópica é muito importante em monoterapia na forma leve, e é usada predominantemente como adjuvante nas formas moderada e severa.

A maior barreira para o sucesso desta terapêutica é a adesão (10) devido ao tempo necessário para a aplicação dos produtos, à falta de instruções sobre os mesmos, ao receio de efeitos secundários e à frustração com os resultados do tratamento. Para resolver este problema deve-se realizar o acompanhamento precoce do doente (5).

Emolientes

Os emolientes e a hidratação são adjuvantes valiosos e baratos para o tratamento da psoríase, visto que se a pele psoriática estiver hidratada, o prurido e a dor diminuem. Além disso, pode ajudar a prevenir a irritação e, conseqüentemente, o desenvolvimento de novas lesões psoriáticas em locais de trauma, aumentando também a penetração dos fármacos ativos (10).

Ácido Salicílico

É um agente queratolítico, causando assim, a eliminação da camada externa da pele (28).

Corticosteróides

Geralmente são o pilar da terapêutica tópica na psoríase leve a moderada. O mecanismo de ação dos corticosteróides na psoríase não é totalmente compreendido, no entanto sabe-se que exercem ação anti-inflamatória, antiproliferativa, imunossupressora e angiogénica devido à modulação de muitas citocinas envolvidas na patogénese da psoríase. Existem corticosteróides com diferentes níveis de potência, adequados para diferentes situações e áreas do corpo.

O uso continuado pode causar atrofia da epiderme e derme o que resulta em pele fina, brilhante e frágil, facilmente lacerada e sujeita a púrpura e estrias e em taquifilaxia (10). Para minimizar os efeitos adversos e maximizar a adesão, deve-se escolher o corticosteroide com a potência adequada, tendo em conta o local da aplicação e que não devem ser usados de forma continuada (5). No entanto, podem ser continuados desde que o doente tenha lesões ativas espessas, e de seguida a frequência de aplicação deverá ser reduzida quando ocorrer melhora. A atrofia da pele só ocorre quando os corticosteróides são aplicados em pele com espessura normal. Para doentes nos quais as lesões recorrem rapidamente, os corticosteróides tópicos podem ser aplicados intermitentemente para manter a melhora. A adição de tratamentos tópicos não corticosteróides também pode facilitar a prevenção de corticosteróides tópicos diários de longa duração (10).

Análogos da vitamina D

Interferem no ciclo de renovação celular, controlando a descamação. Tal como os corticosteróides, induzem curtos períodos de remissão, no entanto, quando usados em esquemas combinados ou sequenciais com os mesmos, permitem períodos de remissão mais prolongados, sem o efeito rebound que a monoterapia com

corticosteroides induz. Os análogos da vitamina D têm um melhor perfil de segurança, o que os torna úteis para o tratamento a longo prazo, no entanto, deve evitar-se a exposição solar após a sua aplicação, uma vez que são fotossensibilizantes (5).

- Calcipotrieno: indicado para o tratamento tópico da psoríase em placas e da psoríase moderadamente grave do couro cabeludo. O mecanismo não é claro, mas tem um efeito hipoproliferativo importante e o principal efeito adverso é a irritação da pele. É mais caro do que muitos corticosteróides genéricos potentes (10). A sua estrutura química está representada na figura 9.a.
- Calcitriol: o mecanismo de ação é semelhante ao do calcipotrieno, envolvendo a capacidade de inibir a proliferação de queratinócitos e estimular a sua diferenciação. No entanto, é menos eficaz do que este e mais caro do que muitos corticosteroides tópicos genéricos potentes, tal como acontece com o calcipotrieno (10). A sua estrutura química está representada na figura 9.b.

Alcatrão: o mecanismo de ação não é conhecido mas parece ter efeitos anti-inflamatórios e antiproliferativos, podendo ser útil como adjuvante dos corticosteróides tópicos (10).

Tazaroteno: profármaco retinoide, cuja estrutura química se encontra representada na figura 9.c, que se converte na sua forma ativa, o ácido carboxílico tazaroténico, por desesterificação. O ácido tazaroténico liga-se a todos os três membros da família dos recetores do ácido retinóico (RAR): RAR α , RAR β e RAR γ .

O mecanismo de ação dos retinoides na psoríase inclui supressão da inflamação, inibição da proliferação e normalização da diferenciação da epiderme. Pode causar irritação e a sua eficácia e tolerabilidade podem ser aumentadas pela associação aos corticosteroides tópicos ou aos análogos da vitamina D. A combinação com fototerapia UVB ou UVA também se tem demonstrado eficaz (10).

Inibidores da calcineurina (tacrolimus, pimecrolimus): a calcineurina é uma proteína citoplasmática que após ativação, atua como um fator de transcrição de citocinas pró-inflamatórias. Logo, estes ao inibirem a calcineurina, reduzem a inflamação da pele. Estes são agentes imunomoduladores eficazes no tratamento da psoríase em áreas sensíveis, sendo geralmente bem tolerados quando usados no tratamento de formas localizadas na face e dobras uma vez que a absorção é mais fácil e por provocarem menos efeitos adversos. No entanto, a terapêutica com corticosteroides pode ser mais eficaz.

Os efeitos adversos principais incluem sensação de queimadura e prurido no início do tratamento, sendo que, normalmente, desaparece com o tempo (10).

As estruturas químicas do tacrolimus e do pimecrolimus estão representadas na figura 9.d e 9.e, respetivamente.

Antralina (ou ditranol): é derivado do antraceno e o mecanismo de ação não é bem compreendido, mas parece envolver efeitos anti-inflamatórios, redução da proliferação dos queratinócitos, normalização da diferenciação celular e prevenção da ativação das células T. A irritação da pele é um efeito adverso esperado, que pode limitar o seu uso. Para o minimizar, o tratamento é geralmente prescrito como um regime de curta duração de acordo com a tolerância do doente (10).

A estrutura química da antralina está representada na figura 9.f.

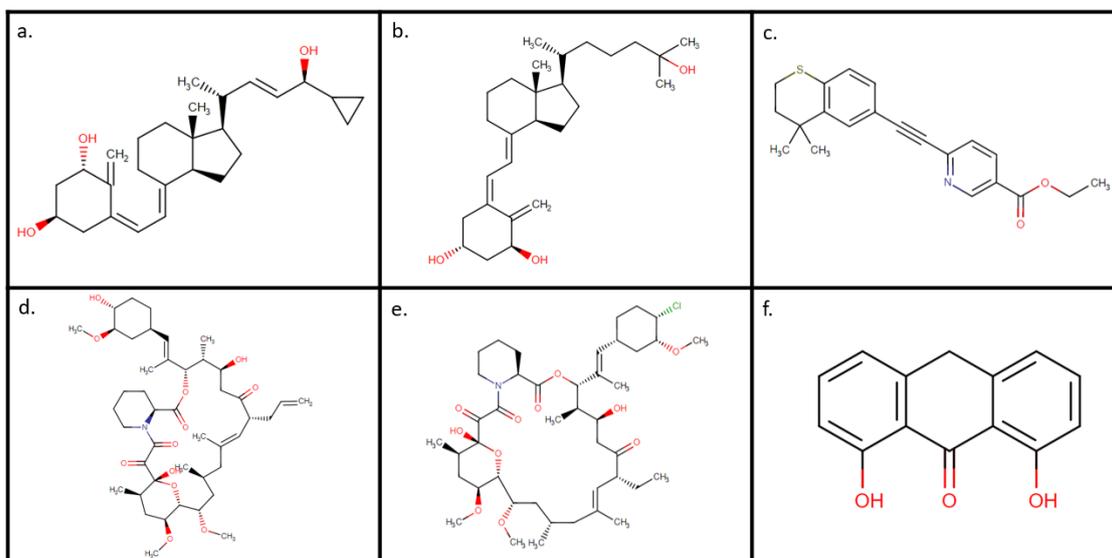


Figura 9 Estrutura química do calcipotrieno (a.), calcitriol (b.), tazaroteno (c.), tacrolimus (d.), pimecrolimus (e.) e antralina (f.) (DrugBank)

1.6.2. Fototerapia

A exposição à luz solar (espectro ultravioleta) é o meio de tratamento mais barato e acessível e induz uma melhoria na maioria dos casos, contudo, esta deverá ser feita com moderação, uma vez que as queimaduras solares agravam a psoríase (16).

A fototerapia é indicada na psoríase moderada a grave, especialmente a que não responde à terapêutica tópica (26). Esta envolve expor a pele a luz ultravioleta A (UVA) ou luz ultravioleta B (UVB), visto que esta radiação é benéfica para o controlo de lesões psoriáticas. A luz UV penetra nas camadas superiores da pele e impede que as células cresçam muito rapidamente, retardando o processo de divisão celular, levando a uma melhoria dos sintomas da psoríase (28). Sendo assim, a radiação UV atua devido aos seus efeitos antiproliferativos (retardando a queratinização) e efeitos anti-inflamatórios (induzindo a apoptose de células T patogénicas), no entanto, deve-se ter em conta o seu potencial para acelerar o fotoenvelhecimento e aumentar o risco de cancro cutâneo (10).

Existem unidades de fototerapia direcionada e de corpo inteiro. A direcionada é frequentemente usada quando a superfície corporal afetada é menor que 5% enquanto que a de corpo inteiro é usada quando mais de 5% da superfície do corpo é afetada ou quando os sintomas são mais disseminados (26).

A fototerapia pode ser associada a outras terapêuticas de modo a obter melhores resultados. É necessário uma correta monitorização das exposições do doente e calibração dos equipamentos de modo a reduzir os riscos associados e maximizar a eficácia do tratamento.

UVB de banda larga (290 a 320 nm)

Indicado, isoladamente ou em combinação, para doentes com doença extensa. O mecanismo de ação é provavelmente através dos seus efeitos imunomoduladores (10).

UVB de banda estreita (311 nm)

Neste comprimento de onda, a apoptose das células T é mais comum do que em UVB de banda larga. Para além do comprimentos de onda ser mais eficaz, reduz também a exposição a comprimentos de onda mais perigosos, responsáveis por queimaduras solares e cancro da pele. Comparado com o UVB de banda larga, melhora as lesões mais rapidamente, produz remissões mais longas, é eficaz com menos tratamentos por semana e causa menos eritema (28).

Para melhorar os resultados com UVB pensou-se em usar emolientes no pré-tratamento, no entanto, estes podem inibir a penetração da radiação e por isso não devem ser aplicados antes do tratamento (10).

