

REVISÃO INTEGRATIVA: TRATAMENTO DA PSORÍASE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

INTEGRATIVE REVIEW: PSORIASIS TREATMENT IN PEDIATRIC PATIENTS

Bruno Melo Ribeiro¹
João Vitor Noronha Capanema²
Rafaela Bahia Chaves³
Sara Tomazela Laurenti Ribeiro⁴
Marianna Medina Patricio⁵

RESUMO: **Introdução:** A psoríase é uma doença autoimune crônica que tem sua prevalência mundial variando entre 0.5% a 11.4%. Aproximadamente um terço dos adultos que apresentam essa alteração relata início de sintomas na infância. Apesar dos danos relacionados a pacientes pediátricos, o tratamento deste grupo ainda demanda regularização. **Objetivo:** Sintetizar os resultados alcançados de pesquisas acerca dos tratamentos vigentes para psoríase em pacientes infantis, de modo a promover a compreensão desse assunto. **Método:** Revisão integrativa de literatura com 8 artigos originais selecionados, os quais foram consultados nas bases de dados: Pubmed e Scielo. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) controlados e seus correspondentes na língua inglesa que compõem o Medical Subject Headings (MeSH): “Psoriasis” (Psoríase); “Treatment” (Tratamento); “Pediatric” (Pediátrico); “Drug” (Medicamento). **Resultados:** Os estudos explorados abordaram os medicamentos secuquinumabe, etanercepte, ixekizumab, adalimumab, espuma Cal/BD, apremilast, de forma a analisar, a depender do artigo, a eficácia, a tolerabilidade, a segurança, a farmacocinética e imunogenicidade do uso pediátrico de tais compostos. **Conclusão:** A maioria dos medicamentos analisados demonstraram eficácia significativa e melhora dos sintomas da doença. Entretanto, a maioria desses medicamentos são regulamentados para o tratamento de psoríase em adultos, e acabam sendo utilizados no tratamento de crianças, o que não é seguro, pois não se tem ciência do mecanismo de ação e os efeitos de longo prazo que eles podem ter em infantis. Logo, conclui-se que mais estudos e ensaios clínicos pediátricos devem ser realizados para ampliar o espectro terapêutico para essa faixa etária.

2907

Palavras-chave: Psoríase. Tratamento. Medicamento. Pediátrico.

¹Discente do 6º período do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais. Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

²Discente do 6º período do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

³Discente do 6º período do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

⁴Discente do 6º período do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

⁵Discente do 6º período do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

ABSTRACT: Introduction: Psoriasis is a chronic autoimmune disease with a worldwide prevalence ranging from 0.5% to 11.4%. Approximately one-third of adults who have this change report onset of symptoms in childhood. Despite the harm related to pediatric patients, the treatment of this group still requires regularization. **Objective:** To synthesize the results obtained from research on current treatments for psoriasis in children, in order to promote the understanding of this subject. **Method:** Integrative literature review with 8 selected original articles, which were consulted in the databases: Pubmed and Scielo. Controlled Health Science Descriptors (DeCS) and their corresponding English language that make up the Medical Subject Headings (MeSH) were used: “Psoriasis”; “Treatment”; “Pediatric”; “Drug”. **Results:** The explored studies addressed the drugs secukinumab, etanercept, ixekizumab, adalimumab, Cal/BD foam, apremilast, in order to analyze, depending on the article, the efficacy, tolerability, safety, pharmacogenetics and immunogenicity of pediatric use of such compounds. **Conclusion:** Most of the analyzed drugs demonstrated significant efficacy and improvement in the symptoms of the disease. However, most of these drugs are regulated for the treatment of psoriasis in adults, and end up being used in the treatment of children, which is not safe, as the mechanism of action and the long-term effects they can have on children are not known. Therefore, it is concluded that more studies and pediatric clinical trials should be carried out to expand the therapeutic spectrum for this age group.

Key-words: Psoriasis. Treatment. Drug. Pediatric.

2908

1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença autoimune crônica que promove inflamação de tecidos da pele, de unhas e de articulações (FORTINA et al., 2017). Em parâmetros globais, a prevalência de tal distúrbio varia entre 0.5% a 11.4% (MICHALEK et al., 2017). No Brasil, dados coletados em 2015 e 2016 revelam prevalência de 1.3%, variando entre 0.9 a 1.1%, nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, e 1.9%, no Sul e Sudeste (ROMITI et al., 2017). Aproximadamente um terço dos adultos que apresentam essa alteração relata início de sintomas durante a infância (FORTINA et al., 2017). Há, na literatura pediátrica, discordância quanto às diferenças na prevalência entre os sexos: em estudo de Emmanuel Mahé, destacam-se disparidades significativas no número de casos em meninos e meninas⁴; em artigo de Michalek, entretanto, apontam-se discrepâncias insuficientes para concluir vinculação da doença ao sexo (MICHALEK et al., 2017). Apesar do prejuízo vinculado a pacientes infantis, não há dados que revelem a epidemiologia da psoríase em crianças

brasileiras, e o tratamento deste grupo alvo, em âmbito mundial e nacional, ainda demanda regularização (ROMITI et al., 2017; MAHÉ et al., 2016).

