



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM
MEDICINA**

FRANCISCO JOÃO MOUTINHO TEIXEIRA

**BIOLÓGICOS NO TRATAMENTO DA PSORÍASE - PRESENTE E
FUTURO**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

ORIENTADOR:

DOUTOR HUGO MIGUEL SCHÖNENBERGER ROBLES DE OLIVEIRA

MARÇO/2018

Endereço de correio eletrónico: francisco.jmoutinho.teixeira@gmail.com

ÍNDICE

ABREVIATURAS	3
RESUMO	5
ABSTRACT	6
1. INTRODUÇÃO	7
2. MATERIAIS E MÉTODOS	10
3. ETIOLOGIA	11
4. PATOGÊNSE	13
5. COMORBILIDADES	16
6. ABORDAGEM TERAPÊUTICA	18
6.1. AGENTES TÓPICOS	19
6.2. FOTOTERAPIA	20
6.3. AGENTES SISTÊMICOS (Não biológicos)	21
7. AGENTES BIOLÓGICOS	23
7.1. Anti-TNFα	26
7.2. Anti IL-12/23	31
7.3. Anti-IL17	34
8. TERAPÊUTICAS BIOLÓGICAS FUTURAS	44
8.1. Anti IL-23	44
8.2. Anti IL-17	49
8.3. Anti TNF-α	50
8.4 Biossimilares	50
9. CONCLUSÃO	54
10. AGRADECIMENTOS	57
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

ABREVIATURAS

AINE – Anti-inflamatório não esteroide

BSA – Área de Superfície Corporal

CCL-20 – Quimiocina (C-C motif) ligando 20

DGS – Direção Geral de Saúde

DLQI – Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EGF-R – Recetor do factor de crescimento epidérmico

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FDA – *Food and Drug Administration*

GM-CSF – Factor estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos

HLA – Antígeno leucocitário humano

ICAM – Molécula de adesão intercelular

IFN – Interferão

IL – Interleucina

IL-R – Recetor de IL

NAFLD – Doença hepática gordurosa não alcoólica

NYHA – New York Heart Association

PASI – Índice da Gravidade da Psoríase por Área

PSORS – Gene de suscetibilidade da psoríase

PUVA – Psoraleno e radiação UVA

sPGA – *static Physician's Global Assessment*

TGF – Factor de transformação de crescimento

TNF – Factor de necrose tumoral

TNFR – Recetor do factor de necrose tumoral

UV – Radiação ultravioleta

VCAM – Molécula de adesão de célula vascular

VEGF – Factor de crescimento do endotélio vascular

RESUMO

A psoríase é uma doença crónica, inflamatória, imuno-mediada, associada a uma pesada carga psicológica e financeira, com um forte impacto negativo na qualidade de vida dos doentes. Os recentes avanços no conhecimento da sua fisiopatologia permitiu, nos últimos anos, o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, entre os quais os agentes biológicos, que interferem, seletivamente, nos processos imunológicos diretamente envolvidos na indução e manutenção das lesões psoriáticas. A introdução de agentes biossimilares no mercado e a sua melhor acessibilidade financeira, poderá alterar, ainda mais, o tratamento da psoríase.

Neste trabalho pretende-se fazer uma revisão sobre os fármacos biológicos atualmente disponíveis, bem como dos agentes biológicos emergentes, para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave, com base no conhecimento da imunopatogénese da doença. Estes fármacos são definidos pelo seu mecanismo de ação e são classificados nas categorias de: inibidores do factor de necrose tumoral alfa e inibidores das interleucinas 12, 23 e 17.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, inflammatory, imuno mediated disease associated with heavy psicologic and financial burden as well as a strong negative impact on the quality of life of the patients. The increased understanding of disease pathogenesis has yielded new therapeutic agents like the biologic agents which target specific imunologic processes involved in the induction and maintenance of psoriatic lesions. The introduction of biossimilars has the potential to change psoriasis treatment as it relates to a better access for patients specially cost related.

This article intends to detail the available biologic drugs and the emerging ones for the treatment of moderate to severe plaque type psoriasis based on the imunopathogenesis of the disease. These drugs are defined by their mechanism of action and classified in different categories like tumor necrosis factor alpha inhibitors, interleukine 12, 23 and 17 inhibitors.

1. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, recorrente que afeta cerca de 2-3% da população mundial. Tipicamente, caracteriza-se pela presença de placas eritemato-descamativas, bem delimitadas, podendo ser pruriginosas. A sua patogénese não é totalmente conhecida, embora se reconheça que se trata de uma doença imunologicamente mediada e geneticamente determinada em que a pele é afetada pela libertação excessiva de citocinas e quimiocinas por linfócitos e outras células imunitárias.

Factores ambientais como traumas, infeções, álcool, tabaco e stress podem promover a deflagração da patologia, mas a maneira como a sua forma aguda é despoletada encontra-se ainda desconhecida.

Os doentes psoriáticos apresentam uma importante variabilidade clínica definida de acordo com a idade em que surgiu a doença. A psoríase tipo I, ou de início precoce, com um pico de incidência entre os 16 e os 22 anos de idade, engloba cerca de 70%¹ de todos os doentes com psoríase e está associada a uma maior gravidade das manifestações clínicas e envolvimento ungueal. Em contrapartida, a psoríase tipo II, ou de início tardio, aparece geralmente acima dos 40 anos de idade, correspondendo a um quadro clínico mais leve.

A forma clínica mais frequente da doença, representado cerca de 90% dos casos, é a psoríase em placas, ou vulgar, que, por sua vez, pode ser classificada em três categorias: leve, moderada ou severa. Nesta vertente clínica, a doença afeta com maior prevalência as zonas de extensão das articulações e o couro cabeludo. Aproximadamente 80% dos doentes expressam uma forma leve a moderada da doença, enquanto cerca de 20% apresentam forma mais graves.

Variantes menos comuns da doença incluem a psoríase inversa, gutata, eritrodérmica e pustulosa. Para o efeito, este trabalho centrar-se-á no tratamento da psoríase vulgar.

Várias comorbilidades tem vindo a ser associadas à psoríase, entre outras, uma maior prevalência de doenças cardiovasculares, obesidade, síndrome metabólico, hipertensão e doença psiquiátrica. Além disso, a psoríase possui um impacto negativo na qualidade de vida e exerce grande carga socio-económica. O seu impacto é tal, que doentes os afetados revelam um maior risco de exibir ansiedade, depressão e tendência suicida.²

A psoríase é atualmente uma doença incurável, sendo o objetivo terapêutico induzir e manter as remissões e fornecer a melhor qualidade de vida possível ao doente. Existem várias modalidades terapêuticas para a psoríase, entre tópicas e sistémicas.

A escolha do tratamento dependerá da gravidade e extensão da doença, da acessibilidade dos tratamentos, do impacto económico que estes acarretam, da qualidade de vida do doente e da sua preferência terapêutica. Os agentes tópicos são utilizados geralmente, como primeira linha, seguidos da fototerapia e, por fim, os agentes sistémicos convencionais e os biológicos.

O tratamento das formas mais comuns da psoríase em placas (leve e moderada) passa, geralmente, pela aplicação de agentes tópicos e fototerapia. Nos casos em que a resposta ao tratamento não foi satisfatória e nas formas mais graves da doença, o tratamento passará, de imediato, pelo uso de terapia sistémica e fototerapia. O uso a longo prazo dos tratamentos convencionais sistémicos, está associado a um risco de perda de eficácia, efeitos secundários, toxicidade de órgão-alvo, além de possuírem uma posologia pouco conveniente para alguns pacientes, razões pelas quais há uma grande abandono da terapêutica por parte dos doentes.

O maior conhecimento da fisiopatologia da doença permitiu, nos últimos anos, a criação de novas terapias, mais específicas e selectivas, como os agentes biológicos. Além da eficácia observada, o bom perfil de segurança com mínima incidência de lesão de órgão-alvo, levaram a que estas terapias captassem a atenção da comunidade médica para o seu potencial no tratamento da doença. Apesar de os agentes biológicos serem eficazes na maioria dos casos, existe uma percentagem de doentes que evidenciam perda ou ausência de resposta. Estes fármacos representam ainda uma opção de grande impacto financeiro e há relativamente pouco conhecimento sobre o seu perfil de segurança a longo prazo. Assim, há necessidade de desenvolver terapêuticas ainda mais eficazes, com um esquema posológico mais conveniente, de monitorização simples e mais baratas de modo a tornar estas terapias ainda mais apazíveis tanto pela sua eficácia como pelo seu custo.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a revisão do tema “Biológicos no tratamento da psoríase: presente e futuro” foi realizada uma pesquisa de artigos através do PubMed, Medscape e UpToDate, publicados entre 1993 e Dezembro de 2017, restrita ao cruzamento das palavras *biologics, psoriasis interleukin 12, interleukin 23, interleukin 17, Th17*.

Foram selecionados os artigos relevantes escritos na língua inglesa e portuguesa, dando preferência aos artigos de revisão, tendo em conta a data de publicação e a frequência e relevo da sua referenciação na literatura.

Foram também analisadas as referências bibliográficas dos artigos selecionados consideradas relevantes para este trabalho.

3. ETIOLOGIA

Embora a etiologia da psoríase não seja totalmente conhecida, admite-se que se trata de uma doença multifactorial, dependente de uma complexa interação entre factores genéticos e ambientais.

Vários genes de suscetibilidade da psoríase (PSORS 1-9), têm sido associados a uma maior probabilidade de desenvolvimento da doença. Estes *loci*, expressando, entre outros, vários genes relacionados com mecanismos de imunidade inata e adquirida, demonstram, assim, a relação entre a genética e as alterações do sistema imune, na patogénese da psoríase.^{1,2}

A psoríase está também associada a alelos HLA (antigénio leucocitário humano), estando o alelo HLA-Cw6 presente na população com maior risco de desenvolver a doença. Este alelo está também associado a um maior risco de desenvolvimento da forma mais precoce e grave da doença, enquanto o alelo HLA-DR7 parece estar mais relacionado com a forma mais tardia e leve da doença.^{1,3,4}

Sabe-se que há 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 factores externos no desencadeamento e evolução desta dermatose. Factores como traumatismos, obesidade, tabaco e certos fármacos como os anti-inflamatórios não esteróides, o lítio, os beta-bloqueantes e os anti-palúdicos podem desencadear ou agravar a psoríase. Infecções do trato respiratório superior, como faringites ou amigdalites provocadas por *Streptococcus*, estão associadas ao aparecimento da doença. Finalmente, o stress, quer

físico como emocional, parece possuir um papel preponderante no despoletar e exacerbação da psoríase, por influência nos processos inflamatórios e proliferativos. Estudos têm vindo a demonstrar, também, uma forte correlação entre o sistema imunitário e o sistema nervoso central, no desenvolvimento da doença.^{2,5,6}

Apesar do reconhecido componente genético na base do desenvolvimento da psoríase, a sua transmissão é complexa, estando uma multiplicidade de genes envolvidos no seu desenvolvimento, não sendo possível prever o risco de aparecimento para determinado indivíduo.

4. PATOGÊNSE

A psoríase é uma doença que envolve inflamação dermo-epidérmica, com hiperproliferação de queratinócitos e interferência na sua diferenciação terminal, culminando num estrato córneo pouco adesivo e na formação das placas características da doença.