Uma alternativa à fototerapia em consultório é a utilização de uma unidade de fototerapia UVB doméstica prescrita pelo médico responsável pelo tratamento (28).

PUVA (Psoraleno+UVA)

Tal como o UVB, a luz ultravioleta A (UVA) está presente na luz solar, no entanto, ao contrário do UVB, o UVA (320 a 400 nm) é relativamente ineficaz. Por esta razão, usa-se psoraleno oral ou tópico como fotossensibilizador antes da radiação UVA, sob rigorosa supervisão médica, sendo que se pode observar a sua estrutura química na figura 10. Assim, este tipo de fototerapia normaliza a diferenciação de queratinócitos alterados, reduzindo a proliferação epidérmica, diminui a infiltração de linfócitos e a expressão e secreção de citocinas (10,28).

É de referir que o UVA penetra mais profundamente na derme do que o UVB e não tem potencial para queimar a pele. No entanto, pode provocar fotoenvelhecimento, alergias e cancro cutâneo e por essa razão o tratamento tem limite de duração (29).

Podemos concluir que o tratamento com UVB apresenta características favoráveis em relação ao tratamento com UVA uma vez que tem um menor risco a longo prazo e não necessita de administração de psoraleno (10).

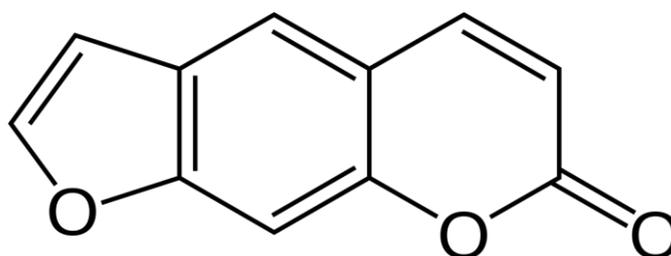


Figura 10 Estrutura química do psoraleno (PubChem)

Excimer laser de 308 nm de alta energia

Permite o tratamento apenas da pele envolvida sendo útil para locais de difícil acesso e, por isso, podem ser administradas doses consideravelmente maiores de UVB de banda estreita em cada sessão de tratamento, quando comparadas com a fototerapia tradicional, resultando em respostas mais rápidas (28).

Os efeitos adversos da terapêutica com laser incluem eritema, formação de bolhas e hiperpigmentação em contraste com as queimaduras por fototerapia em todo o corpo, visto que as queimaduras são geralmente bem toleradas devido às áreas limitadas tratadas (10).

1.6.3. Sistêmicas convencionais

Existe uma variedade de terapêuticas sistêmicas usadas para o tratamento da psoríase, particularmente para doentes com mais de 5% da superfície corporal afetada ou com doença menos extensa, mas debilitante (10).

Os agentes sistêmicos convencionais estabelecidos para o tratamento de psoríase incluem imunossuppressores como o metotrexato, a acitretina, a ciclosporina e o apremilast.

Metotrexato

O metotrexato, cuja estrutura química está representada na figura 11.a, é um antagonista do ácido fólico e inibe, de modo competitivo, a atividade da enzima dihidrofolato redutase. Originalmente, foi usado na psoríase devido ao seu efeito na divisão dos queratinócitos, mas atualmente sabe-se que os seus maiores efeitos são anti-inflamatório e imunossupressor devido à inibição da síntese de ácidos nucleicos em linfócitos T ativos e queratinócitos (10).

Recomenda-se a toma diária de 1 mg de ácido fólico de modo a evitar alguns dos efeitos adversos comuns do metotrexato em baixas doses, como por exemplo, a estomatite (10).

Os efeitos adversos que podem ocorrer durante o tratamento incluem náuseas (evitável com as vias IM e SC), aumento do risco de infeções, função hepática alterada, supressão da medula óssea, e, mais raramente, fibrose hepática (10,23).

Retinóides (derivados da vitamina A): acitretina

O retinoide de escolha na psoríase é a acitretina, indicada na psoríase grave, em monoterapia e na psoríase associada ao HIV. A sua estrutura química encontra-se na figura 11.b.

Os retinóides afetam a transcrição genética por ligação a duas famílias distintas de recetores nucleares, os recetores de ácido retinóico (RAR) e os recetores de retinóide X (RXR) (10,21). Exerce o seu efeito pela modulação da proliferação e diferenciação da epiderme, bem como pelo efeito imunomodulador e anti-inflamatório sem haver, no entanto, um efeito imunossupressor direto, pelo que pode ser útil em doentes com infeções, doenças malignas ou HIV (5). Por este motivo e apesar da sua teratogenicidade é, provavelmente, o agente sistémico mais seguro para o tratamento a longo prazo, reduzindo assim o risco de desenvolvimento de cancro. Para além disso, a maior parte dos efeitos adversos (secura da boca, olhos e nariz, fraqueza capilar, hipercolesterolemia, entre outros) são reversíveis quando o tratamento é descontinuado e raramente causa toxicidade cumulativa. No entanto, é necessário haver monitorização da hipertrigliceridemia e hepatotoxicidade (10).

Inibidores sistêmicos da calcineurina: ciclosporina

A ciclosporina, cuja estrutura química se encontra representada na figura 11.c, está indicada na psoríase moderada a grave, apresentando efeito imunossupressor visto

inibir a ativação dos linfócitos T (10). Assegura uma rápida remissão dos sintomas cutâneos, no entanto deve ser administrada a curto prazo.

Os efeitos adversos incluem nefrotoxicidade, hipertensão e imunossupressão devendo ocorrer uma monitorização clínica e laboratorial (5).

Apremilast

É um inibidor da fosfodiesterase 4 usado no tratamento da psoríase moderada a grave, tendo sido aprovado pela FDA em 2014 (8,30). A estrutura química do apremilast encontra-se na figura 11.d.

A inibição da fosfodiesterase 4 reduz a produção de múltiplas citocinas envolvidas na patogénese da psoríase (5). As taxas de sucesso são menores do que as frequentemente relatadas para agentes biológicos e está associado a um risco a curto prazo de diarreia, especialmente quando o tratamento é iniciado, ocorrendo em cerca de 15 a 20% dos doentes (10,23).

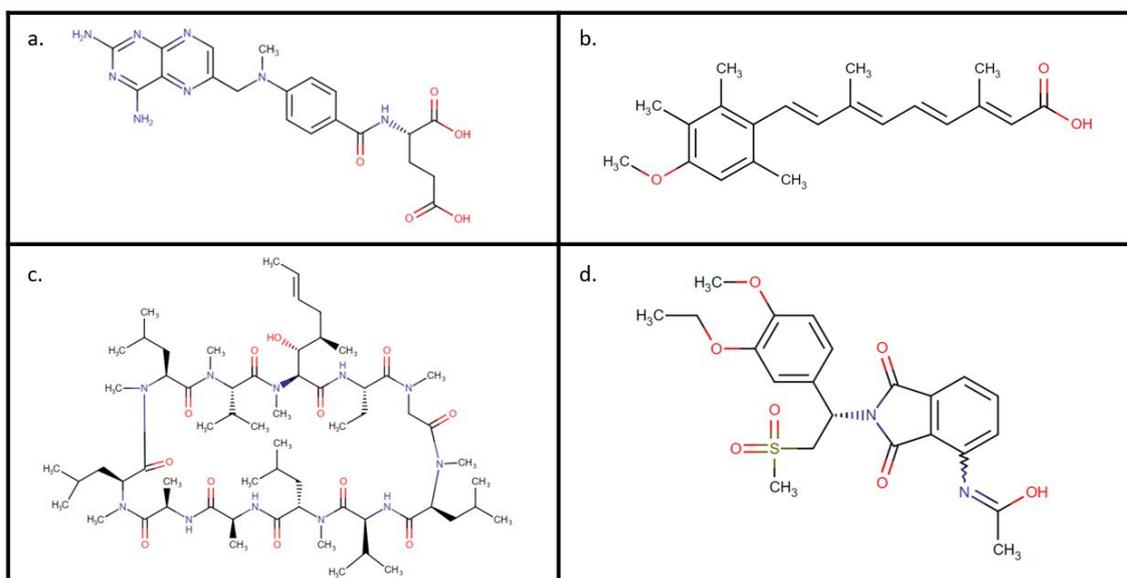


Figura 11 Estrutura química do metotrexato (a.), acitretina (b.), ciclosporina (c.) e apremilast (d.) (DrugBank)

1.6.4. Biológicas

A terapêutica biológica apareceu devido ao aumento do conhecimento acerca da patogénese da psoríase e das suas características, o que permitiu que os fármacos fossem direcionados para atuar especificamente em certos alvos importantes no desenvolvimento desta doença e por isso é a área em que se verificam os progressos mais recentes.

Os agentes biológicos, consistem em proteínas de fusão ou anticorpos monoclonais produzidos por organismos, por exemplo ratos, através do uso de biotecnologia recombinante (13).

Os biológicos disponíveis para a psoríase têm excelente eficácia a curto e longo prazo e são mais seguros do que os agentes sistêmicos convencionais. No entanto, é fundamental definir quais os doentes a que se destinam devido ao seu custo elevado e

ao desconhecimento em relação ao seu perfil de segurança a longo prazo. Assim, para que um doente seja eleito para este tratamento deve apresentar certos requisitos como ter psoríase moderada a grave, ter contraindicação ou ausência de resposta a agentes sistêmicos convencionais ou ter indicação para hospitalização devido ao grau de severidade da doença. Mesmo que os índices não definam a doença como grave (por exemplo casos em que os locais das lesões tornam a doença incapacitante), os doentes poderão, excecionalmente, ser incluídos neste tipo de tratamento (6).

São administrados via IV ou SC, sendo que bloqueiam proteínas do sistema imunológico, como o TNF α , a IL-17A, a IL-12 e a IL-23.

O tratamento com agentes biológicos é dividido em duas fases: a indução e a manutenção. A fase de indução corresponde ao período de tratamento até às 16 semanas, embora possa ser prolongada até às 24 semanas, altura em que a eficácia destes fármacos tende a estabilizar, sendo depois iniciada a fase de manutenção.

A importância crítica do eixo IL-23/Th17 na psoríase é destacada pela alta eficácia e rápido início de ação observado com os antagonistas da IL-17 e, mais recentemente, com os antagonistas da IL-23. Sendo que estes últimos podem fornecer eficácia clínica igual ou superior aos agentes anti-IL17, sem os seus efeitos adversos, ou seja, candidíase mucocutânea e neutropenia.