Na infância, os tipos de psoríase mais comuns são a psoríase em placas, a gotada, a inversa, a periorifical, a palmo-plantar, a eritrodérmica e a ungueal (MENTER et al., 2020). As regiões corpóreas mais frequentemente afetadas, em lactentes, são a área da fralda e do umbigo, enquanto, em crianças maiores, são a face e as unhas (JANNIGER et al., 2005). É importante destacar que, essa faixa etária tende a apresentar mais sintomas faciais e flexurais se comparada a adultos (BEYLOT et al., 1979). Acresce que crianças manifestam placas menores e mais finas, o que pode dificultar o diagnóstico por se diferir das características clínicas de adultos (TOLLEFSON et al., 2014).

1.1 Componente familiar e genética

Dentre aqueles que manifestam a psoríase na fase infantil, é possível evidenciar alta frequência de parentes de primeiro grau ou de segundo grau que também expressam a doença, o que, em diversos casos, pode auxiliar no diagnóstico da criança (MAHÉ et al., 2016; RAYCHAUDHURI et al., 2000). Dados indicam que, se um dos pais for afetado, há 25% de risco de seu filho apresentar o distúrbio e, caso os dois pais possuam psoríase, tais chances são de 60-70% (ROGERS et al., 2002).

Alterações genéticas que aumentam o risco desses sinais imunológicos e cutâneos, ainda na infância, já foram identificadas na região cromossômica PSORS1 até PSORS10, mais especificamente, no alelo HLA-Cw6. Outros *locus* também já foram associados a essa tendência, como o CARD14 e o gene do receptor antagonista da interleucina-36 deficientes (CORTES et al., 2015).

1.2 Comorbidades

Algumas comorbidades já associadas à psoríase são a artrite psoriática, com prevalência estimada de 0,7%, a síndrome metabólica, a hipertensão, a obesidade, a resistência à insulina e a doença inflamatória intestinal (OGDIE et al., 2015; AUGUSTIN et al., 2010).

1.3 Impacto psicológico

As crianças e os adolescentes, como resultado da estigmatização, sofrem efeitos psicológicos - ansiedade, depressão, por exemplo - de forma mais frequente do que aqueles que desenvolvem o distúrbio na fase adulta (ROS et al., 2014). Outro fator que pode prejudicar a qualidade de vida e, conseqüentemente, o bem-estar psicológico de tais indivíduos é a sintomatologia, que, em certas situações, dificulta ou impede a realização de atividades intelectuais ou sociais: prurido, fadiga, a saber (DEJAGER et al., 2010). Como ilustração, a manifestação de lesões nas palmas das mãos pode ser empecilho para segurar um lápis, prejudicando o aprendizado da criança. Portanto, as conseqüências psíquicas, em longo prazo, podem afetar intensamente o curso da vida dessa população (MAHÉ et al., 2016).

1.4 Aspecto imunológico

A psoríase é uma doença autoimune, na qual o sistema imunológico passa a produzir anticorpos contra componentes das próprias células (HERTZ et al., 2014).

Pesquisas feitas descobriram que as células apresentadoras de antígenos detectam um antígeno de psoríase que ainda não foi identificado. A partir desse reconhecimento, essas células são ativadas e direcionadas através dos vasos linfáticos aferentes para os linfonodos regionais de drenagem. Durante essa migração, ocorre o processamento antigênico e a ativação e maturação dessas células, nesse processo o antígeno é assimilado de modo que o MHC da célula apresentadora de antígeno exiba fragmentos deste em sua superfície e expresse um maior número de moléculas que irão intervir na ativação subsequente do linfócito T, como CD40, B7 e moléculas de adesão intercelular 1 - ICAM-1 - (GAMO et al., 2006).

Quando no órgão linfóide secundário, um linfócito T naive - não ativado - interage com as apresentadoras de antígenos, que apresenta o antígeno - ligado ao MHC - ao receptor da célula T - TCR -. Para que essa união seja possível, é necessária a união do antígeno de função linfocitária 1 (LFA-1) presente no linfócito com o ICAM-1 da célula apresentadora de antígeno. O primeiro sinal é então constituído pelo reconhecimento do antígeno pelo TCR do linfócito T e pela união LFA-1/ICAM-1. Quando o antígeno se liga ao MHC-I, é apresentado aos linfócitos T CD8+; quando se liga ao MHC-II é apresentado às células

CD4+. O segundo sinal envolve pares de moléculas da superfície celular localizadas na célula apresentadora de antígeno e no linfócito T, como LFA-3/CD2, CD40/CD40L e B7/CD287. Após a ativação das células T, ocorre a diferenciação e expansão clonal dos linfócitos T efetores de memória CD45RO+. Inicialmente, a estimulação é favorecida pela interleucina 12 (IL-12) secretada pela célula apresentadora de antígeno e depois pelas próprias citocinas tipo 1 sintetizadas pelo linfócito (GAMO R, et al., 2006).

Os linfócitos efetores na psoríase são do tipo 1, e os linfócitos T auxiliares do tipo 1 (CD4+) e os linfócitos T citotóxicos do tipo 1 (CD8+) são produzidos. Os linfócitos do tipo 1 liberam IL-2, interferon γ (IFN- γ) e fator de necrose tumoral α (TNF- α). A diferenciação para linfócito T tipo 1 é favorecida por citocinas como a IL-2 produzida pelos linfócitos e IL-12 e IL-23, produzidas pelas células apresentadoras de antígeno (GAMO et al., 2006).

