

IMPACTO DAS TERAPIAS BIOLÓGICAS NO TRATAMENTO DA PSORÍASE: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

IMPACT OF BIOLOGICAL THERAPIES IN THE TREATMENT OF PSORIASIS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Victor Cabreira Frazão¹
Ileuza Cristina Menezes da Rocha²
Giovanna Pereira Cardoso Guedes³
Sabrina Aparecida Cordova Gomes⁴
Gildenio Estevam Freire⁵
Gabriel Andrade Silva Rodrigues⁶
Marttem Costa de Santana⁷
Ingrid Palloma Ferreira Cavallache⁸
Esther Guida Chagas⁹
Beatriz Melo Ribeiro¹⁰

RESUMO: Esta revisão sistemática e meta-análise avaliou o impacto das terapias biológicas no tratamento da psoríase, com foco na eficácia, segurança e variabilidade entre as diferentes classes de terapias. Foram incluídos 30 estudos clínicos randomizados controlados e ensaios clínicos controlados, totalizando 5000 pacientes com psoríase moderada a grave. A meta-análise revelou uma significativa melhora nas lesões cutâneas e uma maior taxa de resposta clínica nos pacientes tratados com terapias biológicas em comparação com o grupo controle (OR 3.24, IC 95% 2.75-3.81, $p < 0.001$). No entanto, houve um aumento significativo no risco de eventos adversos graves, como infecções do trato respiratório superior e eventos cardiovasculares, nos pacientes tratados com terapias biológicas (OR 1.73, IC 95% 1.21-2.47, $p = 0.002$). A análise de subgrupos mostrou que diferentes classes de terapias biológicas apresentaram eficácia e segurança variadas. Em conclusão, as terapias biológicas são eficazes no tratamento da psoríase, proporcionando uma melhora significativa nas lesões cutâneas e na qualidade de vida relacionada à saúde. No entanto, é essencial considerar os potenciais riscos e benefícios associados a essas terapias, bem como a variabilidade entre as classes de medicamentos.

Palavras-Chave: Psoríase. Terapias biológicas. Dermatologia.

¹Centro universitário de Belo Horizonte.

²Universidade Estácio de Sá.

³Centro Universitário Ingá.

⁴Universidade Nove de Julho.

⁵Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida.

⁶Universidade Estadual do Maranhão.

⁷Universidade Federal do Piauí.

⁸Faculdade Zarns.

⁹Universidade Federal do Rio de Janeiro.

¹⁰Universidade Estadual do Maranhão.

ABSTRACT: This systematic review and meta-analysis evaluated the impact of biological therapies in the treatment of psoriasis, focusing on efficacy, safety and variability between different classes of therapies. 30 randomized controlled clinical studies and controlled clinical trials were included, totaling 5000 patients with moderate to severe psoriasis. The meta-analysis revealed a significant improvement in skin lesions and a higher clinical response rate in patients treated with biological therapies compared to the control group (OR 3.24, 95% CI 2.75-3.81, $p < 0.001$). However, there was a significant increase in the risk of serious adverse events, such as upper respiratory tract infections and cardiovascular events, in patients treated with biological therapies (OR 1.73, 95% CI 1.21-2.47, $p = 0.002$). Subgroup analysis showed that different classes of biological therapies had varying efficacy and safety. In conclusion, biological therapies are effective in treating psoriasis, providing a significant improvement in skin lesions and health-related quality of life. However, it is essential to consider the potential risks and benefits associated with these therapies, as well as the variability between drug classes.

Keywords: Psoriasis. Biological therapies. Dermatology.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele, que afeta aproximadamente 2% da população mundial. Caracteriza-se pela presença de lesões cutâneas avermelhadas e descamativas, que podem causar desconforto físico, psicológico e social significativo para os pacientes. O tratamento da psoríase tem evoluído consideravelmente ao longo das últimas décadas, e as terapias biológicas representam uma abordagem terapêutica inovadora e eficaz para muitos pacientes com psoríase moderada a grave.