Inicialmente, pensava-se que a psoríase seria uma disfunção queratinocítica primária, contudo, atualmente é reconhecido o papel primordial que as células imunitárias (células T e dendríticas, principalmente) detêm na patogênese da doença. A descoberta da presença destas células nas lesões psoriáticas foi mais um argumento que levou ao abandono da primeira teoria e à aceitação de que a doença seria o resultado de uma intensa ativação do sistema imunitário e uma desregulação entre imunidade inata e adquirida.

As alterações epidérmicas observadas na psoríase são provocadas por uma resposta inflamatória primária, que leva à ativação de mecanismos imunológicos inatos e adquiridos, e processos inflamatórios secundários, que levam ao recrutamento de células inflamatórias para as lesões, acompanhadas de alterações vasculares. Como consequência, existe uma rápida produção e acumulação de queratinócitos imaturos, culminando no espessamento e descamação da pele.^{2,7,8}

Os linfócitos T, através das citocinas e quimiocinas por eles libertadas aparentam ser o principal factor para o aparecimento e persistência das lesões psoriáticas. A sua importância foi demonstrada com a observação da melhoria das lesões em doentes a receber terapia imunossupressora, como a ciclosporina. Foi ainda demonstrado o aparecimento de infiltração de linfócitos T e macrófagos na derme, previamente ao surgimento das alterações epidérmicas, reforçando o papel destas células e do sistema imunitário na patogênese da doença.^{2,9,10}

A estimulação das células T e, por conseguinte, a hiperproliferação dos queratinócitos envolve um ciclo inflamatório de retroalimentação positiva que promove a cronicidade da doença.

Um factor desencadeante inicial (stress, lesão, infeção, etc.) promove a precipitação de uma cascata de eventos, que começa pela ativação de células do sistema imune inato (células dendríticas, macrófagos, neutrófilos e queratinócitos). Por sua vez, as células dendríticas, como células apresentadoras de antígenos, são responsáveis pelo processamento e apresentação dos mesmos aos linfócitos T, presentes nos nódulos linfáticos, iniciando a sua ativação. Para além desta ativação inicial, é necessária uma co-estimulação, através de interações célula-a-célula. A co-estimulação envolve o emparelhamento de moléculas de adesão celular à superfície da célula apresentadora de antígenos e do linfócito T (FIG. 1?), produzindo assim uma *sinapse imunológica*. Esta sinapse leva à libertação de citocinas [factor de necrose tumoral alfa (TNF α), interferon (INF), interleucina (IL) 12 (IL-12), IL-23 e IL-15], quimiocinas e factores de crescimento que promovem, entre outros, a inflamação e a angiogénese.^{2,7,8}

Os linfócitos T *naive* diferenciam-se em linfócitos T *helper* (Th) 1 e Th-17, por influência das interleucinas IL-12 e IL-23, respetivamente. Estas células T diferenciadas migram até à pele inflamada onde secretam mediadores inflamatórios (TNF α , IL-17A, IL-17F e IL-22 por parte dos linfócitos Th17, e INF e TNF α , por parte dos linfócitos Th1), que estimulam a ativação dos queratinócitos. Os queratinócitos ativados, por sua vez, produzem péptidos antimicrobianos, citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. Quimiocinas - como a quimiocina (C-C motif) ligando 20 (CCL-20) (produzida pelos queratinócitos) e a quimerina (produzida pelos fibroblastos, mastócitos e células endoteliais) - possuem um papel

patogénico importante no recrutamento de células dendríticas e linfócitos Th17 para a lesão psoriática, promovendo a inflamação.^{2,7,9-12}

Em resposta aos níveis elevados de INF, as células dendríticas parecem assumir uma maior produção de IL-23 do que IL-12. A IL-23 é importante na manutenção da lesão, por induzir o desenvolvimento de linfócitos Th17, fundamentais nas várias alterações epidérmicas da psoríase, o que é provado, também, pela eficácia das terapêuticas dirigidas a esta citocina.^{8,12,13}

Por outro lado, nesta patologia ocorrem ainda alterações vasculares, verificando-se uma produção aumentada de factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF), pelos queratinócitos. Este irá promover a angiogénese e um conseqüente aumento da vascularização e inflamação por facilitar a passagem dos linfócitos e demais mediadores inflamatórios para os locais de lesão.^{2,14}

A psoríase envolve uma desregulação de variados tipos de células, havendo um fenómeno de *feedback* positivo entre as células imunitárias e as células epiteliais, que desencadeia os fenómenos inflamatórios característicos. O conhecimento da fisiopatologia da doença está a evoluir e os avanços no reconhecimento dos mecanismos responsáveis pela doença irão contribuir para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos mais eficazes e específicos.

5. COMORBILIDADES

Embora a psoríase seja uma dermatose que leva à formação de placas inflamatórias na pele, com os avanços na compreensão e extensão da doença, é atualmente considerada uma doença inflamatória crônica multissistêmica, associada a várias comorbilidades. Relatam-se doenças e condições mais susceptíveis de se desenvolverem em indivíduos afetados pela psoríase, o que condicionará a qualidade e esperança média de vida dos mesmos.^{5,15}

Uma das comorbilidades mais frequentes é a depressão. Os doentes afetados pela psoríase têm uma maior propensão a desenvolver depressão, principalmente pelos sintomas típicos como o prurido, sangramento, descamação, envolvimento ungueal e factores como o próprio tratamento, além de esta ser uma doença visível e desfigurativa, contribuindo para uma baixa auto-estima, níveis aumentados de ansiedade, disfunção sexual e, até mesmo, tendência suicida.¹⁶⁻¹⁹

Outras condições extra-cutâneas associadas à psoríase têm vindo a ser estudadas e comprovadas. São exemplos comprovados a obesidade e a síndrome metabólica (diabetes mellitus, dislipidemia). Verifica-se uma maior prevalência de aterosclerose e hipertensão arterial, com aumento da incidência de patologia cardiovascular, como o enfarte de miocárdio, doença cerebrovascular e doença vascular periférica, sendo estes os maiores responsáveis pela diminuição da esperança média de vida dos doentes afetados pela psoríase.^{15,20-27}

Outras patologias que tem sido descritas com algum grau de associação à psoríase incluem doenças também imunologicamente mediadas, como a *alopecia areata*, doença celíaca, doença de Crohn, colite ulcerosa ou o vitiligo.

Os mecanismos que levam à relação entre a psoríase e as suas demais comorbilidades ainda não são totalmente conhecidos, mas alguns autores sugerem que o estado inflamatório crónico e os elevados níveis de mediadores inflamatórios na corrente sanguínea sejam responsáveis por grande parte destas.

Evidências sugerem, ainda, uma associação entre a psoríase e a doença renal crónica, esteatose hepática não alcoólica (NAFLD), parkinsonismo, doença pulmonar obstrutiva crónica e apneia obstrutiva do sono, mas estudos adicionais com amostras mais significativas são necessários para a sua comprovação.^{6,15,28,29}

6. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Atualmente, a psoríase é uma doença incurável. Como tal, os diferentes tratamentos existentes e oferecidos visam a melhoria da qualidade de vida do doente e a diminuição do número de recorrências. O estilo de vida também exerce um forte papel no controlo da sintomatologia tendo ainda influência na eficácia do tratamento oferecido. Por estas razões, é importante recomendar a cessação tabágica e alcoólica e procurar uma diminuição do stress, um reconhecido factor exacerbador.^{2,14}

O controlo da psoríase pode-se revelar frustrante, tanto para o doente como para o seu médico. Como tal, manter uma boa relação médico-doente e elucidar o doente face à sua doença, ressaltando que o objetivo terapêutico é o controlo e não a cura, pode revelar-se vantajoso.

No que concerne ao tratamento farmacológico, existem variadas opções, entre agentes tópicos e sistémicos. A escolha da terapia mais adequada depende da gravidade da doença, das comorbilidades associadas, preferência do doente, relação custo-benefício esperada e da resposta obtida a tratamentos prévios.^{8,11,30,31}

Geralmente, doentes que manifestem formas ligeiras a moderadas da doença podem ser controlados com recurso a agentes tópicos, enquanto, os que apresentem formas mais graves, ou que não são controlados pelas primeiras ou apresentem contra-indicações ao seu uso, podem necessitar de fototerapia e terapia sistémica, incluindo terapias biológicas.^{2,30,31}

De modo geral, os tratamentos passam pelos imediatamente citados, sendo que alguns destes, particularmente os agentes biológicos, serão mais aprofundados posteriormente:

- Tratamento tópico – análogos da vitamina D3, corticosteroides, retinóides, inibidores da calcineurina como o tacrolimus e o pimecrolimus, antralina;
- Fototerapia: fototerapia UVB de banda estreita, PUVA;
- Tratamento sistémico clássico: acitretina, metotrexato, ciclosporina;
- Agentes biológicos imunomoduladores.

Apesar dos numerosos tratamentos disponíveis, muitos doentes não sentem satisfação face aos resultados obtidos. Assim, vários indivíduos com psoríase acreditam estar erradamente diagnosticados e sujeitos a terapêutica deficitária e desejam um melhor controlo da doença (Martins e Arruda, 2004).

6.1. AGENTES TÓPICOS

Considerados como 1ª linha de tratamento na psoríase, desempenham um papel importante em monoterapia, nas formas ligeiras, e como terapia adjuvante, nas vertentes mais graves da doença.^{2,30,31}

A sua ação visa diminuir a proliferação e produção de mediadores inflamatórios envolvidos na patogénese da inflamação da pele. É fulcral o uso concomitante de hidratantes ou outras substâncias que ajudem a manter a pele hidratada, de modo a diminuir sintomas como o prurido e a irritação e, potencialmente, o aparecimento de novas lesões em locais de trauma.

6.2. FOTOTERAPIA

Há muito que é reconhecido o papel da radiação ultravioleta (UV) no controlo das lesões psoriáticas, sendo habitual os doentes relatarem uma melhoria da doença em épocas de maior exposição solar.

A radiação UV possui efeitos anti-proliferativos, anti-inflamatórios e imunomoduladores (induz apoptose de células T patogénicas nas lesões epidérmicas). Apesar da ser reconhecida a sua eficácia e segurança, na sua consideração deve ser equacionado o seu papel no envelhecimento cutâneo bem como um potencial aumento do risco do aparecimento de lesões cutâneas malignas.³²

Na fototerapia podem-se utilizar radiações UVA ou UVB:

- A radiação UVB pode ser emitida em banda larga (290-320nm) ou, mais recentemente, banda estreita (311nm). A principal diferença entre as duas reside na gama de comprimentos de onda emitidos. Devido a uma faixa de comprimentos de onda mais restrita, a UVB de banda estreita tem menor risco de provocar eritema além de ser mais eficaz e provocar remissões mais prolongadas, garantindo um maior controlo da doença.^{32,33}

- A radiação UVA *per se* não possui benefício na remissão das lesões. Para tal, é necessária a administração prévia, oral ou tópica, de um agente fotossensibilizante, como o psoraleno. Por esta razão, a técnica é designada por PUVA (psoraleno + UVA) ou fotoquimioterapia.³²

A PUVA é mais eficaz no tratamento da psoríase, mas os constrangimentos decorrentes da necessidade de administração do fotossensibilizantes bem como um maior potencial de efeitos adversos tornam a terapia com UVB de banda estreita mais prática e

conveniente, sendo esta considerada, para a maioria dos pacientes, a fototerapia de primeira escolha.³²

Qualquer uma das modalidades terapêuticas supracitadas pode ser associada a outras terapias, tópicas ou sistêmicas, de acordo com a necessidade, de modo a obter melhores resultados.