Atualmente, existem 11 agentes biológicos aprovados pela FDA no tratamento da psoríase. São eles o etanercept, o infliximab, o adalimumab e o certolizumab pegol (anti-TNF α), o ustecinumab (anti-IL12/23), o secucinumab e o ixecizumab (anti-IL17A), o brodalumab (anti-IL17RA) e o guselcumab, o tildracizumab e o risancizumab (anti-IL23) (31).

Anti-TNF α

O TNF α é uma citocina pró-inflamatória potente produzida por várias células do sistema imunitário, como as células T, queratinócitos, células dendríticas e macrófagos presentes na pele.

Logo, ao inibir esta citocina, os seus efeitos, nomeadamente a libertação de citocinas, a angiogénese e a hiperproliferação dos queratinócitos serão reduzidos.

A eficácia destes antagonistas destaca a importância que esta citocina tem na patogénese da doença, embora a percentagem de melhoria das lesões seja menor do que a dos antagonistas da IL-17 e IL-23 (10).

Etanercept

Primeiro agente biológico a ser aprovado para o uso na psoríase, em 2004. É uma proteína de fusão produzida por DNA recombinante e visto ser uma molécula dimérica, liga-se a duas moléculas TNF α , inibindo a sua ação (13).

A via de administração é SC e a dose padrão em adultos é de 50 mg duas vezes por semana durante os três meses iniciais, seguida de 50 mg uma vez por semana para terapêutica de manutenção.

Um estudo demonstrou que o tratamento segundo a dose padrão até às 24 semanas resultou num PASI 75 de 49% em comparação aos 3% verificados no grupo em que foi administrado placebo. Esta eficácia foi comprovada por vários outros estudos em que se observou uma eficácia similar.

Outro estudo demonstrou que a ocorrência de efeitos adversos graves foi semelhante quando administrado etanercept ou placebo. Anticorpos anti-etanercept foram

observados em cerca de 18% dos doentes, mas não afetaram a segurança nem a eficácia do tratamento (10).

Quanto aos efeitos adversos, os mais comuns são as reações no local de injeção e infecções da pele e do trato respiratório. Foram ainda reportados casos de sepsis, reativação de tuberculose e hepatite B latentes e um maior risco de originar ou agravar insuficiência cardíaca (13).

Infliximab

Aprovado para o tratamento da psoríase em 2006, é um anticorpo monoclonal quimérico (homem-rato), o que o torna mais imunogénico do que o etanercept e o adalimumab por causar um aumento da produção de anticorpos antifármaco.

A via de administração é IV, ao contrário do que acontece com os restantes anti-TNF α e a dose inicial é de 5mg/kg nas semanas 0, 2, e 6 e, numa fase de manutenção, 5mg/kg de 8 em 8 semanas (10,31).

Estudos demonstram que é bem tolerado e que tem um início de ação mais rápido quando comparado com outros agentes biológicos disponíveis (10) no entanto, a perda de resposta ao longo do tempo tem sido um grande problema (32) devido aos anticorpos antifármaco produzidos (aproximadamente 25% dos doentes).

Dois estudos de fase III relataram que na semana 10, 75,5% e 80% dos doentes tratados com infliximab alcançaram um PASI 75 em comparação com 1,9% e 3,0% dos tratados com placebo (13).

Adalimumab

Recebeu aprovação para o tratamento da psoríase em 2008 e é um anticorpo monoclonal, completamente humanizado que se liga seletivamente ao TNF α (13).

É administrado por via SC e o regime posológico é, na fase de indução, uma dose inicial de 80mg, seguida de uma dose de 40mg na semana seguinte. Segue-se a fase de manutenção, numa dose de 40mg em semanas alternadas.

A formação de anticorpos contra o adalimumab é relatada em 6 a 50% dos doentes tratados com este fármaco podendo reduzir a resposta à terapêutica (10).

Um estudo de fase III mostrou que 71% dos doentes tratados com adalimumab atingiram uma resposta PASI 75 na semana 16 em comparação com 7% no grupo placebo. Outro estudo comparou o adalimumab com o metotrexato sendo que, na semana 16, 79,6% dos doentes tratados com adalimumab atingiram o PASI 75, em comparação com 35,5% para o metotrexato e 18,9% para o placebo. Além disso, o início de ação do adalimumab foi mais rápido em comparação com o metotrexato.

Quando comparados os três inibidores do TNF α , o infliximab mostrou ser o mais eficaz enquanto que o etanercept o menos (13).

Anti IL-12/IL-23

A IL-23 é uma citocina heterodimérica composta por duas subunidades, a p19 e a p40, sendo que a p40 encontra-se também na IL-12.

A IL-23 possui atividade biológica semelhante e ao mesmo tempo distinta da IL-12. Enquanto a IL-23 é essencial para que ocorra a diferenciação dos linfócitos Th17, a IL-12 é responsável pela diferenciação em linfócitos Th1, no entanto, existem estudos que colocam hipótese desta interleucina ter também efeito anti-inflamatório e por isso protetor (8).

Ustecinumab

Recebeu aprovação para o tratamento da psoríase em 2009, é um anticorpo monoclonal totalmente humano, com afinidade para a subunidade p40 e, portanto, um antagonista duplo da IL-12 e IL-23, visto que esta subunidade existe em ambas as interleucinas.

Assim, ao inibir ambas as vias inflamatórias IL12/Th1 e IL23/Th17 inibe também, parcialmente, o TNF α , uma vez que bloqueia a libertação deste pelos linfócitos Th1 e Th17 (13).

A via de administração é SC e a sua posologia baseia-se no peso. A dose padrão para adultos ≤ 100 kg é de 45mg nas semanas 0 e 4 e posteriormente, na fase de manutenção, 45mg de 12 em 12 semanas. Caso o doente pese mais de 100kg então deve-se administrar o dobro da dose (10).

Dois estudos de fase III, usando como dose 45 mg resultaram em respostas PASI75, na semana 12, de 67% em ambos, em comparação com 3% e 4% no grupo placebo. Na semana 28, 71% e 70% dos doentes alcançaram o PASI 75.

Noutro estudo em que se comparou o ustecinumab com o etanercept, o primeiro mostrou ter uma eficácia superior e que parece persistir ao longo do tempo. O seguimento de 3 a 5 anos indica um possível perfil mais seguro do que com os inibidores do TNF α , não havendo aumento do risco de infeções graves e neoplasias malignas em comparação com o placebo (13).

As possíveis reações adversas são reações no local de injeção, cefaleias, tonturas, infeções do trato respiratório superior (nasofaringite), outras infeções, neoplasias cutâneas, depressão, diarreia, prurido, dorsalgia, mialgia, fadiga e imunogenicidade (15).

Anti IL-17

Atualmente são conhecidas seis variantes da IL-17 (A a F), sendo que a IL-17A para além de ser a variante mais prevalente, é cerca de 10 a 30 vezes mais potente que a IL-17F devido a diferentes afinidades do recetor-ligante e por isso o seu maior interesse pois ao não neutralizar a IL-17F causa menos efeitos adversos (33). Assim, os inibidores da IL-17 disponíveis atualmente atuam sobre a IL-17A e um deles, aprovado mais recentemente, inibe o recetor da IL-17, bloqueando assim tanto a IL-17A como os outros subtipos que se ligam a esse recetor. Os inibidores da IL-17 são altamente eficazes e produzem poucos efeitos adversos (21).

No entanto, é também importante referir que as variantes IL-17C, IL-17F e IL-17A/F são capazes de induzir a expressão de moléculas pró-inflamatórias relacionadas com a psoríase. Sendo que a IL-17C tem sido relatada como a variante mais abundante nas lesões psoriáticas (33).

Secucinumab

Foi aprovado em 2015 para o tratamento da psoríase, sendo um anticorpo monoclonal humano, que tem como alvo a IL-17A, cujo papel na defesa do organismo e autoimunidade é mais significativo e que se encontra elevada em lesões psoriáticas (19). O secucinumab bloqueia as ações desta interleucina, diminuindo a produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias por queratinócitos, o que explica sua eficácia no tratamento da psoríase.

A via de administração é SC e a fase de indução corresponde à administração de 300mg nas primeiras 4 semanas e a fase de manutenção corresponde à administração mensal de 300mg (6,10).

Num estudo de fase III, foi administrado secucinumab na dose padrão, sendo que 87% dos doentes alcançaram um PASI75.

Comparando o secucinumab com o ustecinumab, após 52 semanas de tratamento, as proporções de doentes com uma resposta PASI 90 foram 76% e 61% e as proporções com uma resposta PASI 100 foram de 46% e 36%, respetivamente. Já na semana 1, as taxas de resposta PASI 75 foram significativamente maiores para o secucinumab e na semana 4 a proporção de doentes que alcançaram PASI 75 com secucinumab foi de 50,0% em comparação com 20,6% com ustecinumab. Concluindo, em comparação com os biológicos mais antigos, o secucinumab tem um início de ação mais rápido e é um fármaco altamente eficaz, apresentando maiores taxas de resposta PASI90 e PASI100 em comparação com o ustecinumab. Dados de segurança de estudos de fase II e fase III mostraram que o secucinumab foi comparável ao etanercept ao longo de 1 ano.

Este fármaco é bem tolerado, com um baixo risco de infeções, incluindo alguns casos de candidíase mucocutânea (situação que ocorre nos estados de deficiência de IL-17) (6,13).

As possíveis reações adversas são infeções do trato respiratório superior (nasofaringite), outras infeções, neutropenia, diarreia, urticária e imunogenicidade (6).

Ixecizumab

Aprovado em 2016 pela FDA, o ixecizumab é outro anticorpo monoclonal recombinante humanizado que atua ao ligar-se seletivamente à IL-17A, inibindo a sua ação pró-inflamatória e o seu contributo para a ativação dos queratinócitos (19,34).

A via de administração é SC e a posologia recomendada na fase de indução é de 160 mg na semana 0, seguida de 80mg nas semanas 2,4,6,8,10 e 12 após as quais, na fase de manutenção é 80 mg de 4 em 4 semanas (10).

Nos estudos de fase III mostrou um bom perfil de tolerabilidade sendo que, duas semanas após o início, houve uma forte redução nos genes induzidos por IL-17 nos queratinócitos, o que inclui expressão reduzida de S100A7, CCL20, IL-19, IL-36, catelicidina/LL-37 e CXCL1, 2,3 e 8 e também redução da expressão de genes regulados por IL-17 em monócitos circulantes que estão associados ao risco de doença cardiovascular (8).