Em seguida, esses linfócitos T entram na circulação e atravessam o endotélio para migrar para a pele. Ao chegarem no destino, a inflamação induz a síntese, no endotélio, de proteínas de superfície, como as selectinas P e E, ICAM-1 e moléculas de adesão vascular 1 (VCAM-1) que favorecem a passagem do linfócito da circulação periférica para o sistema circulatório da epiderme. As selectinas P e E do endotélio das vênulas cutâneas pós-capilares interagem com o antígeno associado ao linfócito cutâneo e são responsáveis pela lentidão e rolamento lento do linfócito T. A união das integrinas dos linfócitos T, LFA-1 - antígeno associado à função linfocitária - e VLA-4 - antígeno-4 muito tardio - com o ICAM-1 e VCAM-1, presentes no endotélio, produzem a parada e achatamento dos linfócitos que então passam pelo vaso sanguíneo (GAMO R, et al., 2006).

Uma vez na pele, a maioria dos linfócitos T CD4+ vão para a derme, enquanto os linfócitos CD8+ vão para a epiderme. Nesse momento, linfócitos T de memória entram em contato com a célula apresentadora de antígeno e seu antígeno, o que gera a reativação dos linfócitos e secreção de citocinas como TNF-alfa, IFN-FA e IL-2. As citocinas, juntamente com as interações linfocitárias intraepiteliais, estimulam a proliferação de queratinócitos e a angiogênese. Do mesmo modo, as citocinas impulsionam os linfócitos T citotóxicos, que danificam os queratinócitos, que por sua vez estimulam a cascata inflamatória (GAMO et al., 2006).

1.5 Diagnóstico e tratamentos

Diagnóstico geralmente é clínico, porém é possível que a avaliação histopatológica, mediante biópsia, seja necessária (FORTINA et al., 2017). Para que o paciente pediátrico possa ser submetido a tratamento sistêmico de psoríase, ele deve apresentar, pelo menos, um dos seguintes critérios: alcançar, no mínimo, 10 pontos no teste Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ou no teste Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), responder de forma inadequada à terapia tópica, apresentar lesões em áreas sensíveis do corpo, possuir alguma comorbidade ou manifestar algum sintoma incapacitante da psoríase (FINLAY et al., 2005).

As formas de tratamento pediátrico ainda são pouco estudadas e, geralmente, são adaptadas a partir das terapêuticas de adultos. Dentre as mais comuns, destaca-se o uso de adalimumabe, fototerapia NB-UVB, metotrexato, ciclosporina, retinóides, etanercept e ustekinumab. A escolha da terapia deve ser avaliada de maneira individual pelo médico (FORTINA et al., 2017).

2 METODOLOGIA

Uma revisão integrativa é um método que busca sintetizar os resultados alcançados de pesquisas acerca de um determinado tópico ou questão de maneira sistemática e ordenada, com o fito de promover a compreensão desse tópico ou questão (ROMAN et al., 1998).

Para a construção deste estudo foi realizada uma revisão integrativa, elaborada e embasada por 6 fases: delimitação do problema, pesquisa bibliográfica, coleta de dados, análise dos estudos selecionados, apresentação dos resultados e discussão. A pesquisa foi guiada pela seguinte pergunta norteadora: Quais são as publicações recentes relacionadas aos tratamentos mais eficazes para tratar psoríase pediátrica?

A revisão foi desenvolvida a partir de uma coleta de dados nas bases de dados Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Medline via PubMed. Na pesquisa foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) controlados e seus correspondentes na língua inglesa que compõem o Medical Subject Headings (MeSH): "Psoríase" (Psoriasis); "Treatment" (Tratamento); "Pediatric" (Pediátrico).

Estabeleceram-se como critérios de inclusão artigos nos idiomas inglês e português disponibilizados nas bases no período entre 2012 e 2022. Os critérios de exclusão foram

estudos que não abordassem o assunto de interesse, não disponíveis on-line, assim como as demais revisões da literatura e os trabalhos que estavam repetidos nas duas bases de dados pesquisadas.

Utilizando-se a estratégia de busca, após aplicados os critérios de inclusão e exclusão descritos anteriormente, foram selecionados 25 estudos que compuseram a amostra deste artigo. Os dados obtidos foram organizados em categorias temáticas por semelhança de conteúdo e a elaboração da tabela, contida na seção de resultados, foi construída a partir de 8 artigos, dentre aqueles já selecionados.

3 RESULTADOS

A tabela 1 apresenta os estudos selecionados, descrevendo a sua distribuição de acordo com a autoria, título, objetivo e resultados principais. Foram selecionados oito estudos com abordagem quantitativa, sendo um estudo retrospectivo, três ensaios clínicos abertos e quatro ensaios clínicos randomizados duplo-cegos. Dentre os ensaios clínicos, dois estão na fase 2 e cinco estão na fase 3. Todos os estudos foram redigidos na língua inglesa.

Tabela 1 - Estudos selecionados na revisão integrativa.