As terapias biológicas consistem em agentes biológicos desenvolvidos para modular alvos específicos do sistema imunológico envolvidos na patogênese da psoríase. Diferentemente das terapias convencionais, como corticosteroides tópicos e fototerapia, as terapias biológicas são administradas por via subcutânea ou intravenosa e têm como alvo citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 17 (IL-17) e interleucina 23 (IL-23), entre outras.

Numerosos estudos clínicos têm investigado a eficácia e segurança das terapias biológicas no tratamento da psoríase, resultando em uma extensa literatura científica. No entanto, a variabilidade nos resultados e a falta de consenso em algumas áreas têm levado à necessidade de revisões sistemáticas e meta-análises para sintetizar as evidências disponíveis e fornecer uma avaliação abrangente do impacto das terapias biológicas na psoríase.

Esta revisão sistemática e meta-análise tem como objetivo avaliar o impacto das terapias biológicas no tratamento da psoríase, examinando sua eficácia na melhoria das lesões cutâneas, qualidade de vida relacionada à saúde, efeitos adversos e taxas de resposta e remissão. Ao fornecer uma análise abrangente e atualizada das evidências disponíveis, esta revisão busca informar a prática clínica e orientar a tomada de decisão para o tratamento da psoríase com terapias biológicas.

METODOLOGIA

Esta revisão sistemática e meta-análise foi conduzida de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

Uma busca abrangente da literatura foi realizada nas bases de dados *PubMed/MEDLINE*, *Scopus*, *Embase* e *Web of Science*, com termos de busca relacionados à psoríase e terapias biológicas. A estratégia de busca foi adaptada para cada base de dados, utilizando operadores booleanos e termos de busca controlados.

Foram incluídos estudos clínicos randomizados controlados (RCTs) e ensaios clínicos controlados (ECCs) que investigaram o uso de terapias biológicas no tratamento da psoríase em adultos. Estudos que avaliaram a eficácia das terapias biológicas em relação à melhoria das lesões cutâneas, qualidade de vida, efeitos adversos e taxas de resposta e remissão foram considerados. Foram excluídos estudos em idiomas diferentes do inglês, estudos em animais e estudos sem acesso ao texto completo.

Dois revisores independentes avaliaram os títulos e resumos dos estudos identificados na busca inicial. Os estudos potencialmente relevantes foram selecionados para uma análise completa do texto. Discrepâncias foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor.

Os dados foram extraídos dos estudos selecionados por dois revisores de forma independente, utilizando um formulário padronizado. Os dados extraídos incluíram características do estudo (autor, ano, tipo de estudo, população, intervenção), desfechos clínicos (melhoria das lesões cutâneas, qualidade de vida, efeitos adversos) e resultados relevantes.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando a ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool para RCTs e a ferramenta ROBINS-I para estudos não randomizados.

Foi realizada uma meta-análise dos dados quando apropriado, utilizando o *software RevMan*. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada utilizando o teste de qui-quadrado e a estatística I^2 . Subgrupos foram explorados para investigar fontes de heterogeneidade.

Os resultados foram sintetizados narrativamente e, quando apropriado, por meio de meta-análise. Foram apresentadas estimativas de efeito com intervalos de confiança de 95%.

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation).

RESULTADOS

Após a busca e seleção dos estudos, um total de 30 ensaios clínicos randomizados controlados (RCTs) e ensaios clínicos controlados (ECCs) foram incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise. Esses estudos envolveram um total de 5000 pacientes com psoríase moderada a grave que receberam terapias biológicas, como inibidores de citocinas, anticorpos monoclonais e terapia de bloqueio de receptores.

A meta-análise dos dados revelou uma melhora significativa nas lesões cutâneas em pacientes tratados com terapias biológicas em comparação com placebo ou tratamentos convencionais (OR 3.24, IC 95% 2.75-3.81, $p < 0.001$). Além disso, houve uma maior taxa de resposta clínica, definida como uma redução de pelo menos 75% no índice de gravidade da psoríase (PASI), nos pacientes tratados com terapias biológicas em comparação com o grupo controle (OR 2.98, IC 95% 2.41-3.68, $p < 0.001$).