Num estudo de fase III observou-se que, no grupo submetido a ixecizumab de 2 em 2 semanas, 89,1% obteve um PASI 75, no grupo submetido a ixecizumab de 4 em 4 semanas, o resultado foi de 82,6% e no grupo placebo, a taxa de resposta foi de 3,9%.

Num segundo ensaio observou-se que nos grupos submetidos a ixecizumab de 2 em 2 semanas, ixecizumab de 4 em 4 semanas, etanercept e placebo o PASI 75 alcançado foi de, respetivamente, 89,7%, 77,5%, 41,6% e 2,4%. Nos doentes não respondedores ao etanercept e que mudaram para ixecizumab 80 mg de 4 em 4 semanas após um período de washout de 4 semanas, verificou-se que 83,5% dos doentes conseguiram atingir PASI 75 após 12 semanas de tratamento com ixecizumab.

Por último, noutro estudo de fase III em que se comparou o ixecizumab com o etanercept obteve-se um PASI 75 de 87,3%, 84,2%, 53,4% e 7,3% nos grupos submetidos a ixecizumab de 2 em 2 semanas, ixecizumab de 4 em 4 semanas, etanercept e placebo, respetivamente (13).

Os efeitos adversos mais frequentes são infecções do trato respiratório superior, reações no local de injeção, náuseas e dor orofaríngea. Com menos frequência surgiu neutropenia, candidíase e infecções por tinha. A frequência de reações adversas graves foi semelhante entre os grupos tratados com ixecizumab e os que receberam placebo, nos diversos estudos (31).

2. Objetivos

Observando a prevalência da psoríase na população mundial (2-3%), torna-se necessário procurar conhecer melhor a sua etiologia e as vias implicadas na patogénese, bem como investir no desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes que permitam a remissão total da doença.

A presente monografia tem como principal objetivo abordar as novas abordagens terapêuticas na psoríase, elucidando a sua diversidade clínica, comorbilidades associadas, mecanismos subjacentes à patogénese da mesma e terapêutica usada até ao momento e ainda em estudo.

Portanto, pretende-se:

- Compreender o mecanismo fisiopatológico da doença.
- Conhecer mediadores chave da cascata inflamatória envolvida na psoríase, tais como TNF α , IL-17, IL-12 e IL-23 que vão servir como alvos terapêuticos e originar assim uma terapêutica altamente direcionada e especializada.
- Conhecer as abordagens terapêuticas, especialmente as aprovadas recentemente e ainda em estudo e compreender o seu mecanismo.
- Analisar os ensaios clínicos que conduziram à sua aprovação pela FDA e também aqueles que ainda estão à espera de aprovação.
- Comparar a eficácia e segurança dos diferentes fármacos.

3. Materiais e métodos

3.1. Procedimento

Inicialmente, fiz uma recolha de artigos científicos, com o objetivo de ter uma visão global do tema da presente monografia. A pesquisa foi efetuada entre fevereiro e agosto de 2019. A maioria dos artigos consultados foram obtidos através de pesquisa realizada na ferramenta PubMed pertencente ao *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), utilizando as seguintes palavras-chave: “psoriasis”, “new therapies”, “IL-17”, “IL-23”, “IL-12”, “TNF α ”, “brodalumumab”, “guselkumab”, “tildakizumab”, “certolizumab pegol”, “risanizumab”, “bimekizumab”, “BCD-085”, “BMS986165”, “tofacitinib”, “ALX-061”, “FP187”, “XP23829”, “KDO25”, “prurisol”, “TWEAK”, “Rac1” e “biossimilares”.

A maioria dos artigos consultados estão publicados em jornais da área da dermatologia, como por exemplo, *Dermatologic Therapy*, *Dermatologic Clinics*, *International Journal of Dermatology*, *The Journal of Dermatology*, *Psoriasis: Targets and Therapy*, *American Journal of Clinical Dermatology*, *British Journal of Dermatology* e *Journal of the American Academy of Dermatology*.

Foram consultadas outras fontes de informação para além dos artigos, tais como a *National Psoriasis Foundation*, a *Associação Portuguesa da Psoríase*, o *Boletim do Centro de Informação do Medicamento* e a base de informação *UpToDate*.

3.2. Critérios de inclusão e exclusão de fontes

Os artigos analisados foram selecionados tendo em conta a data da publicação, sendo assim excluídos todos os artigos com data de publicação anterior a 2017, com a exceção de um artigo de 2016.

Além da data de publicação, teve-se em conta também a língua em que eram escritos, sendo que foram selecionados artigos escritos em português ou inglês.

4. Resultados e discussão de resultados

4.1. Novas abordagens terapêuticas

Devido ao aumento do conhecimento da fisiopatologia da psoríase tem ocorrido um elevado desenvolvimento de novas terapêuticas para esta doença (35).

Em relação às terapêuticas biológicas, estas são caras, a via de administração não é a mais cómoda e em algumas situações há uma diminuição da sua eficácia ao longo do tratamento. Assim, o desenvolvimento de pequenas moléculas cuja administração seja por via oral, e cuja produção seja menos dispendiosa é desejável apesar de estudos sugerirem que estes fármacos não são tão eficazes quanto os biológicos (5).

Como já referido anteriormente, a psoríase está associada a uma desregulação da angiogénese, com proliferação aumentada de células endoteliais e expansão da microvasculatura dérmica. Assim, o VEGF torna-se um alvo promissor no tratamento desta doença, existindo já estudos que mostram a eficácia de inibidores do VEGF, normalmente usados no tratamento do cancro, na remissão da psoríase (19). Para além deste novo alvo, serão abordados mais dois em estudo no seguimento da presente monografia.

Atualmente, baseado na evidência que suporta a importância do complexo inflamatório IL-23/Th17, da IL-17 e no sucesso das terapêuticas já aprovadas, as novas terapêuticas desenvolvidas e que estão a ser testadas em ensaios clínicos, atuam, preferencialmente, sobre estes alvos.

Estudos recentes sugerem que inibir somente a IL-23 pode resultar num perfil de risco-benefício mais favorável em comparação com a inibição múltipla da IL-23 e IL-12 por preservar funções dependentes da IL-12, como a proteção contra infeções e a vigilância imunológica de tumores. Para além disto, há uma predisposição para a psoríase associada a genes da via IL-23/Th17, mas não aos da via IL-12/Th1 (36).

Brodalumab

Tal como demonstrado na figura 12, o brodalumab é um anticorpo monoclonal recombinante, totalmente humano que atua no recetor de IL-17A (IL-17RA)(37,38) e bloqueia as atividades biológicas das citocinas pró-inflamatórias IL-17A, IL-17F, IL-17C, IL-17E e IL-17A/F por partilharem a mesma unidade do recetor, resultando numa inibição da inflamação e dos sintomas clínicos associados à psoríase (13,39).

A IL-17 exerce as suas funções pela ligação ao seu recetor transmembranar (IL-17R) que é um heterodímero composto por cinco subunidades diferentes (IL-17RA-IL-17RE) (6,38).

Em fevereiro de 2017, a FDA aprovou o brodalumab para o tratamento da psoríase, sendo o primeiro e único bloqueador do recetor da IL-17 (37).

A dose recomendada é de 210 mg administrada por via SC nas semanas 0, 1 e 2 numa fase de indução, seguida de 210 mg de 2 em 2 semanas na fase de manutenção (10).

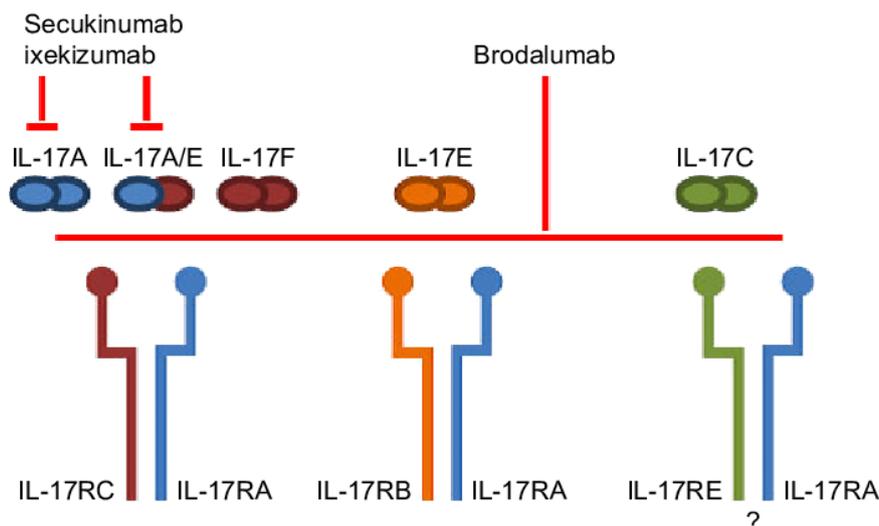


Figura 12 Inibição do IL-7RA pelo Brodalumab (Lønnerberg, A. et al, 2014)

A eficácia e segurança foram avaliadas em três ensaios clínicos de fase III, aleatorizados, duplamente cegos, controlados com placebo no caso do AMAGINE-1 e controlados com placebo e ustecinumab nos estudos AMAGINE-2 e AMAGINE-3.

No ensaio AMAGINE-1, o brodalumab foi administrado na dose de 210 mg ou 140 mg nas semanas 1, 2, 4, 6, 8 e 10. Sendo que na semana 12, dos doentes tratados com a dose de 210 mg, 83%, 70% e 42% alcançaram um PASI 75, 90 e 100, respetivamente, enquanto que dos doentes tratados com a dose de 140 mg, 60%, 43% e 23% alcançaram um PASI 75, 90 e 100, respetivamente. Na semana 52, 78% e 68% dos doentes tratados com 210 mg de brodalumab obtiveram um PASI 90 e PASI 100, respetivamente, enquanto que 67% e 44% dos tratados com 140 mg alcançaram um PASI 90 e PASI 100, respetivamente (38).

Os ensaios AMAGINE-2 e AMAGINE-3 são idênticos, tendo sido desenhados com uma fase de indução de 12 semanas e uma fase de manutenção de 40 semanas. O brodalumab teve maior eficácia em ambos os ensaios sendo que obteve resultados PASI 75, 90 e 100 superiores (85,7%, 69,5% e 40,5%, respetivamente) aos resultados com o ustecinumab (69,7%, 47,3% e 20,1%, respetivamente). É também de referir que a eficácia do brodalumab em doentes com experiência biológica foi três vezes maior do que a eficácia do ustecinumab para PASI 100 (32% vs 11,3%) e mostrou ainda que a exposição biológica prévia não afeta os resultados em doentes tratados com brodalumab. Houve também uma melhora substancialmente mais rápida dos sintomas com brodalumab em comparação com placebo e ustecinumab (35,37), levando a uma reversão muito rápida e quase completa dos genes relacionados com a psoríase que são modulados pela IL-17 e outras citocinas inflamatórias (8,13).