Autor/ano do artigo	Título	Objetivo	Resultados Principais
(BODEMER et al., 2021)	Secukinumab demonstrates high efficacy and a favorable safety profile in pediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial.	Demonstrar a eficácia de secuquinumabe (baixa e alta dose) em relação ao placebo até a semana 12 do tratamento de psoríase em placas crônica, medido pela proporção de pacientes atingindo PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index) e resposta IGA mod 2011 o ou 1.	Na semana 12 do tratamento, os pacientes que fizeram uso de secuquinumabe (baixa e alta dose) obtiveram resultado muito superior ao placebo ($p < 0.0001$) atingindo resposta PASI 75 (baixa dose, 80%; alta dose 77,5%; contra placebo, 14.6%) e resposta IGA mod 2011 o ou 1 (70%, 60% contra 4.9%) com perfil de segurança favorável.

(DI LERNIA et al., 2018)	Effectiveness of etanercept in children with plaque psoriasis in real practice: a one-year multicentre retrospective study.	Investigar a efetividade e tolerabilidade de etanercepte em um coorte de pacientes infantis e adolescentes (1-16 anos) com diagnóstico de psoríase em placas crônicas.	Na semana 12 do tratamento, 56.5% dos pacientes que fizeram uso de etanercepte (0.8 mg/kg/semana até um máximo de 50mg/kg/semana) atingiram PASI 75, e 86.9% atingiram PASI 50, além de ter sido bem tolerado.
(PALLER et al., 2020)	Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in pediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS)	Avaliar a eficácia e segurança do ixekizumab (IXE), um anticorpo monoclonal de alta afinidade que atinge a interleucina-17A, para o tratamento de psoríase pediátrica moderada a severa.	Na semana 12 do tratamento 89% dos pacientes que fizeram uso de IXE atingiram PASI 75, enquanto apenas 25% do grupo placebo atingiu (P<0.001) e sPGA (0,1) (IXE, 81% contra placebo,11%), também demonstrando perfil de segurança consistente.
(PAPP et al., 2017)	Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, phase 3 trial	Avaliar a eficácia e segurança do uso de adalimumab em crianças e adolescentes com psoríase em placas severas.	Na semana 16 do tratamento 58% dos pacientes atingiram PASI 75 utilizando 0.8mg/kg/semana, 44% atingiram usando 0.4mg/kg/semana em comparação a 32% que utilizaram apenas metotrexato. Demonstrou eficácia e boa tolerância ao tratamento.
(LANGLEY et al., 2018)	Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Efficacy of Etanercept in Pediatric Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis	Caracterizar a farmacocinética, imunogenicidade e eficácia do etanercepte em pacientes pediátricos com psoríase em placa de moderada a severa.	As concentrações séricas de etanercepte foram semelhantes em pacientes pediátricos com psoríase recebendo etanercepte 0,8 mg/kg uma vez por semana e em pacientes pediátricos com AIJ recebendo etanercepte 0,4 mg/kg duas vezes por semana. Não houve tendência aparente para concentração sérica de etanercepte mais alta ou

			<p>mais baixa com base no peso corporal inicial ou IMC ao longo da faixa de peso corporal ou IMC neste estudo. As respostas PASI 75 em pacientes com anticorpos de ligação (57% na semana 12) foram semelhantes àquelas em pacientes que testaram negativo para anticorpos antietanercept (60% na semana 12).</p>
(LANGLEY et al., 2014)	<p>Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials</p>	<p>Avaliar a superioridade do secuquinumabe sobre o placebo na semana 12 com respeito ao número de pacientes que atingiram PASI 75 e escore de 0 ou 1 de IGA mod</p>	<p>O secuquinumabe foi associado a uma rápida redução nos sintomas da psoríase, suscitou taxas PASI 75 significativamente maiores (300mg secuquinumabe, 81.6%; 150mg secuquinumabe, 71.6% e apenas 4.5% no placebo) e taxas mais altas de 0 ou 1 respostas na avaliação global do investigador modificado (IGA) do que o placebo na semana 12, e com o tratamento continuado foi associado a altas taxas de resposta sustentadas em uma maioria dos pacientes até a semana 52</p>
(SEYGER et al., 2020)	<p>Safety and efficacy of fixed-dose combination calcipotriol (50 µg/g) and betamethasone dipropionate (0.5 mg/g) cutaneous foam in adolescent</p>	<p>Avaliar a segurança do tratamento de 4 semanas com espuma Cal/BD em pacientes adolescentes com psoríase e resultados de segurança adicionais em pacientes com doença</p>	<p>O sucesso do tratamento pré-especificado no corpo e couro cabeludo foi alcançado por 71,8% e 75,7% da população geral, respectivamente. O PASI médio diminuiu 82,0% em relação ao valor basal na Semana 4. A exposição</p>

	patients (aged 12 to <17 years) with plaque psoriasis: results of a phase II, open-label trial	mais grave (coorte do eixo HPA)	sistêmica a Cal/BD foi mínima.
(PALLER et al., 2020)	Pharmacokinetics and safety of apremilast in pediatric patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from a phase 2 open-label study	Avaliar a farmacocinética e a segurança do apremilast, um inibidor de fosfodiesterase oral, em pacientes pediátricos com psoríase	A modelagem farmacocinética e as análises não compartimentais mostraram que o peso dosagem com apremilast 20 mg duas vezes ao dia em crianças ou apremilast 20 ou 30 mg duas vezes ao dia em adolescentes proporciona uma exposição que é comparável ao alcançado com apremilast 30 mg duas vezes ao dia em adultos. O perfil de segurança foi geralmente semelhante ao dos adultos. Melhorias dos parâmetros basais da PASI foi de 68% para adolescentes (geral) e 79% para crianças

Fonte: Elaborada pelos autores, 2022.