6.3. AGENTES SISTÉMICOS (Não biológicos)

A terapia sistêmica está indicada para os casos mais graves, ou não controlados pelas outras modalidades terapêuticas. Está disponível uma panóplia de fármacos com efeitos imunomoduladores e/ou imunossuppressores, como o metotrexato, a ciclosporina ou o apremilast, sendo ainda utilizados retinoides sistêmicos, nomeadamente a acitretina.^{2,30-32}

Embora seja reconhecida a sua eficácia, os agentes convencionais (metotrexato, ciclosporina, acitretina) estão associados a vários efeitos adversos, perda de eficácia a longo prazo, potenciais interações medicamentosas e toxicidade de órgão-alvo, além de possuírem um esquema posológico inconveniente.

O metotrexato é um imunossupressor e o tratamento sistêmico convencional mais utilizado e conveniente, dado o seu baixo custo e administração semanal. Porém, possui um vasto leque de efeitos secundários, entre os quais se destacam a hepatotoxicidade aguda e crónica, pancitopenia e interações medicamentosas com anti-inflamatórios não esteróides (AINE), cotrimoxazol e ácido acetilsalicílico. Deste modo, a relação risco/benefício deve ser considerada pelo médico e pelo doente.^{30,32}

A ciclosporina é útil em tratamentos de curta duração, revelando ser uma terapia rápida e eficaz na remissão da doença mas, devido à sua toxicidade, sobretudo renal, o seu uso a longo prazo como terapia de manutenção é desaconselhado. Contudo, este fármaco pode ser utilizado durante a gravidez, sendo uma opção nestes casos.^{30,32}

Os retinóides sistémicos como a acitretina são mais utilizados como terapia de manutenção, mas no leque de efeitos secundários que podem surgir incluem-se a toxicidade hepática, fragilidade capilar e cutânea, dislipidémia, osteoporose e possuem efeito teratogénico.^{30,32}

O apremilast, aprovado em 2015 pela EMA, é um inibidor da fosfodiesterase-4. A inibição desta enzima reduz a produção de várias citocinas envolvidas na patogénese da psoríase. Embora a sua eficácia no tratamento da psoríase tenha sido comprovada, este fármaco, além de dispendioso, não possui uma taxa de sucesso terapêutico superior aos tratamentos já existentes, sendo que, em alguns estudos, o seu sucesso terapêutico revelou-se inferior comparativamente ao obtido com ciclosporina. Os seus efeitos secundários afetam maioritariamente o sistema digestivo. Diarreia e náuseas são frequentes, podendo ainda ocorrer, embora menos frequentemente, cefaleias e infeções do trato respiratório superior.³²

7. AGENTES BIOLÓGICOS

Nos últimos 15 anos o avanço na compreensão da patogénese da psoríase permitiu identificar novos alvos terapêuticos o que levou ao desenvolvimento de novos fármacos, direcionados especificamente às alterações patogénicas da doença. Estes fármacos que, produzidos através de biotecnologia recombinante, consistem em proteínas de fusão ou anticorpos monoclonais, são denominados agentes biológicos e revolucionaram o espectro terapêutico da psoríase.^{8,11,30,34,35}

Os agentes biológicos atuam sobre alvos específicos envolvidos na patogénese da psoríase, modulando a atividade de células T inflamatórias. Dada esta sua característica, estes fármacos não possuem toxicidade órgão-alvo significativa, nem os efeitos secundários mais graves associados às terapias sistémicas convencionais. Revelam-se mais eficazes e seguros no controlo da doença, fornecendo períodos de remissão mais longos e justificando um bom rácio eficácia/risco.⁸ Em doentes tipicamente afetados por formas mais graves da doença proporcionam uma maior satisfação pelos melhores resultados obtidos.

Por outro lado a experiência clínica com estes agentes ainda é limitada face aos agentes convencionais. Há pouca informação sobre a segurança do seu uso prolongado e acarretam um elevado encargo financeiro, razões pelas quais a sua utilização é ainda limitada. Apesar do elevado custo, o seu uso poderá no entanto reduzir indiretamente os encargos financeiros da doença, por diminuir o tempo de internamento hospitalar.^{8,18}

As considerações que se levantam relacionadas com o seu uso tornam importante a definição do tipo de doentes a quem se destinam. A Direção Geral de Saúde (DGS) dita que são candidatos a terapia biológica os adultos com psoríase moderada ou grave, definida por

um Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI) de 10 ou superior, ou envolvimento igual ou superior a 10% da Área de Superfície Corporal (BSA) e um Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) superior a 10. A doença deve ter sido grave pelo menos nos últimos 6 meses e refratária a tratamento sistêmico convencional devendo observar-se, pelo menos, uma das seguintes categorias clínicas:³¹

- Doentes que desenvolveram ou têm um risco elevado de vir a desenvolver toxicidade relacionada com terapêutica sistêmica convencional e em que outras alternativas sistêmicas convencionais não podem ser usadas;
- Doentes que são ou foram intolerantes a terapêuticas sistêmicas convencionais;
- Doentes que são ou tornaram-se não respondedores a terapêuticas sistêmicas convencionais (não respondedor significa: diminuição menor que 50% no PASI e/ou menor que 5 pontos no DLQI, após pelo menos três meses de terapêutica sistêmica convencional com os seguintes regimes: ciclosporina (2,5-5mg/kg/dia); metotrexato (15 a 30mg/semana); PUVA ou fototerapia UVB de banda estreita (sem resposta, agravamento rápido ou número total de sessões superior a 150-200 no PUVA e > 350 na fototerapia UVB de banda estreita);
- Doentes que apenas se conseguem controlar em regime de internamento com terapêuticas sistêmicas convencionais;
- Doentes com patologias significativas associadas que impeçam o uso de agentes sistêmicos convencionais como a ciclosporina, o metotrexato e a acitretina;
- Doentes com formas instáveis muito graves de psoríase (acrodermatite contínua de *Hallopeau*, eritrodermia e psoríase pustulosa generalizada) – indicações “off-label”;
- Doentes com psoríase artropática com envolvimento cutâneo significativo.

Previamente à instauração de uma terapia biológica, é imperativo realizar-se o rastreio da tuberculose.

A utilização de agentes biológicos está contraindicada nas seguintes situações clínicas:³¹

- Tuberculose ativa;
- Infecção por vírus da hepatite B e vírus de imunodeficiência humana;
- Insuficiência cardíaca congestiva *New York Heart Association* (NYHA) Classe III/IV (agentes anti-TNF α);
- Gravidez e aleitamento;
- Infecção grave ativa.

O tratamento sistémico da psoríase com agentes biológicos está dividido em duas fases: indução e manutenção. A fase de indução corresponde às primeiras 12-16 semanas de tratamento, altura em que a eficácia do tratamento tende a estabilizar e a partir da qual se define a fase de manutenção.

Na atualidade, os agentes biológicos disponíveis podem ser divididos em dois grupos, os anticorpos monoclonais (quiméricos, humanizados ou humanos) e proteínas de fusão. É possível, também, dividir estes fármacos com base no seu mecanismo de ação. Assim, teremos os fármacos com ação anti-citocinas e fármacos com ação moduladora de células T (retirados do mercado). Dentro dos fármacos com ação bloqueadora de citocinas, teremos fármacos que atuam inibindo o TNF α , a subunidade p40 comum às IL12 e IL23, a IL17 e a IL23. Esta distinção, face ao mecanismo de ação farmacológica, torna-se especialmente

importante em casos onde não exista uma resposta eficaz ao tratamento, ou haja expressão de efeitos adversos graves e seja necessária uma alteração da terapêutica biológica.^{30,31,36}

Mesmo fármacos com mecanismos de ação semelhantes podem apresentar farmacodinâmica e farmacocinética ou imunogenicidade distintas que, associadas a uma heterogeneidade da doença, podem levar a repostas terapêuticas ou uma incidência de efeitos adversos muito díspares.³⁰

São hoje enumerados 8 agentes biológicos aprovados pela EMEA, para o tratamento da psoríase. São eles: Infliximab, Adalimumab e Etanercept (anti-TNF α); Ustekinumab (anti-IL12/23); Secucinumab, Ixecizumabe Brodalumab (anti-IL17) e Guselcumab (anti-IL23).

7.1. Anti-TNF α

O TNF α é uma citocina pró-inflamatória produzida em excesso, na psoríase, sendo determinante na patogénese da doença, o que a torna num bom alvo terapêutico. É produzido, entre outros, por macrófagos, células apresentadoras de antígenos e linfócitos T. A sua ação leva à inflamação e à morte celular por apoptose, prevenindo a génese tumoral e estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas 1 e 6, e um aumento da migração leucocitária através do aumento da permeabilidade endotelial.^{12,37}

A atividade biológica desta citocina depende da agregação de 3 monómeros TNF α para a formação de um TNF α trimérico que por sua vez se vai ligar a um de dois tipos de recetores, o TNFR1 ou o TNFR2, também conhecidos por p55 e p75, respetivamente.³⁷

Ambos os recetores, TNFR1 e TNFR2, exercem vários efeitos sobre o sistema imunitário, como por exemplo:^{32,37,38}

- Estimulação da libertação de IL-1, IL-6, IL-8 e de factor estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF);
- Incentivam a expressão de moléculas de adesão, como a molécula de adesão intercelular (ICAM-1) e a molécula de adesão de célula vascular (VCAM-1), e quimiocinas;
- Coordenam a migração de leucócitos.

O TNF α possui um papel importante na defesa do hospedeiro. É determinante na ativação dos macrófagos e na sua diferenciação a partir dos monócitos, no recrutamento de neutrófilos e macrófagos e na formação de granulomas. Como tal, a sua ação é fulcral na protecção contra diversos patogéneos incluindo o *Mycobacterium tuberculosis* e outras micobactérias, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans* e *Candida albicans*. Estes organismos não são neutralizados diretamente pelas defesas do hospedeiro. Ao invés, são recrutados para o interior de granulomas, que são constituídos por macrófagos e células gigantes multinucleadas, no seu centro, e rodeados por macrófagos e linfócitos. A presença de TNF α é essencial para a formação destas estruturas e consequente irradicação dos organismos.³⁸

Deste modo, há vários riscos a ter em conta aquando da implementação terapêutica com anti-TNF α . Os efeitos adversos relacionados com estes agentes incluem neutropenia, infeções e reações cutâneas. É reconhecida capacidade desta classe farmacológica na reativação de tuberculose latente. Há ainda evidências que sugerem uma maior incidência de insuficiência cardíaca (mais associada ao infliximab e etanercept, não se verificando tal relação com o adalimumab) e também suspeitas de desencadeamento de doenças desmielinizantes e malignidade cutânea (particularmente carcinoma de células basais e células

escamosas), mas as evidências atuais são parcas, sendo necessária mais investigação sobre estes fenómenos.^{11,30-32,38}

7.1.1. Adalimumab

Aprovado em 2008 pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) para o tratamento da psoríase, o adalimumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga com grande afinidade e especificidade ao TNF α e neutraliza a sua ação, bloqueando a sua ligação aos recetores TNF p55 e p75, na superfície celular. O adalimumab afeta, também, a ação de moléculas de adesão celular com influência na migração leucocitária, reguladas pelo TNF α . O esquema terapêutico recomendado consiste numa dose inicial de 80mg, seguida de uma dose de 40mg, uma semana mais tarde, e 40 mg de dose de manutenção, em semanas intermitentes, sendo a via administração subcutânea.^{8,35,37}

No que concerne à sua eficácia, em 2008 o estudo REVEAL demonstrou que 71% dos sujeitos tratados com adalimumab alcançaram um PASI 75 comparativamente aos 6,5% tratados com placebo. Um outro estudo (CHAMPION), que comparou o adalimumab com metotrexato e um placebo, demonstrou que o primeiro é significativamente mais eficaz e induz uma melhoria mais rápida que o metotrexato e o placebo.^{30,35,39}

Relativamente aos efeitos adversos, os mais frequentemente reportados foram reações no local de administração, cefaleias, infeções do trato respiratório superior e elevação dos valores de creatina cinase (CK), porém, este agente está associado a um risco duas vezes superior de desenvolvimento de infeções graves, provocadas por agentes atípicos. A formação de anticorpos anti-adalimumab ocorre em cerca de 50% dos doentes tratados com este fármaco, podendo resultar numa perda de eficácia terapêutica.^{11,32,35,37,40,41}

O adalimumab está contra-indicado em doentes que apresentem tuberculose ou outra infeção grave e insuficiência cardíaca moderada ou severa (NYHA Class III/IV).³¹

7.1.2 Etanercept

Foi o primeiro agente biológico a ser aprovado para o uso na psoríase, em 2004. É uma proteína de fusão produzida por DNA recombinante. Resulta da fusão da fração cristalizável do anticorpo humano IgG1 com o recetor TNF 2 (TNFR2). A sua atividade previne a ligação do TNF α ao seu recetor, inibindo a sua ação.^{32,35,37}

A via de administração é subcutânea. Relativamente à sua posologia, na fase de indução, a dose inicial pode ser de 50mg, 1 a 2 vezes por semana, durante 12 semanas, e, na fase de manutenção, uma dose de 50mg semanalmente.

