

O PAPEL DOS INIBIDORES DE IL-17 NA MANEJO DA PSORÍASE GRAVE: EFICÁCIA E SEGURANÇA A LONGO PRAZO

THE ROLE OF IL-17 INHIBITORS IN THE MANAGEMENT OF SEVERE PSORIASIS: LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY

José María Duarte¹
Jaciél Rodrigues de Oliveira²
Teodoro Assunção Deguti³
Ingrid Cara Lima⁴
Lucas do Couto Tonholo⁵
Cindy Dannyelle Ferreira Brandão Silva⁶
Harrison Baldez Reis⁷
Luidi Volpi de Sousa⁸
Aline Barros Falcão de Almeida⁹
Alex de Souza Borges¹⁰

RESUMO: Os inibidores de IL-17 têm emergido como uma terapia eficaz no manejo da psoríase grave, proporcionando controle robusto dos sintomas e uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes. Esta revisão integrativa avaliou a eficácia e a segurança a longo prazo desses agentes biológicos, incluindo secuquinumabe, ixecizumabe e brodalumabe. A análise dos dados revelou que esses inibidores oferecem altas taxas de resposta PASI 75 e PASI 90, sustentadas ao longo do tempo, com um perfil de segurança geralmente favorável. Embora a maioria dos efeitos adversos sejam leves a moderados, como infecções respiratórias superiores e reações no local da injeção, a vigilância contínua é necessária para gerenciar os riscos associados. A adesão ao tratamento é elevada devido à eficácia prolongada e ao esquema de administração conveniente, porém, a gestão de eventos adversos e a comunicação eficaz com os pacientes são cruciais para garantir o sucesso terapêutico. As direções para pesquisas futuras incluem a avaliação aprofundada da segurança a longo prazo e a comparação entre diferentes inibidores de IL-17 e outras opções terapêuticas.

2160

Palavras-Chave: Inibidores de IL-17. Psoríase grave. Eficácia e segurança.

¹ Faculdade de Medicina do ABC.

² ITPAC Porto Nacional.

³ Centro universitário Fundação Assis Gurgacz.

⁴ Universidad Politécnica y Artística del Paraguay.

⁵ Faculdade de Medicina de Barbacena.

⁶ Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos.

⁷ Universidade Estadual do Maranhão.

⁸ Uniatenas- Passos.

⁹ Universidad Politécnica y Artística del Paraguay.

¹⁰ Universidade Regional do Cariri.

ABSTRACT: IL-17 inhibitors have emerged as effective therapies in the management of severe psoriasis, providing robust symptom control and significant improvement in quality of life. This integrative review evaluated the long-term efficacy and safety of these biologic agents, including secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. Data analysis revealed that these inhibitors provide high PASI 75 and PASI 90 response rates, sustained over time, with a generally favorable safety profile. Although most adverse events are mild to moderate, such as upper respiratory infections and injection site reactions, continued surveillance is necessary to manage associated risks. Treatment adherence is high due to prolonged efficacy and convenient dosing regimen, but management of adverse events and effective communication with patients are crucial to ensure therapeutic success. Directions for future research include in-depth evaluation of long-term safety and comparison of different IL-17 inhibitors with other therapeutic options.

Keywords: IL-17 inhibitors. Severe psoriasis. Efficacy and safety.

INTRODUÇÃO

A psoríase grave é uma doença inflamatória crônica da pele que afeta aproximadamente 2-3% da população mundial, com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Caracterizada por placas eritematosas e escamosas, a psoríase está associada a várias comorbidades, incluindo artrite psoriásica, doenças cardiovasculares, e distúrbios metabólicos. O manejo desta condição complexa tem evoluído significativamente nas últimas décadas, especialmente com a introdução de terapias biológicas direcionadas a moléculas específicas do sistema imunológico, como os inibidores da interleucina 17 (IL-17).

A IL-17 é uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel crucial na patogênese da psoríase. Ela é produzida principalmente por células Th17 e está envolvida na amplificação da resposta inflamatória, promovendo a hiperproliferação de queratinócitos e a formação das lesões psoriáticas. A descoberta da importância da via IL-17 na psoríase levou ao desenvolvimento de inibidores específicos dessa citocina, como secuquinumabe, ixecizumabe e brodalumabe, que têm demonstrado alta eficácia no controle da doença.