As reações adversas incluem infeções leves a moderadas por *Candida*, neutropenia pouco frequente e alguns casos de infeções graves.

Guselcumab

Aprovado em novembro de 2017 pela FDA, é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga à subunidade p19 da IL-23 sendo assim, o primeiro anti-IL23 (13). Tal como descrito na figura 13, a inibição da IL-23 interfere na produção e diferenciação de linfócitos Th17 e Th22, diminuindo por parte destes a produção de várias citocinas

pró-inflamatórias (TNF α , IL-17A, IL-17F e IL-22), que contribuem para a patogênese da psoríase (4).

A via de administração é SC, sendo que a posologia recomendada é de 100 mg nas semanas 0 e 4 na fase de indução, seguidas de administrações de 100mg a cada 8 semanas na fase de manutenção (10,40).

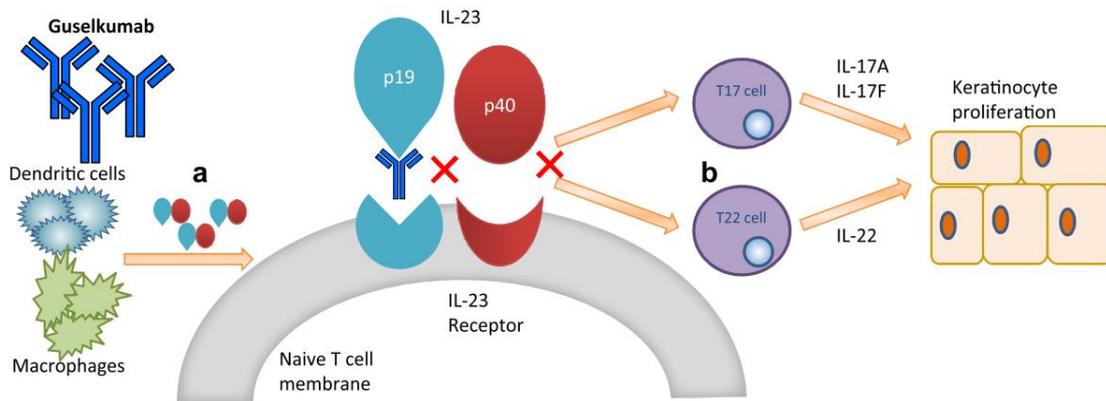


Figura 13 Mecanismo de ação do Guselcumab (Al-Salama ZT. et al, 2018)

Existem três ensaios clínicos que suportam a aprovação do guselcumab para o tratamento da psoríase em placas (VOYAGE 1, VOYAGE 2 e NAVIGATE).

O ensaio VOYAGE 1 foi controlado com placebo e adalimumab. À 16ª semana, o guselcumab foi superior ao adalimumab e ao placebo, com 73%, 50% e 3% dos doentes a apresentarem um PASI 90, respetivamente. Na 24ª semana, 80,2% e 53% e à 48ª semana, 76,3% e 47,9% dos doentes alcançaram um PASI 90 sob tratamento com guselcumab e adalimumab, respetivamente. Da mesma forma, mais doentes alcançaram um PASI 100 no grupo a tomar guselcumab do que no do grupo a tomar adalimumab nas semanas 24 e 48. A ocorrência de efeitos adversos foi semelhante entre os vários grupos (41–44).

O ensaio VOYAGE 2 diferiu do VOYAGE 1, uma vez que estudou o tratamento não contínuo e o tratamento em doentes que não responderam a adalimumab. Na semana 28, os doentes que não responderam a guselcumab continuaram os seus regimes atuais, enquanto os respondedores (PASI 90) foram divididos em dois grupos, um que continuou com guselcumab 100mg a cada 8 semanas e outro que recebeu placebo até uma perda definitiva de eficácia, altura em que reiniciaram guselcumab. Os doentes que não responderam a adalimumab passaram a guselcumab, enquanto os doentes que responderam receberam placebo até à perda de eficácia e em seguida, passaram para guselcumab. Na semana 16, 70% dos doentes tratados com guselcumab atingiram PASI 90 em comparação com 46,8% do grupo tratado com adalimumab e 2% do grupo tratado com placebo. Das 24 às 48 semanas, observou-se uma maior persistência de resposta ao tratamento no grupo que recebeu continuamente guselcumab do que nos grupos em que este foi interrompido. Dos não respondedores a adalimumab, que passaram a receber guselcumab, constatou-se que 66,1% dos doentes alcançou o PASI 90. A frequência dos efeitos adversos relatados durante o ensaio foi semelhante entre os vários grupos (41,43,45).

O ensaio NAVIGATE demonstrou a segurança e eficácia do guselcumab em doentes com respostas inadequadas ao ustecinumab. No geral, os doentes em tratamento com guselcumab tiveram melhores resultados clínicos do que os tratados com ustecinumab (43,44).

Infeções do trato respiratório superior, infeções por vírus da tinha e herpes simples, artralgia, diarreia e gastroenterite são os efeitos adversos mais comuns do guselcumab (4).

Tildracizumab

O tildracizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que, tal como demonstrado na figura 14, inibe seletivamente a subunidade p19 da IL-23 e neutraliza a sua função. Foi aprovado pela FDA em março de 2018 (10,46).

A via de administração é SC na dose de 100 mg nas semanas 0 e 4 e de seguida, na fase de manutenção, 100 mg a cada 12 semanas (47).

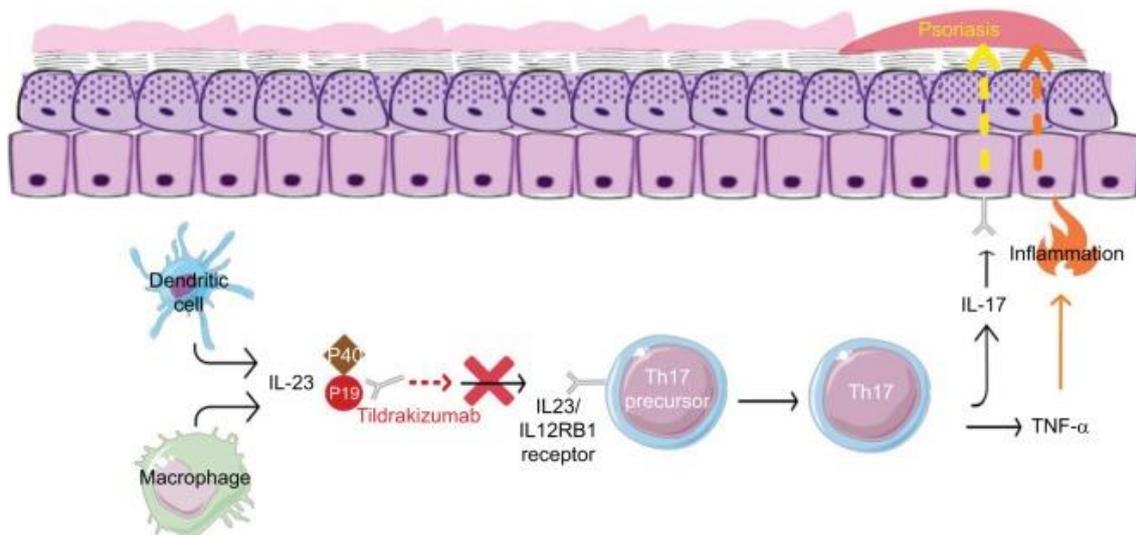


Figura 14 Mecanismo de ação do Tildracizumab (Beck K.et al, 2018)

O tildracizumab demonstrou eficácia em doentes com psoríase em placas moderada a grave em dois ensaios clínicos de fase III, ReSURFACE 1 e 2 (35).

No ReSURFACE 1, os doentes foram tratados com tildracizumab 200 mg ou 100 mg ou placebo nas semanas 0 e 4, enquanto no ReSURFACE 2 foi também usado etanercept. Em doentes tratados com 100 mg de tildracizumab, 64% destes no ReSURFACE 1 e 61% no ReSURFACE 2 atingiram um PASI 75 na semana 12, em comparação com 6% dos doentes tratados com placebo em ambos os estudos e 48% dos tratados com etanercept no ReSURFACE 2 (46,48).

No que diz respeito à imunogenicidade, 6,5% dos doentes tratados com 100 mg de tildracizumab desenvolveram anticorpos contra este fármaco. Destes, 40% desenvolveram anticorpos neutralizantes, que estavam associados a concentrações séricas mais baixas de tildracizumab e eficácia reduzida (31,49).

A ocorrência de reações adversas foi semelhante entre os diversos grupos, sendo as mais frequentes as infeções do trato respiratório superior (47,50).

Certolizumab pegol

O certolizumab pegol é, tal como representado na figura 15, um anticorpo monoclonal peguilhado, livre de FC, humanizado que inibe o TNF α (35). Aprovado em maio de 2018 pela FDA para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

O facto de ser um anticorpo peguilhado altera as suas propriedades físicas e químicas, conferindo-lhe maior biodisponibilidade, maior tempo de semi-vida, maior estabilidade e tempo de retenção o que permite diminuir a frequência de administração.

Administrado por via SC e a dose recomendada é de 400 mg (administrada em duas injeções de 200 mg), em semanas alternadas (51).

Os ensaios de fase III, CIMPASI-1, CIMPASI-2 e CIMPACT avaliaram a eficácia e segurança de certolizumab pegol (35).

Nos ensaios CIMPASI-1 e CIMPASI-2, na semana 16, foi alcançado um PASI 75 de 75% e 82%, nos doentes a receber 400 mg a cada duas semanas, de 65% e 81% nos doentes a receber 200 mg a cada duas semanas e de 7% e 13% nos doentes que receberam placebo, respetivamente. Estas respostas foram mantidas até à semana 48 para ambas as doses. PASI 90 foi alcançado em 44% e 52% dos doentes a receber 400 mg a cada duas semanas e em 36% e 50% dos doentes a receber 200 mg, comparado a 0% e 5% dos doentes que receberam placebo, respetivamente (52).

No CIMPACT, na semana 12, foi alcançado um PASI 75 de 66,7% e 61,3% nos doentes que receberam 400 mg e 200 mg, comparados com 53,3% nos doentes que receberam etanercept e 5% nos doentes que receberam placebo.