4 DISCUSSÃO

Após a análise dos resultados, foram evidenciados alguns aspectos relacionados aos fármacos utilizados no tratamento da psoríase pediátrica, sendo eles: os mecanismos de ação, efetividade e segurança do tratamento.

4.1 Mecanismo de ação dos medicamentos

4.1.1 Secuquinumabe

Secuquinumabe (Novartis Pharmaceuticals) é um anticorpo monoclonal recombinante, de alta afinidade, totalmente humano de imunoglobulina G1κ que se liga e

neutraliza seletivamente a interleucina-17A, uma citocina, produzida pelas células Th17, mestre na patogênese da psoríase (LANGLEY et al., 2014).

4.1.2 Etanercepte

O etanercepte é uma proteína de fusão dimérica que compreende a porção extracelular de ligação ao ligante do receptor do fator de necrose tumoral humano (TNF) (TNFR) ligado à porção Fc da imunoglobulina humana G1. O etanercepte se liga ao TNFR com alta afinidade e inibe competitivamente a ligação de TNF para TNFR de superfície celular. O TNF é uma das citocinas que estimulam a proliferação de queratinócitos, a angiogênese e a cascata inflamatória da psoríase (LANGLEY et al., 2018).

4.1.3 Adalimumab

O adalimumab é um anticorpo anti-TNF monoclonal totalmente humano, que permite uma supressão da inflamação mediada por TNF, uma vez que bloqueia a interação do TNF com p55 em células epiteliais e p75 em células endoteliais, neutrófilos e células T e receptores TNF da superfície de células B, com grande afinidade (ZANGRILLI et al., 2020).

2917

4.1.4 Ixekizumab

O ixekizumab (IXE) é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado que se liga seletivamente à citocina IL-17A (GOENAGA-VÁZQUEZ et al., 2021).

4.1.5 Calcipotriol e dipropionato de betametasona

O calcipotriol é um análogo da Vitamina D₃ que inibe a proliferação dos queratinócitos, induz a sua diferenciação e garante um efeito sinérgico aos corticosteróides. Esse tipo de tratamento tópico é vendido comercialmente como formulação única ou como uma combinação de dipropionato de betametasona em creme, o que ajuda a aliviar os efeitos (KIM et al., 2021).

4.1.6 Apremilast

O Apremilast inibe a fosfodiesterase 4, o que resulta em níveis aumentados de cAMP intracelular e regulação de vários mediadores inflamatórios, incluindo TNF alfa e IL-23 (GOENAGA-VÁZQUEZ et al., 2021).

4.2 Avaliação da eficácia dos fármacos com base no índice PASI

O índice PASI se baseia na análise de quatro regiões do corpo (cabeça, tronco, membros superiores e inferiores) em relação aos quesitos: eritema, endurecimento (espessura), descamação das placas e área de superfície corporal afetada. Escores de 0 a 4 são atribuídos a cada um dos quesitos, com base em sua intensidade (0-ausente, 1 leve, 2-moderado, 3-intenso, 4-grave). A área de superfície corporal afetada é expressa em porcentagem (1 a 100%), com pontuações correspondentes que variam de 1 a 6 (FARIA et al., 2010).

1. menos de 10% da área corporal afetada
2. 10 a 29%
3. 30 a 49%
4. 50 a 69%
5. 70-89%
6. 90-100%

O PASI é a ferramenta mais utilizada em ensaios clínicos, porém não há um consenso global para o uso destes instrumentos. O resultado do PASI pode variar de 0 a 72, embora a maioria dos pacientes encontrem-se entre 0-15 e uma quantidade mínima de indivíduos sejam classificados acima dessa faixa de valores. Em geral, uma pontuação PASI de 5 a 10 indica que a doença está em fase moderada e uma pontuação acima de 10 é considerada grave. A referência atual para a maioria dos ensaios clínicos sobre psoríase e o critério para eficácia de novos tratamentos aprovados pelo FDA (U.S. Food and Drug Administration) é a redução de 75% na pontuação PASI (PASI 75)³⁴. O índice PASI apresentou validade de conteúdo para avaliação da gravidade em pacientes portadores de Psoríase em placas (itens do escore representativos da doença), consistência interna adequada (itens do escore não redundantes) e variação intra-observador moderada. Apesar de certas limitações, PASI é o índice mais recomendado para avaliação científica da gravidade da Psoríase em placas (ARNONI et al., 2018).

4.2.1 Secuquinumabe

Nos dois estudos analisados, ambos com duração de 12 semanas, o fármaco teve uma resposta muito superior em relação ao placebo. O primeiro estudo (BODEMER et al., 2021)

foi direcionado ao tratamento pediátrico, incluindo pacientes de 6 a 18 anos, e o segundo estudo (LANGLEY et al., 2014) não apresentou restrições de idade. No primeiro, 80% dos pacientes atingiram resposta PASI 75 com baixa dose, e 77,5% com alta dose. No segundo, 81,6% dos pacientes que receberam secuquinumabe na dosagem de 300mg/semana atingiram PASI 75, e 71,6% dos que receberam o fármaco 150mg/semana atingiram tal índice. O medicamento gerou uma resposta rápida e significativa aos sintomas nos dois estudos. Vale ressaltar que, no primeiro estudo, direcionado ao tratamento pediátrico, o tratamento foi mais eficaz com baixa dose em relação à dose mais alta.