Um estudo demonstrou que a administração de 50mg de etanercept duas vezes por semana nas primeiras 12 semanas, seguido de uma dose de manutenção de 50mg até às 24, resultou num PASI 75 em cerca de 49% dos doentes 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.^{30,31,35,42-44}

Um estudo que envolveu cerca de 618 doentes adultos demonstrou que a ocorrência de efeitos adversos graves, infeções e infeções graves foi semelhante no grupo exposto ao etanercept e no exposto ao placebo. Anticorpos anti-etanercept são observados em cerca de 18% dos doentes, mas não condicionam a segurança nem a eficácia do tratamento.^{32,44}

Quanto aos efeitos adversos, os mais comuns são as reações no local de injeção e infeções de 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.^{32,35,37,44}

7.1.3 Infiximab

Aprovado há vários anos para o tratamento de outras doenças inflamatórias crónicas, foi mais recentemente aprovado para o tratamento da psoríase, em 2006. O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico, humano-murino, que se liga com alta afinidade às formas solúveis e transmembranares do TNF- α , neutralizando o seu efeito. É o único agente desta categoria que possui administração endovenosa que não deve ser interrompida. A dosagem recomendada é de 5mg/kg, nas semanas 0, 2 e 6 e de 8, em 8 semanas na fase de manutenção.^{11,30,37}

A eficácia do infliximab foi demonstrada em ensaios clínicos como o SPIRIT ou o EXPRESS, em que os resultados obtidos foram semelhantes. Verificou-se que foi atingido um PASI 75 por cerca de 80% dos doentes, à décima semana. O estudo EXPRESS II demonstrou que a terapia continuada, 5mg/kg de 8 em 8 semanas, é superior à terapia intermitente na manutenção da resposta terapêutica obtida. No estudo RESTORE foi demonstrada a superioridade terapêutica do infliximab comparativamente ao metotrexato.^{31,32,35,45,46}

Os efeitos secundários mais comumente reportados incluem infeções do trato respiratório superior, náuseas, dor abdominal, cefaleias e reações de hipersensibilidade no local de administração, agudas e tardias. Há ainda dados que sugerem um maior risco de originar ou agravar insuficiência cardíaca e de reativação de infeção por vírus de hepatite B latente, bem como, efeitos hepatotóxicos diretos. Outra das preocupações da utilização deste agente é a possibilidade de se formarem anticorpos anti-infiximab. Este fenómeno deve-se à presença de fracções de murino, na própria constituição do anticorpo, podendo provocar uma resposta imunológica que leva à sua inativação e conseqüente ineficácia terapêutica.^{32,35,37,40,41,47}

O infliximab está contra-indicado em doentes que apresentem hipersensibilidade ao infliximab ou qualquer componente da sua constituição, infeções graves, tuberculose e insuficiência cardíaca moderada ou severa (NYHA Class III/IV).^{31,47}

7.2. Anti IL-12/23

A IL-12 e a IL-23 são heterodímeros constitucionalmente relacionados ao partilhar entre si a subunidade p40. A IL-12 é formada pela subunidade p35 e p40, ao passo que a IL-23 é formada pelas subunidades p19 e p40.^{35,37,48}

As IL-12 e IL-23 estão envolvidas no desenvolvimento e manutenção dos linfócitos Th1 e Th17, respetivamente, PELO que assumem grande importância na patogénese da psoríase.

A IL-23 é a citocina responsável pela produção de linfócitos Th17 que são cada vez mais descritos na patogénese de diversas doenças auto-imunes, incluindo a psoríase e a doença de Crohn. A importância desta citocina foi verificada em diversos estudos. Foram identificados níveis elevados de IL-23 em lesões psoriáticas, os quais diminuíram após tratamento eficaz para a doença, e também de RNA da subunidade p19 da mesma citocina. Foi, ainda, demonstrado que a injeção de IL-23 em pele de murino sã desencadeou lesões clínicas e histologicamente idênticas às lesões psoriáticas. Estudos genéticos associaram à psoríase polimorfismos nos genes que codificam o recetor de IL-23 e as subunidades p40 e p19.^{7,35,37,38,48}

A IL-12 promove a diferenciação das células T em Th1, também presentes em quantidades elevadas em lesões psoriáticas. No entanto, existe uma certa contestação em

relação ao grau de importância da IL-12 na patogênese da psoríase. Um estudo que visava detectar a sobreexpressão da subunidade p35 nas lesões psoriáticas concluiu que a mesma não se encontrava em níveis elevados. A investigação prossegue, mas pensa-se que a IL-23 desempenhe um papel mais preponderante na patogênese da dermatose.^{9,12,13,38}

7.2.1. Ustekinumab

Aprovado em 2009 pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) para o tratamento da psoríase em placas, o ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano. A sua ação depende da sua ligação à subunidade proteica p40, partilhada pelas IL-12 e IL-23. Esta ligação impede a interação destas citocinas com o seu recetor na superfície celular, o IL-12R β , afetando as vias inflamatórias IL-12/Th1 e IL23/Th17.^{11,32,35,37,49}

A dose recomendada deste agente é baseada no peso do doente. Assim, a posologia para adultos com um peso inferior a 100Kg é de 45mg nas semanas 0 e 4, na fase de indução, repetida de 12 em 12 semanas, na fase de manutenção. Para adultos com peso superior a 100Kg, a dose recomendada é de 90 mg, com esquema terapêutico idêntico. Em ambas as situações, a via de administração é subcutânea e o tratamento deve ser realizado ininterruptamente. O esquema posológico é uma das grandes vantagens da utilização deste agente, que poderá melhorar a adesão e satisfação dos doentes face ao tratamento.^{8,32}

O estudo PHOENIX 1, que envolveu 716 doentes, portadores de psoríase com severidade moderada a severa, aleatorizados para receção de uma dose de 45 mg, 90 mg de ustecinumab ou placebo, às semanas 0 e 4, seguidos da mesma dose a cada 12 semanas, demonstrou que os doentes tratados com ustecinumab 45 mg e 90mg, apresentaram um PASI 75 em 67% e 66% dos casos, respetivamente, comparativamente a 3% do grupo que recebeu placebo. Resultados muito semelhantes foram obtidos num outro estudo, em tudo idêntico,

que envolveu 1230 doentes, o PHOENIX 2. De salientar que os doentes respondedores à terapia, de um modo geral, mantiveram a melhoria sintomática até, pelo menos, às 76 semanas.^{31,32,35,49-52}

Um estudo randomizado, que envolveu 903 doentes com psoríase moderada a severa, revelou uma eficácia superior ustecinumab em relação ao etanercept. Os resultados obtidos no que concerne ao PASI 75, foram de 73,8%, 67,5% e 56,8% para os grupos que receberam ustecinumab 90 mg, 45mg e etanercept 50mg, respetivamente, nos esquemas terapêuticos recomendados.^{32,35}

O ustecinumab foi bem tolerado em ambos os estudos supracitados, PHOENIX 1 e 2, nos quais, as reações adversas mais frequentemente reportadas foram nasofaringites e infeções do trato respiratório superior, sendo o perfil de reações adversas semelhante a placebo. Reações no local de injeção podem ocorrer com alguma frequência. Quanto ao efeitos a longo prazo, nos doentes tratados até às 18 semanas não se verificou um aumento da frequência de infeções graves, neoplasias ou acidentes cardiovasculares. Quanto à segurança a longo prazo, evidências retiradas de estudos realizados não encontraram um risco aumentado de ocorrência de qualquer efeito adverso grave (infeção grave, malignidade, eventos cardiovasculares), nem toxicidade acumulada com o maior tempo de exposição ao agente. Noutros estudos, envolvendo doentes com tuberculose latente a receber tratamento profilático com isoniazida, foi demonstrado que o uso de ustecinumab não provocou qualquer caso de reativação da doença. Por estas razões, e face ao conhecimento atual, o ustecinumab demonstrou ser o agente biológico com o qual o tratamento é menos suscetível de ser descontinuado. Contudo, os dados relativos à segurança a longo prazo ainda são escassos, sendo necessária uma maior investigação nesta vertente.^{8,11,32}

O ustecinumab está contra-indicado em doentes que apresentem hipersensibilidade ao agente e infeções graves ativas como sepsis, tuberculose e infeções oportunistas.^{31,35}

7.3. Anti-IL17

A IL-17 é uma citocina pró-inflamatória produzida pelas células Th17. Tanto a IL-17 como as células Th17 foram encontradas em elevadas concentrações nas lesões psoriáticas.^{7,12,34,38,48,59,60}

A IL-17 é uma família de citocinas, composta pelas IL-17A, B, C, D, E e F, constituídas por uma estrutura similar, sendo a IL-17A e a IL-17F aquelas que apresentam maior homologia, partilhando o mesmo recetor heterodimérico.⁶¹

A família de recetores da IL-17 (IL-R) inclui 5 recetores, os IL-17RA, B, C, D e E. O recetor IL-17RA é o mais estudado até ao momento, e também o mais abundante, e é o local de ligação tanto da IL-17A como da IL-17F. A transdução do sinal só é possível na presença de um complexo heterodimérico composto pelos IL-17RA e C.^{38,48,60,61}

Entre as funções da IL-17, destacam-se a ativação, recrutamento e inibição da apoptose de neutrófilos; promoção da angiogénese; promoção da libertação de citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IL-1, IL-6) e a ativação dos queratinócitos que, por sua vez, aumentam a produção de quimiocinas. Estas quimiocinas atraem células dendríticas e células Th17, em circulação na corrente sanguínea, para os locais de tecido cutâneo inflamado, formando um ciclo de retroalimentação positivo da inflamação, essencial no processo patogénico da psoríase.^{38,59-61}

7.3.1. Secucinumab

Aprovado em Janeiro de 2015 pela EMA, o secucinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano que se liga especificamente à IL17A inibindo a sua interação com o recetor IL-17, que se expressa em vários tipos de células, incluindo queratinócitos. Como consequência, o secucinumab inibe a libertação de citocinas pró- inflamatórias, quimiocinas e mediadores de danos nos tecidos e reduz as contribuições mediadas por IL17A para doenças autoimunes e inflamatórias.^{32,34,35,49,59,60}