Infeções do trato respiratório superior foram os efeitos adversos mais comuns (10).

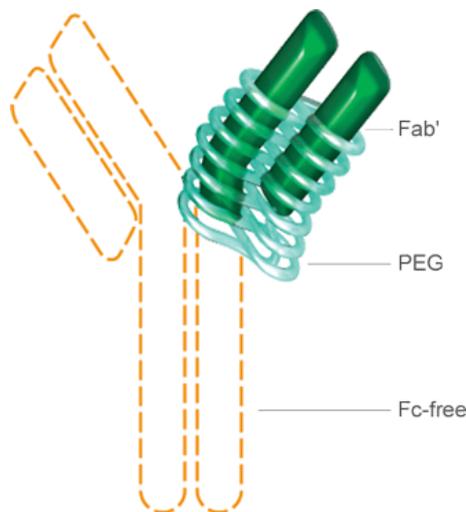


Figura 15 Certolizumab pegol (Cimzia, 2018)

Risancizumab

O risancizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que atua neutralizando a IL-23, ligando-se à subunidade p19 (2,36). Foi aprovado pela FDA em abril de 2019.

A via de administração é SC e a dose de indução é de 150 mg nas semanas 0 e 4, seguidos da fase de manutenção de 150 mg de 12 em 12 semanas.

Existem quatro ensaios clínicos de fase III (IMMhance, UltiMMa-1, UltiMMa-2 e IMMvent)

Na semana 16 do ensaio clínico IMMhance, o PASI 90 foi atingido por 73,2% dos doentes do grupo tratado e 2,0% dos doentes do grupo placebo.

Dois ensaios de fase III (UltiMMa-1 e -2) idênticos, avaliaram a eficácia do risancizumab comparando-o ao ustecinumab. Os resultados obtidos no ensaio UltiMMa-1, às 16 semanas, foram de um PASI 90 em 75%, 42% e 5% e um PASI 100 em 36%, 12% e 0% para os grupos submetidos a risancizumab, ustecinumab e placebo, respetivamente. Ao fim de 52 semanas, os resultados obtidos foram de um PASI 90 em 82% e 44% e PASI 100 em 56% e 21% dos doentes submetidos a risancizumab e ustecinumab, respetivamente.

No ensaio UltiMMa-2, os resultados obtidos às 16 semanas foram de um PASI 90 em 75%, 48% e 2% e um PASI 100 em 51%, 24% e 2% para os grupos submetidos a risancizumab, ustecinumab e placebo, respetivamente. Ao fim de 52 semanas, os resultados obtidos foram de um PASI 90 em 81% e 51% e PASI 100 em 60% e 30% dos doentes submetidos a risancizumab e ustecinumab, respetivamente (53).

A maioria dos efeitos adversos foram ligeiros e equivalentes entre os dois fármacos. Em ambos os ensaios clínicos o efeito secundário mais frequente foi a infeção do trato respiratório superior.

O quarto ensaio de fase III, IMMvent, comparou o risancizumab com o adalimumab.

Na semana 16, 72% dos doentes que receberam risancizumab atingiram PASI 90, em comparação com 47% dos tratados com adalimumab. O PASI 100 foi obtido em 40% dos doentes que receberam risancizumab em comparação com 23% dos tratados com adalimumab.

Na semana 16, os doentes tratados com adalimumab com menos de PASI 50 mudaram para risancizumab, aqueles que alcançaram PASI 90 continuaram com adalimumab e os que alcançaram PASI 50 mas não o PASI 90 foram re-randomizados. Destes, 66% atingiram o PASI 90 na semana 44 quando mudaram para o risancizumab, em comparação com 21% dos que continuaram com o adalimumab. Além disso, 40% dos doentes que mudaram para o risancizumab atingiram o PASI 100 na semana 44, em comparação com 7% dos que continuaram o tratamento com adalimumab (54).

Tofacitinib

O tofacitinib oral é um inibidor de JAK que está aprovado e comercializado para o tratamento da artrite reumatoide e que demonstrou eficácia para psoríase em placas moderada a grave em ensaios clínicos. Isto acontece porque muitas das citocinas envolvidas na patogénese da psoríase demonstraram ativar a via de JAKSTAT (8). A sua estrutura química está representada na figura 16.

Num ensaio de fase III, com tofacitinib 10 mg duas vezes por dia, tofacitinib 5 mg duas vezes por dia, etanercept ou placebo, tofacitinib 10 mg duas vezes por dia foi superior a placebo e não inferior ao etanercept. Na semana 12, 64%, 40%, 59% e 6% dos doentes tratados com 10 mg, 5 mg, etanercept e placebo atingiram um PASI 75, respetivamente. Os melhores resultados são obtidos com doses de 10 mg duas vezes ao dia. O tratamento é geralmente bem tolerado, apesar de poder aumentar o risco de infeção (10,55) e os seus efeitos adversos serem mais frequentes do que com os inibidores seletivos da tirosina quinase 2 visto serem menos seletivos (13,56).

A FDA solicitou mais informações de segurança, estando a aprovação dependente destas (8).

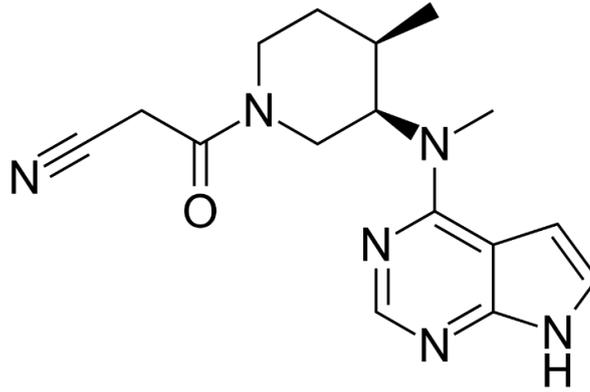


Figura 16 Estrutura química do tofacitinib (PubChem)

Bimecizumab

O bimecizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, biespecífico, com propriedades neutralizantes contra a IL-17A e IL-17F, constituindo uma inibição sinérgica e, portanto, promissora, tal como se pode observar na figura 16. Os resultados da fase II foram apresentados para psoríase em placas moderada a grave (BE ABLE) sendo que o objetivo principal foi avaliar diferentes doses de bimecizumab (64 mg, 160 mg, 320 mg como dose de indução e 160 mg como dose de manutenção, 320 mg e 480 mg) administradas por via SC a cada 4 semanas durante 12 semanas (57).

A resposta clínica foi rápida, com melhorias clinicamente significativas em relação ao placebo, observadas em todos os grupos de bimecizumab logo na semana 4, sendo que a dose em que se obteve melhores resultados foi a de 320 mg. Na semana 12, foi alcançado um PASI 75 de 93%, um PASI 90 de 79% e um PASI 100 de 56% (35). Não houve efeitos adversos significativos no entanto, alguns doentes apresentaram apenas infecções fúngicas leves e neutropenia transitória. Sendo assim, concluiu-se que o fármaco foi eficaz, bem tolerado e produziu pouquíssimos efeitos adversos (57).

Encontra-se atualmente em fase III e está prevista terminar em 2020 (58).

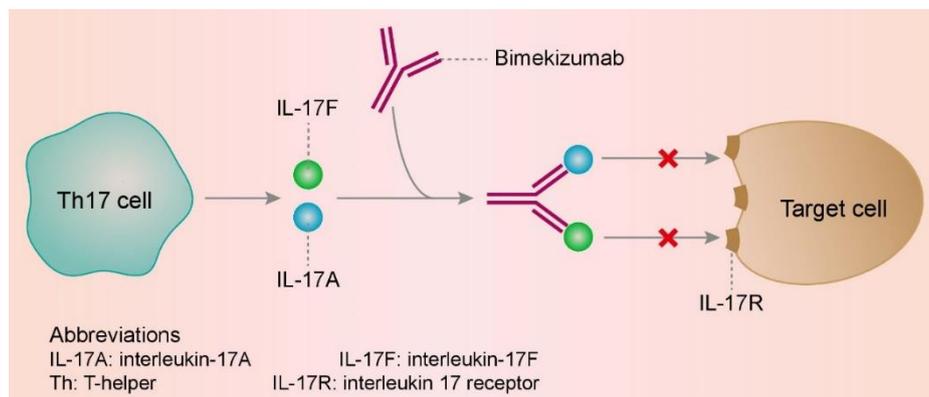


Figura 17 Mecanismo de ação do Bimecizumab (Creativebiolabs)

BCD-085

O BCD-085 é um anticorpo monoclonal humanizado que neutraliza a IL-17. Em 2017 completou um ensaio clínico de fase II para o tratamento da psoríase, onde se avaliou diferentes doses (40 mg, 80 mg, 120 mg), tendo demonstrado eficácia extremamente alta. A via de administração é SC, sendo que foi administrado na semana 0,1,2,4,6,8 e 10. Na semana 12, o PASI 75 foi de 92,68%, 83,3%, 80% e 23,08% nos doentes tratados com 120 mg, 80 mg, 40 mg de BCD-085 e placebo, respetivamente. Baseado nestes resultados, a dose ideal será a de 120 mg.

É importante referir que a sua alta eficácia vem acompanhada de um perfil de segurança favorável, sendo que os efeitos adversos mais comuns foram leucocitose e hipertensão arterial moderada.

Está atualmente em fase III (59).

BMS-986165

BMS-986165, cuja estrutura química se encontra representada na figura 18, é um inibidor seletivo da tirosina quinase 2 (TYK2), oral, em estudo na psoríase em placas moderada a grave. A sua eficácia clínica estará associada com a diminuição da via IL-23/Th17 já que a TYK2 está relacionada com a IL-23 e IL-12.

Num estudo de fase II, duplamente cego, na semana 12, atingiu-se um PASI 75 de 7% para placebo, 9% para 3 mg em dias alternados, 39% para 3 mg por dia, 69% para 3 mg duas vezes por dia, 67% para 6 mg duas vezes por dia e 75% para 12 mg por dia (10).

Demonstrou ainda, uma eficácia semelhante ao ustecinumab, um bom perfil de segurança e a exposição prévia do doente à terapêutica biológica não afetou a eficácia do fármaco.

Os efeitos adversos mais comuns foram cefaleias, diarreia, náuseas e infeção do trato respiratório superior.

Está atualmente em fase III (13,56).