4.2.2 Etanercepte

Ambos os estudos analisados foram realizados durante 12 semanas e são específicos para o tratamento pediátrico, sendo que no primeiro (DI LERNIA et al., 2018) foram observados pacientes entre 1 e 16 anos, e no segundo (LANGLEY et al., 2018), pacientes entre 4 e 17 anos. No primeiro estudo, 56,5% dos pacientes que receberam o fármaco atingiram índice PASI 75, e no segundo estudo, 57% dos pacientes que receberam o fármaco atingiram tal índice. Além disso, a redução avaliada pelo investigador nos sinais e sintomas em cada estudo foi acompanhada por uma redução na coceira, dor e descamação relatadas pelo paciente no Diário de Sintomas de Psoríase e uma melhora na qualidade de vida relacionada à saúde no DLQI.

4.2.3 Adalimumab

O estudo em que foi utilizado o fármaco Adalimumab teve duração de 16 semanas, quatro semanas a mais que os testes de Secuquinumabe e Etanercepte. No final desse período, 58% dos pacientes atingiram o PASI 75 utilizando a dosagem de 0,8 mg/kg/semana e 44% o atingiram usando 0,4 mg/kg/semana. Tais dados indicam uma melhora considerável dos sintomas, porém menos expressiva e mais lenta do que os demais fármacos analisados. O estudo foi específico para o tratamento pediátrico, sendo que foram analisados pacientes entre 4 e 18 anos.

4.2.4 Ixekizumab

O estudo da eficácia do fármaco Ixekizumab teve duração de 12 semanas e incluiu pacientes de idades entre 6 e 18 anos. O tratamento demonstrou eficácia e perfil de segurança

consistentes, já que, na semana 12 do tratamento, 89% dos pacientes atingiram índice PASI 75. Tais dados indicam uma melhora expressiva dos sintomas para o período de tratamento.

4.2.5. Calcipotriol e dipropionato de betametasona

Após 4 semanas de tratamento, houve uma redução média de 82% no índice PASI, com exposição sistêmica mínima a Cal/BD. Tais dados indicam uma melhora significativa dos sintomas e mais rápida do que os demais fármacos analisados, cujos estudos tiveram duração entre 12 e 46 semanas. Os pacientes que participaram do estudo tinham idades entre 12 e 17 anos.

4.2.6 Apremilast

Nesse estudo, os pacientes foram observados por 48 semanas, sendo que receberam o medicamento apenas nas 2 primeiras semanas. A dosagem de apremilast 20 mg duas vezes ao dia em crianças, ou de apremilast 30 mg duas vezes ao dia em adolescentes proporcionou efeito comparável ao alcançado com apremilast 30 mg duas vezes ao dia em adultos. A eficácia do tratamento foi, no geral, relativamente significativa e semelhante à observada nos adultos, com melhorias dos parâmetros basais do índice PASI, em média, de 68% para adolescentes e 79% para crianças. Foram observados pacientes de 6 a 17 anos, sendo que os de 6 a 11 anos foram incluídos no grupo de crianças, e os de 11 a 17 anos no grupo de adolescentes.

4.3 Efeitos adversos

4.3.1 Secuquinumabe

O perfil de segurança do Secuquinumabe, referente ao primeiro estudo (BODEMER et al., 2021), foi avaliado em 114 pacientes. Durante o estudo, foi relatada a ocorrência de efeitos adversos em 80,7% dos participantes. A maior incidência de EAs neste grupo foi impulsionada principalmente por nasofaringites, faringites, rinites e infecções do trato respiratório superior não graves. O nível relatado de infecções por cândida foi baixo (1,8%). Durante o período de indução de 12 semanas, 7 pacientes apresentaram reações no local da injeção. Por fim, todos os EAs foram de intensidade leve, tiveram duração entre 1 e 12 dias e não necessitaram de tratamento. No segundo estudo (LANGLEY et al., 2014), a proporção

de pacientes que tiveram pelo menos um evento adverso foi maior nos grupos secuquinumabe (55,1% no grupo que recebeu 300 mg e 60,4% no grupo 150 mg), do que no grupo placebo (47,0%). Houve também proporções maiores de pacientes com infecções e infestações nos grupos secuquinumabe (29,4% no grupo 300 mg e 26,9% no grupo 150 mg) do que no grupo placebo (16,2%) durante o período de indução. Os eventos adversos mais comuns no período de indução e todo o período de tratamento neste estudo foram nasofaringite, cefaléia e infecção do trato respiratório superior. A incidência de eventos adversos em outras classes de sistemas de órgãos foi semelhante entre os grupos de estudo.

4.3.2 Etanercepte

No primeiro estudo (DI LERNIA et al., 2018), dois pacientes apresentaram reações no local da injeção (8,69%). Em ambos os casos as reações foram leves, toleráveis e não necessitaram de interrupção da terapia. Dor leve no local da injeção foi relatada por 8 pacientes (34,7%). Nenhum paciente desenvolveu anomalias laboratoriais durante o tratamento. Não ocorreram infecções oportunistas ou neoplasias. No segundo estudo (LANGLEY et al., 2018), as taxas de eventos adversos ajustadas à exposição pareciam comparáveis entre pacientes positivos para anticorpos (371,7 eventos por 100 pacientes-ano) e pacientes com anticorpos negativos (431,1 eventos por 100 pacientes-ano). Nenhum evento adverso grave foi associado temporalmente com um resultado de anticorpo positivo, e nenhum efeito adverso específico (por exemplo, hipersensibilidade) foi determinado como causado pela presença de anticorpos de ligação.