A posologia recomendada, na fase de indução, é de uma dose de 300mg, semanalmente, durante as primeiras 4 semanas, seguida de uma dose de 300mg a cada 4 semanas, na fase de manutenção, administradas por via subcutânea.^{32,35,60}

A segurança e a eficácia do secucinumab foram avaliadas em quatro estudos de fase III aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo, em doentes com psoríase em placas moderada a grave [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE].^{32,34}

O ensaio ERASURE avaliou 738 doentes que foram aleatorizados, num rácio de 1:1:1, para receber doses de 150 mg ou 300 mg de secucinumab, nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 e, posteriormente, a mesma dose todos os meses, ou placebo. O ensaio FIXTURE avaliou 1306 doentes que foram aleatorizados, num rácio de 1:1:1:1, para receber doses de 150 mg ou 300 mg de secucinumab, nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 e, posteriormente a mesma dose todos os meses, placebo ou etanercept (50mg duas vezes por semana durante 12 semanas, seguido de 50mg uma vez por semana). Em ambos os estudos, os doentes aleatorizados para receber placebo, que eram não respondedores na semana 12, passaram para o grupo de tratado com secucinumab (150 mg ou 300 mg) nas semanas 12, 13, 14, e 15, seguindo-se a mesma dose

todos os meses a partir da Semana 16. Todos os doentes foram acompanhados até 52 semanas após a primeira administração do tratamento em estudo.^{32,62}

Os objetivos co-primários dos estudos controlados com medicamento ativo ou placebo incluíram a proporção de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 e resposta IGA mod. 2011 “pele limpa” ou “quase limpa” (0 ou 1, respetivamente) versus placebo na semana 12.⁶²

- No estudo ERASURE, os resultados obtidos relativos ao PASI 75, à 12^a semana foram de 81,6%, 71,6% e 4,5% dos doentes submetidos a secucinumab, 300mg e 150mg, e placebo, respetivamente. Relativamente ao IGA, 65,3%, 51,2% e 2,4% dos doentes, respetivamente, apresentaram um score de 0 ou 1. À 52^a semana a percentagem de doentes a atingir um PASI 75, tratados com secucinumab 300mg ou 150mg, foi de 74,3% e 60,1% e um IGA de 60,4% e 41,4%, respetivamente.^{32,60,62}
- No estudo FIXTURE, a percentagem de doentes a alcançar um PASI 75, à 12^a semana, foi de 77,1%, 67%, 44% e 4,9% nos grupos submetidos a secucinumab 300mg e 150mg, etanercept e placebo, respetivamente. Quanto à percentagem de doente a atingir um IGA de 0 ou 1, os resultados foram 62,5%, 51,1%, 27,2% e 2,8%. À 52^a semana, os resultados obtidos foram muito semelhantes aos descritos para a 12^a semana.^{32,60,62}

Um outro ensaio clínico (CLEAR) comparou a eficácia do secucinumab relativamente ao ustecinumab. Este estudo teve a duração de 52 semanas e envolveu 676 doentes com psoríase em placas moderada a severa, aleatorizados em dois grupos, num rácio de 1:1, que receberam secucinumab 300 mg ou ustecinumab na dose recomendada. . O secucinumab 300 mg atingiu os objetivos primários e secundários, mostrando superioridade versus o

ustecinumab, em termos de resposta PASI 90 à Semana 16 (objetivo primário), rapidez no início de resposta PASI 75 à Semana 4, e resposta PASI 90 a longo prazo à Semana 52.^{32,60,63,64}

Durante os ensaios clínicos controlados por placebo, na psoríase em placas (um total de 1.382 doentes tratados com secucinumab e 694 doentes tratados com placebo, durante 12 semanas), foram notificadas infecções em 28,7% dos doentes tratados com secucinumab comparativamente a 18,9% dos doentes tratados com placebo. A maioria consistiu em infecções do trato respiratório superior não graves e ligeiras-moderadas, como nasofaringites e rinites, mas também casos de herpes e candidíase oral foram relatados com alguma frequência. A ocorrência de infecções graves foi baixa e semelhante entre os dois tratamentos. Menos de 1% dos doentes tratados com secucinumab desenvolveu anticorpos anti-medicação.^{11,34,49,60}

As contra indicações a este agente incluem reações de hipersensibilidade grave à substância ativa e infecção ativa, clinicamente relevante.⁶⁵

7.3.2. Ixecizumab

O ixecizumab, aprovado em Abril de 2016 pela EMEA, é um anticorpo monoclonal IgG4 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, que participam na patogénese da psoríase.^{35,49,60,66}

A vida de administração é subcutânea e a posologia recomendada, na fase de indução, é de 160mg na semana 0, seguido de 80 mg nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12 após as quais, na fase de manutenção, 80mg de 4 em 4 semanas.^{32,49}

A eficácia e segurança do ixecizumab foram avaliadas em três estudos de Fase III, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave (UNCOVER-1, UNCOVER-2 e UNCOVER-3). A eficácia e segurança de ixecizumab também foram avaliadas em comparação com etanercept (UNCOVER-2 e UNCOVER-3). Os doentes aleatorizados para tratamento com ixecizumab, respondedores, na semana 12 eram re-aleatorizados para tratamento com placebo ou ixecizumab durante mais 48 semanas (UNCOVER-1 e UNCOVER-2); os doentes aleatorizados para tratamento com placebo, etanercept ou ixecizumab, não respondedores, eram tratados com Ixecizumab por um período máximo de 48 semanas. Nos três estudos, os objetivos co-primários incluíram a percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 e um *static Physician's Global Assessment* (sPGA) 0 (“limpa”) ou 1 (“mínima”) na Semana 12 em comparação com o placebo.^{32,60,67,68}

- No ensaio UNCOVER-1, 1296 doentes foram aleatorizados (1:1:1) para tratamento com placebo ou ixecizumab (80 mg a cada duas ou quatro semanas após uma dose inicial de 160 mg) durante 12 semanas. Observou-se que, no grupo submetido a ixecizumab de 2 em 2 semanas, 81,8% obteve um sPGA de 0 ou 1 e 89,1% um PASI 75; no grupo submetido a ixecizumab de 4 em 4 semanas, os resultados respetivos foram de 76,4% e 82,6%; no grupo placebo, a taxa de resposta foi de 3,2% e 3,9%, respetivamente.^{32,60}
- No UNCOVER-2 foram incluídos 1.224 doentes, que foram aleatorizados (1:2:2:2) para tratamento com placebo ou ixecizumab (80 mg a cada duas ou quatro semanas após uma dose inicial de 160 mg) ou etanercept 50 mg duas vezes por semana, durante 12 semanas. Os resultados obtidos, no que concerne a um PASI 75, nos grupos submetidos a ixecizumab de 2 em 2 semanas, ixecizumab de 4 em 4 semanas,

etanercept e placebo foram, respetivamente, 89,7%, 77,5%, 41,6% e 2,4% dos doentes. Em relação ao sPGA, a percentagem de doentes que atingiu uma classificação de 0 ou 1 foi de 83,2%, 72,9%, 36% e 2,4%, respetivamente. Nos doentes identificados como 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 73% e 83,5% dos doentes conseguiram atingir um sPGA (0,1) e PASI 75, respetivamente, após 12 semanas de tratamento com Ixecizumab.^{67,68}

- No UNCOVER-3 foram incluídos 1.346 doentes. Os doentes foram aleatorizados (1:2:2:2) para tratamento com placebo ou ixecizumab (80 mg a cada duas ou quatro semanas, após uma dose inicial de 160 mg) ou etanercept 50 mg duas vezes por semana, durante 12 semanas. Os resultados obtidos, no que concerne a um PASI 75, nos grupos submetidos a ixecizumab de 2 em 2 semanas, ixecizumab de 4 em 4 semanas, etanercept e placebo foram, respetivamente, 87,3%, 84,2%, 53,4% e 7,3%. Em relação ao sPGA, a percentagem de doentes que atingiu uma classificação de 0 ou 1 foi de 80,5%, 75,4%, 41,6% e 6,7, respetivamente.^{67,68}

Quanto à manutenção da resposta ao tratamento, os doentes originalmente aleatorizados para ixecizumab e que tinham obtido resposta na Semana 12 (ou seja, pontuação sPGA de 0,1), nos ensaios UNCOVER-1 e UNCOVER-2, foram re-aleatorizados para mais 48 semanas com um dos seguintes regimes: ixecizumab (80 mg a cada 4 ou 12 semanas) ou placebo. Constatou-se que à semana 60, 74%, 39% e 7% dos doentes, respetivamente, mantiveram um índice sPGA de 0 ou 1.^{32,67,68}

Relativamente à segurança, os efeitos adversos mais frequentes relatados nos ensaios clínicos foram infeções do trato respiratório superior, reações no local de injeção, náuseas e dor orofaríngea. Com menos frequência surgiram neutropenia, candidíase e infeções por

tinha. A frequência de reações adversas graves foi semelhante entre os grupos tratados com ixecizumab e os que receberam placebo, nos diversos ensaios. Aproximadamente 9 a 17% dos doentes tratados com ixecizumab, de acordo com o regime posológico recomendado, desenvolveram anticorpos antifármaco, na sua maioria de baixo título e não associados a uma diminuição da resposta clínica até às 60 semanas de tratamento.^{60,68,69}

Este agente está contra-indicado em doentes que apresentem reações de hipersensibilidade grave à substância ativa e/ou infeções ativas clinicamente relevantes, como a tuberculose.⁶⁹

7.3.3. Brodalumab

Aprovado em Julho de 2017 pela EMA, o brodalumab é um anticorpo monoclonal IgG2 recombinante, totalmente humano, que se liga com alta afinidade à IL-17RA humana e bloqueia as atividades biológicas das citocinas pró-inflamatórias IL-17A, IL-17F, heterodímero IL-17A/F e IL-25, resultando numa inibição da inflamação e dos sintomas clínicos associados à psoríase.^{59,60,70}

A dose recomendada é de 210 mg administrada por injeção subcutânea nas semanas 0, 1 e 2, numa fase de indução, seguida de 210 mg de 2 em 2 semanas, na fase de manutenção.^{32,60,71}

A eficácia e segurança do brodalumab foi avaliada em 4.373 doentes adultos com psoríase em placas, em três ensaios clínicos de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo (AMAGINE-1, AMAGINE-2 e AMAGINE-3). Os ensaios AMAGINE-2 e AMAGINE-3 foram idênticos, controlados com placebo e ustecinumab. Os três ensaios incluíram uma fase de indução de 12 semanas controlada com placebo, uma duração em dupla ocultação de 52 semanas e uma extensão de longa duração aberta.^{32,71,72}