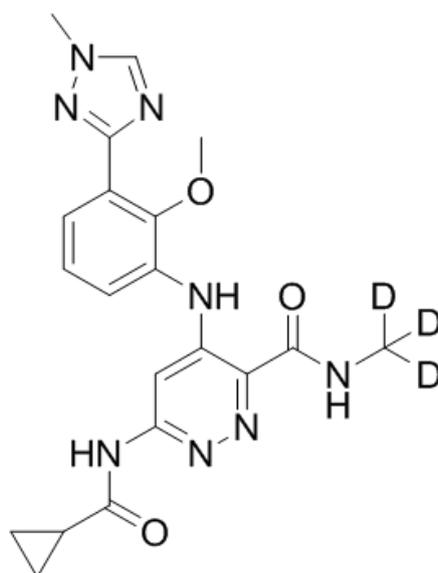


Figura 18 Estrutura química do BMS-986165 (MedChemExpress, 2017)

ALX-0761

Tal como representado na figura 19, o ALX-0761 é um nanocorpo (anticorpo constituído apenas por uma cadeia pesada e uma única região variável) trivalente anti-IL17A/F, anti-IL17A e anti-IL17F com capacidade de ligação à albumina de modo a aumentar o seu tempo de semi-vida plasmática.

Ensaio de fase I já foram concluídos e demonstraram que 87,5%, 87,5%, 100%, 100% e 0% dos doentes tratados com o fármaco na dose de 30 mg, 60 mg, 120 mg, 240 mg e placebo, respetivamente, alcançaram o PASI 75. Observando também o PASI 90 e 100, concluiu-se que a eficácia maior foi com a dose mais alta (240 mg), indicando uma relação dose-resposta (60).

Está atualmente em fase II, estando a ser comparado com o secucinumab e placebo.

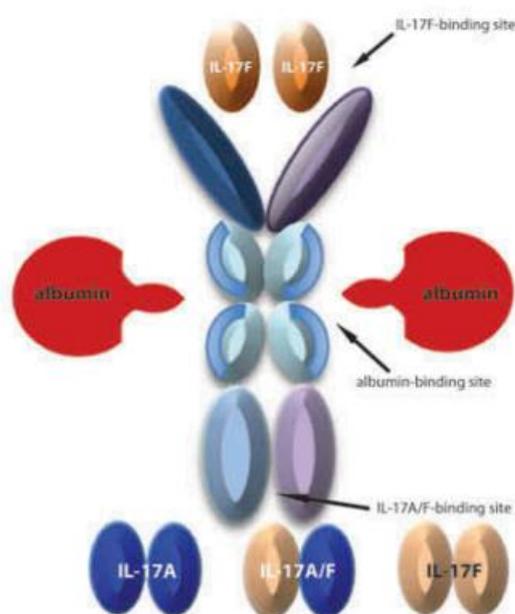


Figura 19 Nanocorpo trivalente ALX-0761 (Torres, T. et al, 2016)

XP23829

É um éster fumárico na forma de formulação de dimetilfuroato. A via de administração é oral, sendo anti-inflamatório, imunomodulador e antiproliferativo. Ao aumentar os níveis de glutathiona, a translocação de NF- κ B é bloqueada e, portanto, há uma redução das citocinas inflamatórias (23,61).

Um ensaio de fase II, cujo objetivo era avaliar diferentes, originou um PASI 75 de 44,3%, 47,2%, 39,7% e 20% para doentes tratados com 400 mg por dia, 400 mg duas vezes por dia e 600 mg duas vezes por dia de XP23829 e placebo, respetivamente.

Os efeitos adversos comuns são náuseas, diarreia e rubor facial (23).

Encontra-se atualmente em fase II.

KDO25

KDO25, cuja estrutura química está representada na figura 20, é um anti-inflamatório oral que atua como inibidor da quinase associada ao Rho (ROCK2) cuja via de administração é oral. A inibição da ROCK2 reduz a resposta das células T pró-inflamatórias.

Num estudo de fase II, foram administradas três posologias diferentes (200 mg duas vezes por dia, 400 mg uma vez por dia e 400 mg duas vezes por dia) durante 12 semanas. Em geral foi bem tolerado e não foram relatados efeitos adversos significativos. Após as 12 semanas, o PASI 50 foi alcançado em 42%, 71% e 29% dos doentes que tomaram 400 mg uma vez por dia, 200 mg duas vezes ao dia e 400 mg duas vezes por dia, respectivamente, o que demonstrou um melhor benefício clínico ao usar uma dose menor. Quando analisado o PASI 75, este foi mais baixo do que para outras terapêuticas orais como metotrexato, tofacitinib e apremilast.

O tratamento com KDO25 reduziu os níveis de IL-17 e IL-23, mas não de IL-6 e TNF- α , enquanto os níveis de IL-10 aumentaram no final do estudo. A melhoria clínica e as alterações nos níveis das citocinas foram associadas à diminuição da espessura epidérmica, infiltração de células T e regulação negativa de moléculas-chave implicadas na regulação da via Th17.

Encontra-se atualmente em fase II (23,62).

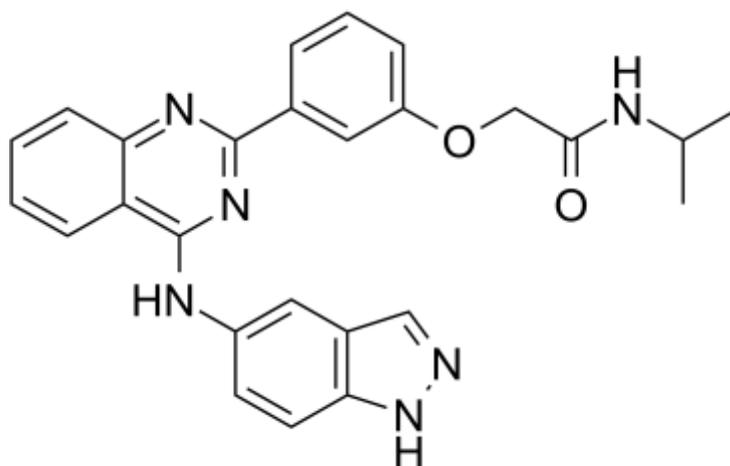


Figura 20 Estrutura química do KDO25 (MedChemExpress)

Prurisol

Atua devido ao seu efeito imunomodelador, inibindo a IL-20 e a PRINS (RNA codificante não proteico associado à psoríase, induzido por stress), que é superexpressa na psoríase, reduzindo a taxa de proliferação da pele (61).

Completo um estudo de fase II, controlado por placebo, randomizado, duplamente-cego, que testou a eficácia e a segurança de três dosagens, 50 mg, 100mg e 200mg por dia. No fim de 12 semanas, 35% dos doentes que tomaram 200 mg demonstraram melhorias clinicamente significativas em comparação com 16,7% no grupo placebo.

Embora seja geralmente bem tolerado, os níveis das enzimas hepáticas devem ser monitorizados.

Está atualmente em fase II (23).

Para além do VEGF, estes são novos alvos em estudo na psoríase:

- TWEAK: Estudos recentes revelaram um novo alvo para o tratamento da psoríase, o recetor do TWEAK (fraco indutor de apoptose tipo TNF), Fn14. Este recetor está aumentado nos queratinócitos na psoríase, sendo que a citocina TWEAK induz a produção de uma variedade de citocinas associadas à doença. Concluiu-se por isso, que o seu bloqueio diminuiria a inflamação na psoríase (18,63).
- Rac1: O substrato 1 da toxina botulínica C3 relacionada com Ras (Rac1) é uma pequena proteína da pele descoberta recentemente que desempenha um papel central na homeostase da pele, incluindo a função de barreira, cicatrização de feridas e respostas inflamatórias e portanto, impulsiona a interação entre a pele e o sistema imunológico, levando à psoríase. A psoríase pode ser controlada, potencialmente, bloqueando esta proteína (18,64).

Biossimilares

A perda de patente dos primeiros agentes biológicos levou ao desenvolvimento de biossimilares. Estes são medicamentos biológicos similares em termos de qualidade, segurança e eficácia a medicamentos biológicos de referência já aprovados, nos quais a segurança e eficácia no uso clínico foram devidamente demonstradas através de estudos pré-clínicos e clínicos. No entanto, ao contrário do que acontece com os medicamentos genéricos, que são quimicamente idênticos aos de marca, os biossimilares não o são, isto porque como são moléculas grandes e complexas derivadas de células vivas usando tecnologia de ADN recombinante, existe sempre variabilidade inerente (65,66).

Os biossimilares permitiram diminuir, consideravelmente, os custos associados às terapêuticas biológicas, não só devido ao seu desenvolvimento menos dispendioso, mas também pela pressão no mercado que vieram exercer, podendo também diminuir os custos dos agentes biológicos originais e aumentar a acessibilidade a estes tratamentos. Isto acontece porque apesar das terapêuticas biológicas terem melhorado muito o tratamento da psoríase, o acesso a estas era muitas vezes limitado, devido ao seu custo. Pode-se, assim, esperar um maior uso de produtos biológicos, o que pode levar a melhores resultados de saúde e a um aumento da adesão ao tratamento (13).

Atualmente, existem medicamentos biossimilares do infliximab, adalimumab e etanercept (11,66).

5. Conclusão

A psoríase é uma doença inflamatória crónica de natureza autoimune, estando associada a várias comorbilidades como problemas cardiovasculares e metabólicos e por isso a uma diminuição da qualidade e esperança média de vida dos doentes.

Apesar de existirem diversas opções farmacológicas disponíveis para o tratamento da psoríase, nenhuma permite a cura definitiva mas sim o controlo dos sintomas, pelo que continua a haver grande interesse na investigação de novos fármacos mais eficazes. Atualmente, existem três modalidades terapêuticas, sendo elas, a terapêutica tópica, a fototerapia e a terapêutica sistémica. Dentro desta última temos as abordagens terapêuticas convencionais e os agentes biológicos. A terapêutica sistémica convencional demonstrou ser eficaz a longo prazo, no entanto, o risco de toxicidade impede o seu uso continuado. Ainda assim, desempenham um papel muito importante, não só pelo facto da via de administração oral ser mais cómoda mas também pelo seu custo ser mais baixo.

Em relação aos agentes biológicos, tem sido a área com os maiores desenvolvimentos, devido ao aumento do conhecimento acerca da fisiopatologia da psoríase, sendo mais seguros e eficazes. Estes interferem seletivamente nos processos imunológicos diretamente envolvidos na psoríase, sendo por isso uma terapêutica direcionada. No entanto, ao longo do tempo, pode ocorrer uma diminuição da sua eficácia pelos mais diversos mecanismos, a sua segurança a longo prazo não é conhecida, os seus elevados custos e a via de administração não cómoda, mostram o quão importante é o desenvolvimento de novas moléculas cuja administração seja oral, a produção seja menos dispendiosa e que sejam tão eficaz como os biológicos. É importante também referir a introdução recente no mercado dos biossimilares que veio revolucionar, principalmente pelo seu menor custo e pela pressão que criaram no mercado, tornando esta terapêutica mais acessível.