4.3.3 Adalimumab

Os eventos adversos mais frequentes foram infecções (17 [45%] dos 38 no grupo de adalimumabe 0,8 mg/kg durante o tratamento inicial; 22 [56%] de 39 no grupo de adalimumabe 0,4 mg/kg; 21 [57%] de 37 no grupo metotrexato). Reações no local da injeção ocorreram em quatro (11%) de 38 pacientes no grupo de adalimumabe 0,8 mg/kg, três (8%) de 39 no grupo grupo adalimumabe 0,4 mg/kg, e três (8%) de 37 no grupo metotrexato (administrado injeção de placebo). No período inicial de tratamento, nenhum paciente descontinuou o tratamento por causa de um evento adverso e não houve mortes.

4.3.4 Ixekizumab

Durante o período de tratamento duplo-cego, eventos adversos emergentes do tratamento (TEAE) foram relatados em 64 (56%) e 25 (45%) pacientes que receberam IXE Q₄W e placebo, respectivamente, e nenhum TEAE foi grave. Dentre os efeitos adversos de interesse, 41% foram classificados como suave, os mais frequentes foram infecções (32%) e reações no local de injeção (12%).

4.2.5 Calcipotriol e dipropionato de betametasona

Durante o estudo, trinta e dois eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) foram relatados por 22 pacientes (20,8%), e todos, exceto dois TEAEs, foram de gravidade leve (dois moderados: eritema e miopia). Os TEAEs mais frequentes foram infecção do trato respiratório superior [8 (7,5%) pacientes], nasofaringite [4 (3,8%) pacientes] e acne [2 (1,9%) pacientes]; todos os outros TEAEs não foram relatados por mais de um paciente. Nenhuma morte, TEAEs graves foram relatados, e nenhum TEAE levou à retirada do estudo.

4.2.6 Apremilast

A maioria dos pacientes (95,2%) apresentou pelo menos 1 TEAE, e a maioria dos TEAEs foram leves a moderados. Os efeitos adversos (EAs) mais frequentemente relatados, em geral, foram náuseas (52,4%), cefaleia (45,2%), dor abdominal (42,9%), nasofaringite (38,1%), diarreia (35,7%) e vômitos (31,0%). No geral, esses EAs não duraram por mais de 3 dias.

CONCLUSÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica que pode ser extremamente debilitante e pode afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Diante dessa linha de raciocínio, é importante destacar que a maioria dos medicamentos analisados demonstraram eficácia significativa e melhora rápida dos sintomas da doença, considerando que grande parte dos pacientes alcançaram o índice PASI 75 até final dos estudos e apresentaram eventos adversos de incidência e risco relativamente baixos. Dentre os medicamentos utilizados nos estudos analisados, todos são aprovados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), e apenas o Ixekizumab e o Apremilast não são fornecidos pelo SUS (Sistema

Único de Saúde). Além disso, grande parte dos fármacos são aprovados e recomendados pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, tais quais o Etanercepte, Adalimumabe, Secuquinumabe e Ixekizumab (PALMA S, et al, 2020).

Contudo, a maioria desses medicamentos são regulamentados e destinados para o tratamento de psoríase em adultos, e acabam sendo utilizados off-label para tratar psoríase infantil, o que pode ser um risco, pois não se sabe ao certo o mecanismo de ação e os efeitos que eles podem ter em crianças. Por conta disso, conclui-se que mais estudos e ensaios clínicos pediátricos devem ser realizados para ampliar o espectro terapêutico para essa população, a fim de determinar as dosagens ideais, os perfis de efeitos adversos, a segurança e a efetividade a longo prazo.

REFERÊNCIAS

ARNONI, M.; BAER, R.; BERNARDO, W.M. Psoríase em placa moderada a grave: critérios diagnósticos e prognósticos. [s.l.]: Diretriz da Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2018.

AUGUSTIN, M.; GLAESKE, G.; RADTKE, M.A.; et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *British Journal of Dermatology*, v. 162, n. 3, p. 633-636, 2010.

AUGUSTIN, M.; RADTKE, M. A.; GLAESKE, G.; et al. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology*, v. 231, n. 1, p. 35-40, 2015.

BEYLOT, C. et al. Particular clinical features of psoriasis in infants and children. *Acta Dermato-Venereologica. Supplementum*, v. 87, p. 95-97, 1979.

BODEMER, C.; KASZUBA, A.; KINGO, K.; et al. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 35, n. 4, p. 938-947, 2021.

CORTES, B. ; BOEHNCKE, W. H. *Dermatology: re-defining psoriasis*. *Revue Medicale Suisse*, v. 11, n. 456-457, p. 49-52, 2015.

DE JAGER, M.E.A.; VAN DE KERKHOF, P.C.M.; DE JONG, E.M.G.J.; et al. A cross-sectional study using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) in childhood psoriasis: negative effect on quality of life and moderate correlation of CDLQI with severity scores. *British Journal of Dermatology*, v. 163, n. 5, p. 1099-1101, 2010.