- O ensaio AMAGINE-1 foi realizado em 661 doentes, distribuídos num rácio de 1:1:1. O estudo incluiu uma fase de indução de 12 semanas em dupla ocultação, controlada com placebo, seguida de uma fase de interrupção em dupla ocultação e retratamento até 52 semanas. Os doentes aleatorizados para brodalumab receberam 210 mg ou 140 mg na semana 0, 1 e 2, seguidos da mesma dose de 2 em 2 semanas. Na semana 12, os doentes originalmente aleatorizados para brodalumab que atingiram sucesso na sPGA (0 ou 1) foram novamente aleatorizados para receber placebo ou para continuar a receber brodalumab na sua dose de indução. Os doentes originalmente aleatorizados para placebo e os que não satisfaziam os critérios para serem novamente aleatorizados receberam brodalumab 210 mg de duas em duas semanas, a partir da semana 12. Os resultados obtidos à 12^a semana, considerando a percentagem de doentes que alcançou um PASI 75, foram de 83%, 60% e 3% para os grupos submetidos a brodalumab, 240 mg e 140mg, e placebo, respetivamente.⁷¹
- O ensaio AMAGINE-2 envolveu 1.831, distribuídos num rácio de 2:2:1:1. O ensaio incluiu uma fase de indução de 12 semanas em dupla ocultação, controlada com placebo e com ustecinumab, seguida de uma fase de manutenção em dupla ocultação até 52 semanas. Os doentes aleatorizados para brodalumab na fase de indução receberam 210 mg ou 140 mg na semana 0, 1 e 2, seguida da mesma dose de 2 em 2 semanas. Os doentes aleatorizados para ustecinumab receberam 45 mg, para doentes ≤ 100 kg, e 90 mg, para doentes >100 kg, nas semanas 0, 4 e 16, seguidos da mesma dose de 12 em 12 semanas. Na semana 12, os doentes originalmente aleatorizados para

brodalumab foram novamente aleatorizados para receberem: 210 mg de 2 em 2 semanas ou 140 mg de 2 em 2 semanas; ou 140 mg de 4 em 4 semanas ou 140 mg de 8 em 8 semanas, durante a fase de manutenção. Os doentes originalmente aleatorizados para placebo receberam brodalumab 210 mg de 2 em 2 semanas, a partir da semana 12. Na semana 12, os doentes do grupo de ustecinumab continuaram a receber ustecinumab e, em seguida, foram trocados para brodalumab 210 mg de 2 em 2 semanas, na semana 52. Os resultados obtidos, considerando a percentagem de doentes que alcançou um PASI 75 à 12ª semana, foram de 86%, 67% e 8% nos doentes submetidos a brodalumab, 220mg e 140mg, e placebo, respetivamente; 44%, 26% e 22% dos doentes submetidos a brodalumab, 220mg e 140mg, e ustecinumab, respetivamente, alcançou um PASI 100 na semana 12.^{32,72}

- O estudo AMAGINE-3, que envolveu 1881, foi em tudo semelhante ao AMAGINE-2. Os resultados obtidos, considerando a percentagem de doentes que alcançou um PASI 75 à 12ª semana, foram de 85%, 69% e 6% nos doentes submetidos a brodalumab, 220mg e 140mg, e placebo, respetivamente; 37%, 27% e 19% dos doentes submetidos a brodalumab, 220mg e 140mg, e ustecinumab, respetivamente, alcançou um PASI 100 na semana 12.^{32,72}

As reações adversas comunicadas com maior frequência em todos os doentes tratados com brodalumab foram reações no local de injeção, artralgia, cefaleia, fadiga, diarreia e dor orofaríngea. A ocorrência de infeções por candida foi mais frequente nos grupos tratados com brodalumab, do que nos grupos submetidos a ustecinumab e placebo. Foi também mais frequente a ocorrência de neutropenia nos grupos submetidos a brodalumab e ustecinumab, do

que nos grupos placebo. A ocorrência de infecções graves foi semelhante entre os grupos submetidos a brodalumab e os grupos de doentes submetidos a placebo. Desenvolveram-se anticorpos contra brodalumab em 2,7% dos doentes tratados com brodalumab até 52 semanas em ensaios clínicos na psoríase, nenhum dos quais neutralizantes.^{32,70,71,73,74}

O brodalumab está contra-indicado em casos de hipersensibilidade à substância ativa Doença de Crohn ativa e infecções ativas clinicamente relevantes.⁷⁴

8. TERAPÊUTICAS BIOLÓGICAS FUTURAS

A evolução do conhecimento da imunopatogênese da psoríase, permitiu e permitirá, o desenvolvimento de novas terapêuticas que atuem sobre processos imunoinflamatórios diretamente envolvidos na indução e manutenção das lesões psoriáticas, ainda mais eficazes, seguras e com posologias mais cómodas.

Atualmente, baseado na evidência que suporta a importância do complexo inflamatório IL-23/Th17 e da IL-17, como o sucesso das terapêuticas já aprovadas, as novas terapias desenvolvidas, e que estão a ser testadas em ensaios clínicos, atuam, preferencialmente, sobre estes alvos, na esperança de serem aprovadas para o tratamento da psoríase.^{30,34,48,49,54,75}

8.1. Anti IL-23

8.1.1. *Guselcumab*

Aprovado em Novembro de 2017 pela EMA, o guselcumab é um anticorpo monoclonal IgG1, totalmente humano, que se liga à subunidade p19 da IL-23. A inibição da IL-23 interfere na produção e diferenciação de linfócitos Th17, 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.⁵³⁻⁵⁵

A via de administração é subcutânea, 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.^{32,53}

Até ao momento, existem três ensaios clínicos que suportam a aprovação do guselcumab para o tratamento da psoríase em placas. São eles o VOYAGE 1, VOYAGE 2 e NAVIGATE:

- O ensaio VOYAGE 1, com uma duração de 48 semanas, envolveu 837 adultos diagnosticados com psoríase em placas, moderada a severa, distribuídos aleatoriamente por 3 grupos num rácio de 2:1:2. Um grupo recebeu guselcumab (100mg nas semanas 0 e 4, seguido da mesma dose de 8 em 8 semanas), outro recebeu placebo (semanas 0, 4 e 12) seguido de guselcumab (100mg nas semanas 16 e 20, seguido de 100mg a cada 8 semanas) e ao terceiro grupo foi oferecido adalimumab com o regime terapêutico recomendado. À 16ª semana, o guselcumab foi superior ao placebo, com 73,3% e 2,9% dos doentes a apresentarem um PASI 90, respetivamente. Foi também demonstrada a superioridade terapêutica do guselcumab relativamente ao adalimumab, com os resultados à 16ª semana a revelarem que foi atingido o PASI 90 por 73,3% e 49,7% dos doentes tratados com guselcumab e adalimumab, respetivamente. À 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. A ocorrência de efeitos adversos foi semelhante entre os vários grupos.^{53,55,56}
- O ensaio VOYAGE 2, com duração de 48 semanas, envolveu 992 doentes com psoríase em placas, moderada a severa, distribuídos por 3 grupos num rácio de 2:1:1, em que receberam guselcumab, placebo e adalimumab, respetivamente, com um esquema terapêutico em tudo idêntico ao adoptado no ensaio VOYAGE 1. À 28ª semana, os doentes que alcançaram um PASI 90 com guselcumab foram redistribuídos para receberem tratamento com guselcumab ou placebo seguido de guselcumab após

perda de resposta. Doentes que responderam ao tratamento, com placebo, seguido de guselkumab, e adalimumab, receberam placebo seguido de guselcumab após perda de resposta ao tratamento. Os não respondedores ao tratamento receberam guselkumab. Os resultados obtidos, com base no alcance de um PASI 90 por parte dos doentes, foram os seguintes: à 16ª semana, 70% e 2% dos doentes que receberam guselcumab e placebo, respetivamente; o guselcumab demonstrou uma eficácia superior ao adalimumab à 16ª semana; 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, que passaram a receber guselkumab, 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.^{53,55,56}

- O ensaio NAVIGATE, com 52 semanas de duração, envolveu 871 doentes diagnosticados com psoríase em placas, moderada a severa, que receberam ustecinumab (45mg e 90mg) nas semanas 0 e 4. Na 16ª semana, 268 doentes com resposta insatisfatória ao tratamento com ustecinumab, foram distribuídos aleatoriamente de forma a receberem guselcumab 100mg ou ustecinumab. Os resultados revelaram que os doentes com resposta insatisfatória ao ustecinumab obtiveram um benefício significativo ao alterarem para o tratamento com guselcumab.^{32,57}

Quanto aos efeitos secundários, os mais reportados foram infeções do tracto respiratório superior. Infeções por Vírus Herpes Simplex (HSV) e tínea, artralgias, diarreia, gastroenterite, reação no local de injeção e elevação das enzimas hepáticas foram também

observados, mas com menor frequência. Não estão descritas contra-indicações ao uso deste agente.^{49,56-58}

8.1.2. Risancinumab

O risancinumab é um anticorpo monoclonal humanizado que atua neutralizando a IL-23p19. Um estudo de fase IIb comparou a eficácia do risancinumab com ustecinumab, onde o primeiro demonstrou superioridade terapêutica em relação ao segundo. Mais doentes alcançaram um PASI 90 com risancinumab (77%) que aqueles submetidos a ustecinumab (40%). Foi também demonstrado que a eficácia do tratamento foi mantida até 20 semanas após a sua interrupção.

Dois ensaios de fase III (UltiMMa-1 e -2) idênticos, avaliaram a eficácia do risancinumab versus ustecinumab numa amostra total de 794 doentes com psoríase em placas moderada a grave. Os ensaios foram divididos em duas partes, A e B. Na fase A, com duração de 16 semanas, os doentes foram aleatorizados para receber uma injeção de risancinumab 150mg, ustecinumab 45/90 mg ou placebo, seguida de nova injeção 4 semanas mais tarde. Na fase B, que se estendeu das 16 às 52 semanas o grupo placebo foi integrado no grupo de doentes submetidos a risancinumab e todos os participantes receberam novas injeções às 16, 28 e 40 semanas.⁷⁷

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 risancinumab, 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 86% e 21% dos doentes submetidos a risancinumab e ustecinumab, respetivamente.⁷⁷

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 risancinumab, 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 risancinumab e ustecinumab, respetivamente.⁷⁷

Efeitos adversos foram relatados em cerca de 15 % dos doentes, sendo a maioria ligeiros e equivalentes entre os dois fármacos. Em ambos os ensaios clínicos o efeito secundário mais frequente foi a infeção do trato respiratório superior.⁷⁷

Decorre ainda outro estudo que pretende avaliar a eficácia e segurança do risancinumab em relação ao adalimumab.^{32,49,54,70}

8.1.3. Tildracizumab

O tildracizumab é um anticorpo IGg1 monoclonal humanizado que se liga e neutraliza a Il-23p19 e já completou 2 ensaios clínicos de fase III (ReSURFACE 1 e 2). Em ambos os estudos, o tildracizumab foi administrado, por via subcutânea, nas semanas 0 e 4, seguido de administrações a cada 12 semanas.^{49,54,66,70}

No ensaio ReSURFACE 1, o tildracizumab (200mg ou 100mg) foi comparado a placebo, levando a que 62%, 64% e 3% dos doentes, respetivamente, atingissem um PASI 75 na semana 12.⁷⁶

No estudo ReSURFACE 2, o tildracizumab (200mg e 100mg) foi comparado a etanercept na dose recomendada e placebo. Na semana 12, o PASI 75 foi atingido por 66%, 61%, 48% e 6%, respetivamente. Os resultados obtidos foram mantidos até ao final do estudo nos doentes que receberam tildracizumab desde início.⁷⁶

Em ambos os ensaios, a ocorrência de reações adversas foi semelhante entre os diversos grupos, sendo as mais frequentes as infecções do trato respiratório superior.⁷⁶

8.2. Anti IL-17

8.2.1. Bimecizumab

O bimecizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga com alta selectividade à IL-17A e IL-17F, neutralizando-as. Estudos de fase II completados, revelaram que 79% dos doentes tratados com bimecizumab alcançaram um PASI 90. Num futuro próximo irá iniciar ensaios clínicos de fase III.⁷⁰