Deste modo, é fundamental desenvolver novas terapêuticas que sejam mais eficazes em controlar a psoríase a longo prazo, tendo em consideração tanto os sintomas que se manifestam a nível cutâneo como as comorbilidades associadas, que apresentem uma boa razão benefício/risco, sejam de fácil administração e apresentem um regime posológico cómodo, permitindo uma boa adesão do doente.

6. Referências bibliográficas

1. Das D, Akhtar S, Kurra S, Gupta S, Sharma A. Emerging role of immune cell network in autoimmune skin disorders: An update on pemphigus, vitiligo and psoriasis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019;45:35–44.
2. Chiricozzi A, Antonioli L, Panduri S, Fornai M, Romanelli M, Blandizzi C. Risankizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;21:1–8.
3. Jadhav N, Nadkarni N, Patil S. A Study on the Association of Psoriasis with Metabolic Disorders. *J Assoc Physicians India.* 2019;67.
4. Wechter T, Cline A, Feldman SR. Targeting p19 as a treatment option for psoriasis: an evidence-based review of guselkumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1489–97.
5. Amaral J. Novidades na abordagem terapêutica da psoríase. *Boletim do Centro de Informação do Medicamento.* 2017;1–3.
6. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(1):5–21.
7. Voorhees A, Feldman S, Lebwohl M, Mandelin A, Ritchlin C. *The Psoriasis and Psoriatic Arthritis.* 5th ed. National Psoriasis Foundation; 2018.
8. Ritchlin CT, Krueger JG. New therapies for psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 May;28(3):204–10.
9. Atwan A. *Optimising Psoriasis Care Pathway.* Cardiff University; 2018.
10. Feldman S. Treatment of psoriasis in adults [Internet]. UpToDate. 2019 [cited 2019 Mar 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults?search=psoriasis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
11. Carrascosa JM, Jacobs I, Petersel D, Strohal R. Biosimilar Drugs for Psoriasis: Principles, Present, and Near Future. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2018;8(2):173–94.
12. Bieler S. New psoriasis treatment guidelines announced [Internet]. National Psoriasis Foundation. 2019 [cited 2019 Jun 25]. Available from: <https://www.psoriasis.org/advance/new-psoriasis-treatment-guidelines-announced>
13. Rønholt K, Iversen L. Old and new biological therapies for psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11).
14. Bejaoui Y. *Population Differences In Genetic Susceptibility To Psoriasis.* University of Lübeck; 2018.
15. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6).
16. Associação Portuguesa da Psoríase. PSOPortugal [Internet]. [cited 2019 Feb 5]. Available from: http://www.psoportugal.pt/live/page_reader.php
17. Hawkes J, Duffin K. Erythrodermic psoriasis in adults [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2019 Mar 1]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/erythrodermic-psoriasis-in-adults>
18. Todke P, Shah VH. Psoriasis: implication to disease and therapeutic strategies, with an emphasis on drug delivery approaches. *Int J Dermatol.* 2018;57(11):1387–

402.

19. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis Pathogenesis and the Development of Novel, Targeted Immune Therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):645–53.
20. Wang S, Zhang Z, Peng H, Zeng K. Recent advances on the roles of epidermal growth factor receptor in psoriasis. *Am J Transl Res*. 2019;11(2):520–8.
21. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J Dermatol*. 2018;45(3):264–72.
22. Merve H, Sevilay K, Sibel O, Başak B, Ceren C, Demirci T, et al. Psoriasis and Genetics. *IntechOpen*. 2017.
23. Guda A, Feldman SR, Strowd L. Investigational drugs in phase II clinical trials for moderate to severe plaque psoriasis - potential new treatments on the horizon. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(11):931–9.
24. National Psoriasis Foundation. Causes and Triggers [Internet]. [cited 2019 Feb 22]. Available from: <https://www.psoriasis.org/about-psoriasis/causes>
25. National Psoriasis Foundation. About Psoriasis [Internet]. [cited 2019 Feb 22]. Available from: <https://www.psoriasis.org/about-psoriasis>
26. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017;63(4):278–85.
27. Tada Y, Ishii K, Kimura J, Hanada K, Kawaguchi I. Patient preference for biologic treatments of psoriasis in Japan. *J Dermatol*. 2019;1–12.
28. National Psoriasis Foundation. Phototherapy [Internet]. [cited 2019 Feb 22]. Available from: <https://www.psoriasis.org/about-psoriasis/treatments/phototherapy>
29. Stewart S. Pros and cons of phototherapy [Internet]. National Psoriasis Foundation. 2018 [cited 2019 Jun 25]. Available from: <https://www.psoriasis.org/advance/pros-and-cons-phototherapy>
30. National Psoriasis Foundation. New Oral Treatments [Internet]. [cited 2019 Feb 22]. Available from: <https://www.psoriasis.org/about-psoriasis/treatments/oral-treatments>
31. Sinclair R, Thirthar Palanivelu V. Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;10(13):1105–22.
32. Subedi S, Gong Y, Shi Y, Chen Y. Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: efficacy, loss of efficacy, and adverse events. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2491–502.
33. Tong Y, Peranteau A, Nawas Z, Tying S. A Review of Brodalumab, an IL-17 Receptor Antagonist, for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2017;22(1).
34. Cohen S, Barer F, Itzhak I, Silverman MH, Fishman P. Inhibition of IL-17 and IL-23 in Human Keratinocytes by the A3 Adenosine Receptor Agonist Piclidenoson. *J Immunol Res*. 2018.
35. von Csiky-Sessoms S, Lebwohl M. What's New in Psoriasis. *Dermatol Clin*. 2019;37(2):129–36.
36. Machado Á, Torres T. Spotlight on risankizumab and its potential in the treatment of plaque psoriasis: evidence to date. *Psoriasis Targets Ther*. 2018;Volume 8:83–92.

37. Beck KM, Koo J. Brodalumab for the treatment of plaque psoriasis: up-to-date. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;4:287–92.
38. Foulkes AC, Warren RB. Brodalumab in psoriasis: evidence to date and clinical potential. *Drugs Context.* 2019;8.
39. Yamasaki K, Nakagawa H, Kubo Y, Ootaki K. Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):741–51.
40. Yang EJ, Smith MP, Ly K, Bhutani T. Evaluating guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of plaque psoriasis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1993–2000.
41. Nakamura M, Lee K, Jeon C, Sekhon S, Afifi L, Yan D, et al. Guselkumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7(3):281–92.
42. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):405–17.
43. Al-Salama ZT, Scott LJ. Guselkumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(6):907–18.
44. Nogueira M, Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis – evidence to date. *Drugs Context.* 2019;8:24–31.
45. Guselkumab. *Aust Prescr.* 2019;42(3):105–6.
46. Beck K, Sanchez I, Yang E, Liao W. Profile of tildrakizumab-asmn in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: evidence to date. *Psoriasis Targets Ther.* 2018;Volume 8:49–58.
47. Frampton JE. Tildrakizumab: A Review in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2019.
48. Chaplin S. Tildrakizumab for the treatment of plaque psoriasis in adults. *Prescriber.* 2019;37,38.
49. Tildrakizumab. *Aust Prescr.* 2019;42(1).
50. Kolli SS, Gabros SD, Pona A, Cline A, Feldman SR. Tildrakizumab: A Review of Phase II and III Clinical Trials. *Ann Pharmacother.* 2019;53(4):413–8.
51. National Psoriasis Foundation. FDA approves Cimzia for plaque psoriasis [Internet]. 2018. Available from: <https://www.psoriasis.org/advance/fda-approves-cimzia-for-plaque-psoriasis>
52. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(2):302–14.
53. Haugh IM, Preston AK, Kivelevitch DN, Menter AM. Risankizumab: An anti-IL-23 antibody for the treatment of psoriasis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:3879–83.
54. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley J, Ryan C, Krueger J, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet J.* 2019.

55. Abe M, Nishigori C, Torii H, Ihn H, Ito K, Nagaoka M, et al. Tofacitinib for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis in Japanese patients: Subgroup analyses from a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *J Dermatol.* 2017;44(11):1228–37.
56. Jesitus J. Oral Tyk2 inhibitor promising for psoriasis. *Dermatology Times.* 2019;40(4).
57. Papp KA, Merola JF, Gottlieb AB, Griffiths CEM, Cross N, Peterson L, et al. Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: Results from BE ABLE 1, a 12-week randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2b trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(2):277–86.
58. Natsis NE, Gottlieb AB. Bimekizumab for the treatment of psoriatic disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(12):1193–7.
59. Özyurt K, Ertaş R, Atasoy M. Biologics for psoriasis: What is new? *Dermatol Ther.* 2019.
60. Svecova D, Lubell MW, Casset-Semanaz F, Mackenzie H, Grenningloh R, Krueger JG. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 study of multiple ascending doses of subcutaneous M1095, an anti-interleukin-17A/F Nanobody®, in moderate-to-severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2019.
61. Yavuz C. Biologics in Dermatology: What Does The Future Hold ? *Dermatol Ther.* 2019.
62. Zanin-Zhorov A, Weiss JM, Trzeciak A, Chen W, Zhang J, Nyuydzefe MS, et al. Cutting Edge: Selective Oral ROCK2 Inhibitor Reduces Clinical Scores in Patients with Psoriasis Vulgaris and Normalizes Skin Pathology via Concurrent Regulation of IL-17 and IL-10. *J Immunol.* 2017;198(10):3809–14.
63. Kling J. TWEAKing inflammation: Studies reflect potential treatment target for psoriasis, atopic dermatitis. 2017.
64. Winge M, Marinkovich MP. Epidermal activation of the small GTPase Rac1 in psoriasis pathogenesis. *Small, GTPases.* 2017;10(3):163–8.
65. National Psoriasis Foundation. Biosimilar substitution [Internet]. [cited 2019 Feb 22]. Available from: <https://www.psoriasis.org/about-psoriasis/treatments/statement-on-biosimilars>
66. Constantin MM, Cristea CM, Taranu T, Bucur S, Constantin T, Dinu A, et al. Biosimilars in dermatology: The wind of change (Review). *Exp Ther Med.* 2019;18:911–5.