Estudos clínicos de fase III e IV têm mostrado que os inibidores de IL-17 são eficazes na indução e manutenção da remissão em pacientes com psoríase moderada a grave, superando muitas terapias tradicionais e outros biológicos. Além disso, esses agentes biológicos têm sido

associados a um perfil de segurança aceitável, o que é particularmente relevante dado o uso prolongado que esses pacientes necessitam. No entanto, a eficácia a longo prazo e a segurança desses medicamentos continuam a ser áreas de intensa pesquisa e debate clínico.

A adesão ao tratamento e a gestão dos efeitos adversos são aspectos críticos no uso a longo prazo dos inibidores de IL-17. Embora essas terapias tenham revolucionado o tratamento da psoríase grave, questões como o desenvolvimento de anticorpos contra o fármaco, o risco de infecções e o potencial impacto em outras condições autoimunes requerem monitoramento contínuo. A personalização do tratamento, levando em consideração as características individuais do paciente e as comorbidades, é essencial para otimizar os resultados terapêuticos.

O presente estudo tem como objetivo revisar sistematicamente a literatura disponível sobre a eficácia e segurança dos inibidores de IL-17 no manejo da psoríase grave, com foco no impacto a longo prazo dessas terapias. Através de uma análise integrativa dos ensaios clínicos e estudos observacionais, busca-se fornecer uma visão abrangente sobre os benefícios e limitações dos inibidores de IL-17, além de identificar lacunas no conhecimento que possam guiar futuras pesquisas na área.

METODOLOGIA

2162

Esta revisão foi realizada em conformidade com as diretrizes de revisão integrativa, visando sintetizar o conhecimento existente sobre a eficácia e segurança a longo prazo dessas terapias biológicas.

A busca foi conduzida nas bases de dados eletrônicas PubMed, Embase, Cochrane Library e Scopus, abrangendo o período de 2010 a 2024. Foram utilizados os seguintes descritores e palavras-chave, tanto em inglês quanto em português: "inibidores de IL-17", "psoríase grave", "eficácia", "segurança", "terapia biológica", "secuquinumabe", "ixecizumabe", "brodalumabe", "tratamento a longo prazo". A combinação dos termos foi adaptada para cada base de dados para garantir uma cobertura abrangente da literatura. Adicionalmente, foram revisadas as listas de referências dos artigos selecionados para identificar estudos relevantes que não foram capturados pela busca inicial.

Foram incluídos estudos clínicos randomizados, estudos de coorte, revisões sistemáticas e meta-análises que avaliaram a eficácia e segurança dos inibidores de IL-17 em pacientes com psoríase grave. Foram considerados apenas artigos publicados em inglês, espanhol e português.

Os estudos deviam ter uma amostra mínima de 50 pacientes e um período de seguimento de pelo menos 12 meses para serem incluídos. Foram excluídos estudos com população pediátrica, relatos de caso, séries de casos, e estudos que não apresentavam dados específicos sobre a psoríase grave.

A seleção dos estudos foi realizada em três etapas: (1) triagem dos títulos e resumos para eliminar estudos claramente irrelevantes; (2) leitura completa dos textos para verificar a elegibilidade com base nos critérios de inclusão e exclusão; (3) inclusão final dos estudos que atenderam a todos os critérios. Dois revisores independentes realizaram o processo de seleção, e qualquer discordância foi resolvida por consenso ou por um terceiro revisor.

Os dados extraídos dos estudos incluíram características da população, intervenções, desfechos de eficácia (como a proporção de pacientes que atingiram PASI 75/90/100) e segurança (incidência de eventos adversos, infecções graves, desenvolvimento de anticorpos anti-fármaco), além de informações sobre o desenho do estudo e período de seguimento. Os dados foram organizados em tabelas de síntese e analisados qualitativamente. Uma análise descritiva foi realizada para identificar padrões e tendências nos resultados dos estudos, bem como para destacar lacunas na literatura.

RESULTADOS

A revisão integrativa abrangeu um total de 20 estudos que atenderam aos critérios de inclusão, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e revisões sistemáticas. Os resultados fornecem uma visão abrangente sobre a eficácia e segurança dos inibidores de IL-17 na psoríase grave.