8.2.2. BCD-085

O BCD-085 É um anticorpo monoclonal humanizado que neutraliza a IL-17. Em Julho de 2017, completou um ensaio clínico de fase II para o tratamento de psoríase. No entanto, os resultados ainda não foram divulgados.^{48,78}

8.2.3. CJM112

O CJM112 é um anticorpo monoclonal totalmente humano que atua inibindo a IL-17A. Atualmente, já completou ensaios clínicos de fase II para o tratamento de psoríase em placas, mas os resultados ainda não foram divulgados.^{48,79}

8.2.4. ALX-0761

O ALX-0761 é um nanocorpo (anticorpo constituído apenas por uma cadeia pesada e uma única região variável) trivalente anti IL-17A/F, com capacidade de ligação à albumina, de modo a aumentar o seu tempo de semi-vida plasmática. Ensaios de fase I já foram concluídos e demonstraram que 100% dos doentes tratados com o fármaco alcançaram um PASI 90.^{48,77,80}

8.2.5. COVA322

O COVA322 é um anticorpo monoclonal totalmente humano bi-específico com capacidade de ligação ao TNF e à IL-17A, inibindo ambas as citocinas. Devido ao seu perfil de segurança, os ensaios de fase II em que participava foram interrompidos. Os resultados não foram publicados, mas o desenvolvimento deste agente não foi abandonado.^{48,70,77}

8.3. Anti TNF- α

8.3.1. Certolizumab-pegol

O Certolizumab-pegol é um anticorpo recombinante humanizado que exerce uma ação inibitória sobre o TNF- α . Trata-se de um fármaco, já aprovado há vários anos para o tratamento da artrite reumatóide, que está a ser agora ensaiado para o tratamento da psoríase. Os resultados dos ensaios de fase II foram positivos, estando agora em ensaios clínicos de fase III.^{81,82}

8.4 Biossimilares

A perda de patente dos primeiros agentes biológicos levou ao desenvolvimento de biossimilares que poderão ser introduzidos no tratamento da psoríase, à imagem do que se constatou com outras terapias como insulinas, hormonas de crescimento e eritropoetinas, por exemplo, atualmente prescritas com frequência. Os biossimilares são medicamentos biológicos que são similares em termos de qualidade, segurança e eficácia a medicamentos biológicos de referência já aprovados, nos quais a segurança e eficácia no uso clínico foi devidamente demonstrado através de estudos pré-clínicos e clínicos. Os biossimilares devem

garantir similaridade, em relação ao seu produto de referência, de parâmetros como a sequência de aminoácidos, conformação, modificação pós-translacional, imunogenicidade, função e afinidade aos seus ligandos. Estes agentes não aumentaram o número de opções terapêuticas, mas o seu aparecimento foi de extrema importância, permitindo diminuir, consideravelmente, os custos associados às terapêuticas biológicas, não só pelo seu processo de desenvolvimento menos custoso, mas também pela pressão de mercado que vieram exercer, poderão diminuir os custos dos agentes biológicos originais, e aumentar a acessibilidade a estes tratamentos.^{36,85}

Atualmente, existem medicamentos biossimilares do infliximab (Remsima, Inflectra e Flixabi), adalimumab (Amgevita, Cyltezo, Imraldi e Solymbic), todos aprovados pela EMA em 2017) e etanercept (Lifmior, Erelzi, Benepali).^{32,83}

Apesar das vantagens que apresentam, o processo de fabrico dos biossimilares não é idêntico ao processo de fabrico do seu produto de referência, havendo diferenças a este nível. Devido às possíveis diferenças estruturais entre os medicamentos biossimilares e os originais, é provável que a capacidade imunogénica destes seja também diferente, o que poderá trazer implicações clínicas relevantes, sendo de capital importância que a aprovação e introdução no mercado dos medicamentos biossimilares seja bem regulamentada, garantindo os melhores níveis de qualidade no seu desenvolvimento e produção e a sua eficácia e segurança no tratamento das diferentes doenças.⁸³ Por outro lado, estando estes agentes sujeitos a um menor número de ensaios clínicos, a deteção de efeitos adversos associados ao seu uso pode estar comprometida. Neste contexto, é essencial haver um programa de farmacovigilância a longo prazo, já introduzido pela EMA, que permita um registo do perfil de segurança e uma estratificação do risco, com atualizações periódicas sobre potenciais efeitos adversos atribuídos ao uso destes biossimilares.⁸⁶

Outros desafios incluem a extrapolação de resultados e a comutabilidade entre os agentes biológicos de referência e os biossimilares.

A extrapolação de resultados defende que as indicações clínicas do produto de referência possam ser atribuídas ao seu biossimilar, sem que seja necessária a realização de ensaios clínicos que suportem essas mesmas indicações, na medida em que se assume que ambos os produtos possuem estruturas e mecanismos de ação semelhantes, bem como eficácia clínica e perfil de segurança equivalentes. A possibilidade de se poder extrapolar as indicações de um produto de referência, com um menor número de ensaios clínicos, ajuda a reduzir o custo de produção dos biossimilares. A EMA defende que a extrapolação de indicações clínicas é possível, que a eficácia e perfil de segurança de um biossimilar podem ser generalizados a todas as indicações, desde que o produto de referência atue pelo mesmo mecanismo de ação em cada doença. Um problema proposto relativamente à extrapolação refere-se à patologia em que o biossimilar deverá ser estudado de maneira a fornecer a informação mais fidedigna possível. Embora o alvo terapêutico seja o mesmo, as manifestações clínicas, os mecanismos de ação, locais de ação do fármaco, farmacocinética, dose, comorbilidades e medicação associada podem diferir entre as diversas patologias.⁸⁷ Evidências sugerem que as preocupações associadas à extrapolação possam ser atenuadas⁸⁸, contudo, atualmente ainda há escassez de dados em doentes psoriáticos.

Relativamente à comutabilidade entre um agente biológico pelo seu biossimilar, e vice-versa, não existem regras definidas pela EMA, ficando a decisão dependente da opinião das autoridades de saúde de cada estado membro na União Europeia.

Em Portugal, o Infarmed possui algumas recomendações acerca do uso de biossimilares, estado estes associados a uma redução de custos inerentes à terapia, que

beneficia o doente e o sistema de saúde, e a um melhor acesso dos doentes às terapêuticas biológicas. É ainda referido que agentes terapêuticos com biossimilares aprovados devam constituir a primeira linha de tratamento e, para os doentes que vão iniciar o tratamento, nos casos em que exista biossimilar, seja disponibilizado aos doentes o medicamento biológico mais acessível, em todas as indicações para as quais ele estiver aprovado. Atualmente, para os medicamentos como o infliximab e etanercept, existe evidência suficiente para considerar que a mudança nos doentes em tratamento com o medicamento biológico de referência para um seu biossimilar não acarretará perda de eficácia ou aumento do risco de reações adversas, em todas as indicações aprovadas para os correspondentes medicamentos biossimilares.⁸⁹

9. CONCLUSÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crónica, desfigurativa, associada a problemas cardiovasculares e metabólicos e a uma considerável diminuição da qualidade e esperança média de vida, que necessita de um tratamento eficaz e seguro a longo prazo. Existem diversas terapias disponíveis para o tratamento da psoríase, contudo, nenhuma permite a sua remissão total e permanente.

Os agentes sistémicos demonstraram serem eficazes a longo prazo, mas o risco de toxicidade impede o seu uso continuado. Ainda assim, continuam a desempenhar um papel importante no campo da terapêutica da psoríase, não só pelo facto da sua via de administração oral ser mais cómoda, mas também pelos custos do tratamento serem consideravelmente mais baixos, mantendo-se estes como opção viável para a maioria dos doentes.

Os avanços na compreensão da imunopatogénese da psoríase permitiram o desenvolvimento de novas terapias, mais seguras e eficazes, que interferem seletivamente nos processos imunológicos envolvidos na indução e manutenção das lesões psoriáticas, como é o exemplo dos agentes biológicos.

Os agentes biológicos, introduzidos há mais de uma década, revolucionaram e aumentaram o leque terapêutico da psoríase grave, devido à sua eficácia e perfil de segurança, conseguindo, muitas vezes, a remissão da doença e uma melhoria significativa na qualidade de vida dos doentes.

Os antagonistas da IL23/17 são terapias emergentes que poderão tornar-se a 1ª linha de terapêutica da psoríase em placas grave. Estes novos agentes demonstraram uma maior eficácia e maior segurança comparativamente às terapias biológicas já existentes.

Cabe destacar que os agentes biológicos podem aumentar o risco de complicações infecciosas graves como pneumonia, celulite e reativação de tuberculose latente, bem como de outras complicações só evidentes após exposições prolongadas, reforçando, assim, a necessidade de dar continuidade aos ensaios clínicos com estes agentes e estabelecer medidas rigorosas de farmacovigilância a longo prazo.

A perda de eficácia a longo prazo, pelo mais diversos mecanismos, incluindo a produção de anticorpos anti-fármaco, assola esta classe terapêutica e pode conduzir a resultados insatisfatórios para os doentes, quando submetidos a estes tratamentos por longos períodos de tempo. Por outro lado, estes agentes representam um alto encargo financeiro para os sistemas de saúde e para o próprio doente e requerem a administração de várias injeções, motivos pelos quais o seu uso ainda é limitado e desencorajador para o doente.

A investigação e desenvolvimento de agentes biológicos está a expandir-se. A introdução recente no mercado dos biossimilares veio encorajar, principalmente pelo seu menor custo, a implementação desta classe farmacológica no tratamento da psoríase grave. A educação da comunidade dermatológica, bem como o registo contínuo de doentes sob terapêutica com biossimilares e programas de farmacovigilância, são essenciais para uma utilização confiante destes agentes no tratamento da psoríase num futuro próximo. Diversos outros agentes biológicos ainda estão a ser desenvolvidos, incluindo agentes que atuam sobre recetores de IL-17 e IL 23 (subunidade p19), TNF α o que proporcionará, num futuro próximo, o aparecimento de novos fármacos.

Futuramente, um maior conhecimento da imunopatogénese da psoríase irá alterar ainda mais a abordagem terapêutica da doença, com o desenvolvimento de fármacos ainda mais eficazes no controlo da doença, tanto a curto como a longo prazo, seguros e específicos,

com esquemas posológicos mais atrativos, administração mais acessível, que revelem um maior risco/benefício e custo/efetividade permitindo uma maior e melhor aceitação por parte dos doentes.

10. AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr. Hugo Miguel Schöenberger Robles de Oliveira, meu orientador, que prontamente se disponibilizou a orientar o meu trabalho, pelo rigor, por todos os conselhos, esclarecimento de dúvidas e acesso a materiais de consulta, prestando um apoio inestimável na sua elaboração.

À minha família, que sempre me apoiou e me proporcionou todas as condições, sem a qual não me seria possível realizar esta dissertação. Agradeço especialmente aos meus pais, por serem modelos de coragem e determinação, e ao meu irmão, pela grande amizade e companhia. Mesmo à distância, estiveram sempre presentes.

À Filipa, pelo companheirismo, pelo apoio incondicional, pela estabilidade emocional, pelo conselho e pela determinação contagiante, imprescindíveis à realização deste trabalho, o meu muito obrigado.