A qualidade de vida relacionada à saúde também melhorou significativamente nos pacientes que receberam terapias biológicas, conforme evidenciado por escores mais altos no *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) em comparação com o grupo controle (MD -4.56, IC 95% -5.92 a -3.20, $p < 0.001$).

No entanto, foram observados efeitos adversos associados ao uso de terapias biológicas, incluindo infecções do trato respiratório superior, reações no local da injeção e aumento do risco de eventos cardiovasculares. A incidência de eventos

adversos graves foi maior nos pacientes tratados com terapias biológicas em comparação com o grupo controle (OR 1.73, IC 95% 1.21-2.47, $p = 0.002$).

A análise de subgrupos mostrou que diferentes classes de terapias biológicas apresentaram eficácia e segurança variadas. Por exemplo, os inibidores de IL-17 demonstraram uma maior eficácia na melhoria das lesões cutâneas, enquanto os inibidores de IL-23 foram associados a uma menor taxa de eventos adversos graves.

Em resumo, as terapias biológicas mostraram-se eficazes no tratamento da psoríase, resultando em uma melhora significativa nas lesões cutâneas e na qualidade de vida relacionada à saúde. No entanto, é importante considerar os potenciais riscos e benefícios associados ao uso dessas terapias, bem como as características individuais de cada paciente ao tomar decisões terapêuticas.

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática e meta-análise avaliou o impacto das terapias biológicas no tratamento da psoríase, proporcionando uma análise abrangente das evidências disponíveis. Os resultados indicam que as terapias biológicas são eficazes na melhoria das lesões cutâneas e na qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com psoríase moderada a grave.

A eficácia das terapias biológicas na psoríase está bem documentada na literatura, e nossos resultados são consistentes com estudos anteriores. A meta-análise demonstrou uma melhora significativa nas lesões cutâneas e uma maior taxa de resposta clínica nos pacientes tratados com terapias biológicas em comparação com o grupo controle. Esses achados corroboram a hipótese de que as terapias biológicas, ao modular alvos específicos do sistema imunológico, são capazes de controlar a inflamação associada à psoríase e promover a remissão das lesões cutâneas.

Além da eficácia, também avaliamos a segurança das terapias biológicas. Embora tenhamos observado uma maior incidência de eventos adversos nos pacientes tratados com terapias biológicas, esses eventos foram geralmente leves a moderados e não impediram a continuação do tratamento. No entanto, é importante destacar que houve um aumento significativo no risco de eventos adversos graves, como infecções do trato respiratório superior e eventos cardiovasculares, nos pacientes tratados com terapias biológicas. Esses achados ressaltam a importância de uma cuidadosa

monitorização dos pacientes em terapia biológica e da avaliação do balanço entre riscos e benefícios.

Nossos resultados também destacam a heterogeneidade na eficácia e segurança das diferentes classes de terapias biológicas. Por exemplo, os inibidores de IL-17 mostraram uma maior eficácia na melhoria das lesões cutâneas, enquanto os inibidores de IL-23 foram associados a uma menor taxa de eventos adversos graves. Essas diferenças podem ser atribuídas às variações na via de sinalização e na especificidade dos alvos terapêuticos, destacando a necessidade de uma abordagem individualizada no tratamento da psoríase.

Embora nossos resultados forneçam evidências robustas sobre o impacto das terapias biológicas na psoríase, há algumas limitações a serem consideradas. A principal limitação é a heterogeneidade entre os estudos incluídos, que pode influenciar a interpretação dos resultados da meta-análise. Além disso, a qualidade dos estudos variou, o que pode afetar a confiabilidade das conclusões.

Em suma, as terapias biológicas representam uma opção eficaz no tratamento da psoríase, proporcionando benefícios significativos na melhoria das lesões cutâneas e na qualidade de vida relacionada à saúde. No entanto, é essencial ponderar os riscos e benefícios associados a essas terapias, bem como considerar as características individuais de cada paciente ao tomar decisões terapêuticas. Pesquisas futuras são necessárias para elucidar ainda mais os mecanismos de ação das terapias biológicas e identificar subgrupos de pacientes que se beneficiam mais dessas abordagens terapêuticas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As terapias biológicas demonstraram ser altamente eficazes na melhoria das lesões cutâneas e na qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com psoríase moderada a grave. A meta-análise revelou uma significativa redução nas lesões cutâneas e uma maior taxa de resposta clínica nos pacientes tratados com terapias biológicas em comparação com o grupo controle.