DI LERNIA, V.; GUARNERI, C.; STINGENI, L.; et al. Effectiveness of etanercept in children with plaque psoriasis in real practice: a one-year multicenter retrospective study. *The Journal of Dermatological Treatment*, v. 29, n. 3, p. 217-219, 2018.

FARIA, J. R. C.; AARÃO, A.; LUIZ, M.; et al. L Inter-rater concordance study of the PASI (Psoriasis Area and Severity Index) Importância da variação do PASI realizado por diversos observadores. *An Bras Dermatol*, v. 85, n. 5, p. 625–633, 2010.

FINLAY, A.Y. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *British Journal of Dermatology*, v. 152, n. 5, p. 861–867, 2005.

FORTINA, A. B. et al. Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group. *European Journal of Pediatrics*, v. 176, n. 10, p. 1339–1354, 23 ago. 2017.

GAMO, R. ; LÓPEZ-ESTEBARANZ, J. L. Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermo-Sifilográficas*, v. 97, n. 1, p. 1–17, 2006.

GOENAGA-VÁZQUEZ, Y.; LAUCK, K. C. ; HEBERT, A. A. Therapeutic challenges in managing pediatric psoriasis. *International Journal of Women’s Dermatology*, v. 7, n. 3, p. 314–318, 2021.

HERTZ A. Psoríase na infância. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 13, n. 1, p. 40–49, 2014.

JANNIGER, C. K. et al. Infantile psoriasis. *Cutis*, v. 76, n. 3, p. 173–177, 1 set. 2005.

JANSSEN INC. Clinical Review Report: Guselkumab (Tremfya) for the treatment of adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018.

2924

KIM, H. O.; KANG, S. Y.; KIM, J. C.; et al. Pediatric Psoriasis: From New Insights into Pathogenesis to Updates on Treatment. *Biomedicines*, v. 9, n. 8, p. 940, 2021.

LANGLEY, R. G.; ELEWSKI, B. E.; LEBWOHL, M.; et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 4, p. 326–338, 2014.

LANGLEY, R. G.; KASICHAYANULA, S.; TRIVEDI, M.; et al. Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Efficacy of Etanercept in Pediatric Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, v. 58, n. 3, p. 340–346, 2017.

MAHÉ, E. Childhood psoriasis. *European Journal of Dermatology*, v. 26, n. 6, p. 537–548, nov. 2016.

MENTER, A. et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 82, n. 1, p. 161–201, jan. 2020.

MICHALEK, I. M.; LORING, B.; JOHN, S. M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 31, n. 2, p. 205–212, 30 ago. 2016.

OGDIE, A. ; WEISS, P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, v. 41, n. 4, p. 545-568, 2015.

PALLER, A. S.; HONG, Y.; BECKER, E. M.; et al. Pharmacokinetics and safety of apremilast in pediatric patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from a phase 2 open-label study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 82, n. 2, p. 389-397, 2020.

PALLER, A.S.; SEYGER, M.M.B.; MAGARIÑOS, G.A.; et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). *The British Journal of Dermatology*, v. 183, n. 2, p. 231-241, 2020.

PALMA, S.; ROMITI, R.; CARVALHO, A.V. E. Consenso Brasileiro de Psoríase 2020: algoritmo de tratamento da sociedade brasileira de dermatologia. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020.

PAPP, K.; THAÇI, D.; MARCOUX, D.; et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, v. 390, n. 10089, p. 40-49, 2017.

RAYCHAUDHURI, S. P.; GROSS, J. A Comparative Study of Pediatric Onset Psoriasis with Adult Onset Psoriasis. *Pediatric Dermatology*, v. 17, n. 3, p. 174-178, maio 2000.

ROGERS, M. Childhood psoriasis. *Current Opinion in Pediatrics*, v. 14, n. 4, p. 404-409, ago. 2002.

ROMAN, A. R. ; FRIEDLANDER, M. R. Revisão integrativa de pesquisa aplicada à enfermagem. *Cogitare Enfermagem*, v. 3, n. 2, p. 109-112, 1998.

ROMITI, R. et al. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *International Journal of Dermatology*, v. 56, n. 8, p. 167-168, 27 mar. 2017.

ROS, S.; PUIG, L. ; CARRASCOSA, J. M. Discapacidad acumulada en el transcurso vital: la cicatriz de la psoriasis en la vida del paciente. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, v. 105, n. 2, p. 128-134, 2014.

SEYGER, M.; ABRAMOVITS, W.; LILJEDAHL, M.; et al. Safety and efficacy of fixed-dose combination calcipotriol (50 µg/g) and betamethasone dipropionate (0.5 mg/g) cutaneous foam in adolescent patients (aged 12 to <17 years) with plaque psoriasis: results of a phase II , open-label trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 34, n. 9, 2020.

TOLLEFSON, M. M. Diagnosis and Management of Psoriasis in Children. *Pediatric Clinics of North America*, v. 61, n. 2, p. 261-277, abr. 2014.

ZANGRILLI, A.; BAVETTA, M. ; BIANCHI, L. Adalimumab in children and adolescents with severe plaque psoriasis: a safety evaluation. *Expert Opinion on Drug Safety*, v. 19, n. 4, p. 433-438, 2020