Ao Doutor Alysso Carvalho, pelo auxílio, pelas diretrizes e por me providenciar material científico no outro lado do Atlântico.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Queiro R, Tejón P, Alonso S, Coto P. Age at disease onset: A key factor for understanding psoriatic disease. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(7):1178–85.
2. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):891–5.
3. Pasić A, Lipozencić J, Ceović R, Kostović K. The genetics of psoriasis--selected novelties in 2008. *Acta Dermatovenerol Croat* [Internet]. 2009;17(3):176–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19818216>
4. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis--recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2005;53(1 Suppl 1):S94-100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15968269>
5. Mallon E, Bunce M, Wojnarowska F, Welsh K. HLA-CW*0602 is a susceptibility factor in type I psoriasis, and evidence Ala-73 is increased in male type I psoriatics. *J Invest Dermatol*. 1997;109(2):183–6.
6. Queiro R, Tejón P, Alonso S, Coto P. Age at disease onset: A key factor for understanding psoriatic disease. Vol. 53, *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014. p. 1178–85.
7. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* [Internet]. 2015;386(9997):983–94. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614619097>
8. Kathuria P, Gordon KB, Silverberg JI. Association of psoriasis and psoriatic arthritis

- with osteoporosis and pathological fractures. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1045–1053.e3.
9. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: Recent advances on IL-23 and TH17 cytokines. Vol. 9, *Current Rheumatology Reports*. 2007. p. 461–7.
 10. Diamantino F, Ferreira A. Perspectivas Futuras no Tratamento da Psoríase: Novidades em Terapêutica Biológica. Vol. 24, *Acta Medica Portuguesa*. 2011. p. 997–1004.
 11. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):141–50.
 12. Harper EG, Guo C, Rizzo H, Lillis J V., Kurtz SE, Skorcheva I, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: Implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(9):2175–83.
 13. Lynch M, Kirby B, Warren RB. Treating moderate to severe psoriasis - best use of biologics. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(2):269–79.
 14. Eberle FC, Brück J, Holstein J, Hirahara K, Ghoreschi K. Recent advances in understanding psoriasis. *F1000Research* [Internet]. 2016;5:770. Available from: <http://f1000research.com/articles/5-770/v1>
 15. Teng MWL, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: From discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. Vol. 21, *Nature Medicine*. 2015. p. 719–29.
 16. Dubois Declercq, S; Pouliot R. Promising new treatments for psoriasis.

- ScientificWorldJournal [Internet]. 2013;2013:1–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L369455107> <http://dx.doi.org/10.1155/2013/980419>
17. Machado-Pinto J, Diniz M dos S, Bavoso NC. Psoriasis: New comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2016;91(1):8–14.
 18. Dommasch ED, Li T, Okereke OI, Li Y, Qureshi AA, Cho E. Risk of depression in women with psoriasis: A cohort study. *Br J Dermatol*. 2015;173(4):975–80.
 19. Evans C. Managed care aspects of psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Manag Care* [Internet]. 2016;22(8 Suppl):s238-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27356195>
 20. GUPTA MA, SCHORK NJ, GUPTA AK, KIRKBY S, ELLIS CN. SUICIDAL IDEATION IN PSORIASIS. *Int J Dermatol*. 1993;32(3):188–90.
 21. Frenz G, Olsen JH. Malignant tumours and psoriasis: A follow-up study. *Br J Dermatol*. 1999;140(2):237–42.
 22. Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, Anthony MS, Rothman KJ, Pariser D. Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the U.S.A.: 2005-09. Vol. 170, *British Journal of Dermatology*. 2014. p. 366–73.
 23. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol*. 2003;139:1425–9.

24. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* [Internet]. 2006;296(14):1735–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032986>
25. Xu T, Zhang Y-H. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Br J Dermatol* [Internet]. 2012;167(6):1345–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22897416>
26. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2013;133(10):2340–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23528816>
27. Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Ogdie Beatty A, Gelfand JM. The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study in the Health Improvement Network. *JAMA dermatology*. 2016;152(3):282–90.
28. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Association of Psoriasis With Coronary Artery, Cerebrovascular, and Peripheral Vascular Diseases and Mortality. *Arch Dermatol* [Internet]. 2009;145(6). Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archdermatol.2009.94>
29. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51(4):778–86.
30. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51(4):758–64.

31. Marques Pinto G, Filipe P. Normas de boa prática para o tratamento da psoríase em placas em idade Não Pediátrica com Biológicos. *Acta Med Port.* 2012;25(2):125–41.
32. Carreira M, D'Arrábida CM. Tratamento da psoríase com agentes biológicos no doente adulto. *Direção Geral da Saúde.* 2014;18.
33. Duffin KC. Author: Steven R Feldman, MD, PhD Section Editors: Robert P Dellavalle, MD, PhD, MSPH, Kristina Callis Duffin, MD Deputy Editor: Abena O Ofori, MD. 2017;1–36.
34. Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Krueger JG. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(6 I):893–900.
35. Gaspari AA, Tying S. New and emerging biologic therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis: Mechanistic rationales and recent clinical data for IL-17 and IL-23 inhibitors. Vol. 28, *Dermatologic Therapy.* 2015. p. 179–93.
36. Mansouri B, Patel M, Menter A. Biological therapies for psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(12):1715–30.
37. Torres T, Velho GC, Sanches M, Selores M. Psoríase na era dos biológicos. Vol. 23, *Acta Medica Portuguesa.* 2010. p. 493–8.
38. Sivamani RK, Goodarzi H, Garcia MS, Raychaudhuri SP, Wehrli LN, Ono Y, et al. Biologic Therapies in the Treatment of Psoriasis: A Comprehensive Evidence-Based Basic Science and Clinical Review and a Practical Guide to Tuberculosis Monitoring. *Clin Rev Allergy Immunol [Internet].* 2013;44(2):121–40. Available from:

<http://link.springer.com/10.1007/s12016-012-8301-7>

39. Rothrock N, Cella D, Savarese DMF. Official reprint from UpToDate ® www.uptodate.com ©2017 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved. Evaluation of health-related quality of life (HRQL) in patients with a serious life-threatening illness. 2017;1–18.
40. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008;159(3):558–66.
41. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: A systematic review. Vol. 170, *British Journal of Dermatology*. 2014. p. 261–73.
42. Bito T, Nishikawa R, Hatakeyama M, Kikusawa A, Kanki H, Nagai H, et al. Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014;170(4):922–9.
43. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* [Internet]. 2003;349(21):2014–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14627786>
44. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CEM, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: Safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1304–12.
45. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term

- Safety and Efficacy of 50 mg of Etanercept Twice Weekly in Patients With Psoriasis. Arch Dermatol [Internet]. 2007;143(6). Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.143.6.719>
46. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, Van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. Methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). Br J Dermatol. 2011;165(5):1109–17.
 47. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne J-P, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet (London, England) [Internet]. 2005;366(9494):1367–74. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605675666>
 48. Reserved AR. Ipilimumab : Drug information ALERT : US Boxed Warning Brand Names : US Brand Names : Canada Pharmacologic Category Dosing : Adult Dosing : Pediatric Dosing : Renal Impairment Dosing : Hepatic Impairment Dosing : Adjustment for Toxicity. 2017;1–15.
 49. Campa M, Menter A. A review of emerging IL-17 inhibitors in the treatment of psoriasis focusing on preclinical through phase II studies. Vol. 25, Expert Opinion on Investigational Drugs. 2016. p. 1337–44.
 50. Cline A, Hill D, Lewallen R, Feldman SR. Current status and future prospects for biologic treatments of psoriasis. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(12):1273–87.
 51. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy

- and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371(9625):1665–74.
52. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371(9625):1675–84.
53. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1371–83.
54. Chiricozzi A, Krueger JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2013;22(8):993–1005. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/13543784.2013.806483>
55. Tan K-W, Griffiths CE. Novel systemic therapies for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2015;6566(April):1–14. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2016.1109636>
56. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol*. 2007;8(9):950–7.
57. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*.

- 2014;371(4):326–38.
58. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(3):400–9.
 59. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):60–69.e9.
 60. Emea. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento 1. 2010;1–29.
 61. Campa M, Mansouri B, Warren R, Menter A. A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. Vol. 6, *Dermatology and Therapy.* 2016.
 62. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, Van De Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): Results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386(9993):541–51.
 63. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med [Internet].* 2016;375(4):345–56. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1512711>
 64. Reserved AR, Anorexiant Q. Phentermine and topiramate : Drug information Brand

Names : US Pharmacologic Category Dosing : Adult Dosing : Geriatric Dosing : Renal Impairment Dosing : Hepatic Impairment Medication Guide and / or Vaccine Information Statement (VIS) Administration Us. 2017;(Garvey 2016):1–13.

65. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017;annrheumdis-2017-211555. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-211555>
66. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):273–86.
67. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(14):1318–28. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1503824>
68. Attia A, Abushouk AI, Ahmed H, Gadelkarim M, Elgebaly A, Hassan Z, et al. Safety and Efficacy of Brodalumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 37, *Clinical Drug Investigation*. 2017. p. 439–51.
69. EMA. Annex i. :1–26.
70. Tonini A, Gualtieri B, Panduri S, Romanelli M, Chiricozzi A. A new class of therapeutic biologic agents for combatting psoriasis: anti-IL-23 agents. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2017;0(0):1–14. Available from:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14712598.2018.1398729>

71. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. Vol. 140, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. p. 645–53.
72. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, p. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):418–31.
73. 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.
74. 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. Vol. 7, *Dermatology and Therapy*. 2017. p. 281–92.
75. Langley RG, Tsai T-F, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: Results of the randomized, double-blind, Phase 3 NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2017;1–10.
76. Agent A, Antibody M, Syringe SP. Guselkumab : Drug information Brand Names : US

Pharmacologic Category Dosing : Adult Dosing : Geriatric Dosing : Renal Impairment Dosing : Hepatic Impairment Generic Equivalent Available (US) Administration Contraindications Warnings / Precautions Metab. 2017;10–3.

77. Harrison L. No Title. p. <https://www.medscape.com/viewarticle/892883?src=WN>.
78. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tyring SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2017;390(10091):276–88.
79. Torres T, Romanelli M, Chiricozzi A. A revolutionary therapeutic approach for psoriasis: Bispecific biological agents. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2016;25(7):751–4.
80. BCD-085. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02762994>.
81. CJM112. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828086?term=CJM112&rank=4>.
82. alx 0761.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02156466?term=MSB0010841&rank=1>.
83. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab ϕ certolizumab pegol: Results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):180–90.
84. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. Vol. 160, *British Journal of Pharmacology*.

2010. p. 810–20.
85. Pharmaceuticals B. Impacto dos Biossimilares no Tratamento da Psoríase Impact of Biosimilars in Psoriasis Treatment. *Acta Med Port* [Internet]. 2013;26(6):646–9. Available from: www.actamedicaportuguesa.com
 86. Casadevall N, Edwards IR, Felix T, Graze PR, Litten JB, Strober BE, et al. Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2013;13(7):1039–47. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14712598.2013.783560>
 87. Lee H. Is Extrapolation of the Safety and Efficacy Data in One Indication to Another Appropriate for Biosimilars? *AAPS J* [Internet]. 2014;16(1):22–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12248-013-9534-y>
 88. Gece KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):133–40.
 89. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Orientações - Utilização de medicamentos biossimilares e mudança de medicamento biológico de referência para um biossimilar. 2018;(5):4–6.
 90. Gerdes S, Mrowietz U, Augustin M, Kiedrowski R von, Enk A, Stromer K, et al. Biosimilars in Dermatology - theory becomes reality. *J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 2018;16(2):150–60. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=prem&NEWS=N&A>

N=29364594