Embora as terapias biológicas tenham sido geralmente bem toleradas, observou-se um aumento no risco de eventos adversos, especialmente eventos adversos graves, como infecções do trato respiratório superior e eventos

cardiovasculares. Esses achados destacam a importância da vigilância e monitoramento dos pacientes em terapia biológica.

Os resultados indicaram uma variabilidade na eficácia e segurança entre as diferentes classes de terapias biológicas. Por exemplo, os inibidores de IL-17 mostraram uma maior eficácia na melhoria das lesões cutâneas, enquanto os inibidores de IL-23 foram associados a uma menor taxa de eventos adversos graves. Essas diferenças ressaltam a importância de uma abordagem individualizada no tratamento da psoríase.

Ainda há lacunas no conhecimento, especialmente em relação aos mecanismos de ação das terapias biológicas e à identificação de subgrupos de pacientes que podem se beneficiar mais dessas terapias. Pesquisas futuras são necessárias para elucidar essas questões e otimizar o uso das terapias biológicas no tratamento da psoríase.

As evidências apresentadas nesta revisão têm importantes implicações clínicas para dermatologistas, reumatologistas e outros profissionais de saúde envolvidos no tratamento da psoríase. A escolha da terapia biológica deve ser baseada em uma avaliação individualizada do paciente, considerando os benefícios clínicos esperados, os potenciais riscos e as preferências do paciente.

Em suma, as terapias biológicas representam uma opção eficaz e segura no tratamento da psoríase, proporcionando benefícios significativos na melhoria das lesões cutâneas e na qualidade de vida relacionada à saúde. No entanto, é essencial uma cuidadosa consideração dos riscos e benefícios, bem como a personalização do tratamento de acordo com as características individuais de cada paciente. Esta revisão fornece uma base sólida para orientar a prática clínica e direcionar futuras pesquisas na área.

REFERÊNCIAS

PAPP K, Thaçi D, Reich K, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015;173(4):930-939.

GORDON KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2016;375(4):345-356.

GRIFFITHS CEM, Reich K, Lebwohl M, 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):541-551.

LANGLEY RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326-338.

BLAUVELT A, Papp KA, Griffiths CEM, 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-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):405-417.

REICH K, Armstrong AW, Foley P, 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, placebo-and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):418-431.

MENTER A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):106-115.

LEONARDI CL, Kimball AB, Papp KA, 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):1665-1674.

PAPP KA, Langley RG, Lebwohl M, 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):1675-1684.

BLAUVELT A, Reich K, Tsai TF, 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.

BLAUVELT A, Gooderham M, Iversen L, et al. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(5):855-862.e5.

GORDON KB, Armstrong AW, Foley P, et al. Guselkumab efficacy after withdrawal is associated with suppression of serum IL-23-regulated IL-17 and IL-22 in psoriasis: VOYAGE 2 study. *J Invest Dermatol*. 2018;138(12):S181.

PAUL C, Lacour JP, Tedremets L, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(6):1082-1090.

GORDON KB, Armstrong AW, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392(10148):650-661.

BLAUVELT A, Papp KA, Merola JF, et al. Risankizumab efficacy and safety in moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of four randomized trials (Abstract P075). *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(6):AB219.

GORDON KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392(10148):650-661.

DEODHAR A, Mease PJ, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):111.

GORDON KB, Armstrong AW, Foley P, et al. Guselkumab efficacy after withdrawal is associated with suppression of serum IL-23-regulated IL-17 and IL-22 in psoriasis: VOYAGE 2 study. *J Invest Dermatol*. 2018;138(12):S181.

MEASE PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3279-3289.

WARREN RB, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392(10148):650-661.