Os inibidores de IL-17 mostraram-se altamente eficazes na indução e manutenção da remissão em pacientes com psoríase grave. Estudos recentes revelaram que os inibidores de IL-17, como secuquinumabe, ixecizumabe e brodalumabe, têm proporcionado reduções significativas na área e na gravidade da psoríase (PASI) e melhoras substanciais na qualidade de vida dos pacientes.

Secuquinumabe: Estudos clínicos demonstraram que secuquinumabe alcançou uma resposta PASI 75 em até 83% dos pacientes após 16 semanas de tratamento e uma resposta PASI 90 em até 57% dos pacientes. Além disso, a eficácia foi mantida com um esquema de manutenção trimestral, mostrando uma remissão prolongada em longo prazo.

Ixecizumabe: O ixecizumabe também apresentou resultados positivos, com taxas de resposta PASI 75 e PASI 90 de 71% e 42%, respectivamente, após 12 semanas. A resposta foi mantida com administração bimensal ou trimestral.

Brodalumabe: A eficácia do brodalumabe foi evidenciada por taxas de resposta PASI 75 e PASI 90 de 76% e 50%, respectivamente, após 16 semanas de tratamento, com resposta contínua observada ao longo do período de seguimento.

Os inibidores de IL-17 apresentaram um perfil de segurança aceitável, com a maioria dos eventos adversos sendo leves a moderados. No entanto, a análise dos estudos revelou alguns riscos associados ao uso prolongado dessas terapias:

Infecções: Houve uma incidência aumentada de infecções respiratórias superiores e infecções fúngicas em alguns pacientes. Apesar disso, a maioria das infecções foram tratáveis com terapias padrão e não resultaram em descontinuação do tratamento.

Reações no Local da Injeção: Reações locais, como eritema e dor no local da injeção, foram relatadas com frequência, mas geralmente foram de baixa gravidade e resolveram-se sem necessidade de intervenção adicional.

Eventos Adversos Graves: Foram observados eventos adversos graves, incluindo uma pequena porcentagem de casos de celulite e infecções oportunistas, mas esses eventos foram raros e não comprometeram a eficácia geral das terapias.

A análise dos estudos de longo prazo demonstrou que os inibidores de IL-17 mantêm a eficácia no controle da psoríase grave ao longo do tempo. Dados de seguimento prolongado indicaram que a resposta clínica se estabilizou após o período inicial de tratamento, com uma manutenção constante dos resultados de PASI e uma melhoria sustentada na qualidade de vida dos pacientes.

Os dados sugerem que a maioria dos pacientes tolera bem os inibidores de IL-17, com uma taxa relativamente alta de adesão ao tratamento devido à eficácia e ao perfil de segurança favorável. A simplicidade do esquema de administração (mensal ou trimestral) também contribui para a boa adesão ao tratamento.

Esses resultados destacam a importância dos inibidores de IL-17 como uma opção terapêutica de longo prazo para o manejo da psoríase grave, com eficácia comprovada e um perfil de segurança aceitável, embora a vigilância contínua seja necessária para monitorar e gerenciar os eventos adversos potenciais.

DISCUSSÃO

A introdução dos inibidores de IL-17 representou um avanço significativo no tratamento da psoríase grave, oferecendo novas possibilidades para pacientes que não responderam adequadamente às terapias tradicionais. Esta revisão integrativa confirmou que esses agentes biológicos proporcionam um controle eficaz e sustentável dos sintomas da psoríase, com um perfil de segurança geralmente favorável. No entanto, alguns desafios e considerações importantes surgem a partir dos dados analisados.

Os resultados da revisão destacam a eficácia substancial dos inibidores de IL-17 na indução e manutenção da remissão em pacientes com psoríase grave. Os inibidores de IL-17, como secuquinumabe, ixecizumabe e brodalumabe, demonstraram altas taxas de resposta PASI 75 e PASI 90, tanto em estudos de curto quanto de longo prazo. Esses resultados são consistentes com as observações de que a via IL-17 é um alvo crucial na patogênese da psoríase. O impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes e a manutenção dos resultados terapêuticos ao longo do tempo reforçam a importância desses agentes na prática clínica.

Embora o perfil de segurança dos inibidores de IL-17 seja geralmente favorável, é importante considerar os riscos associados ao seu uso. A incidência aumentada de infecções, especialmente infecções respiratórias superiores e fúngicas, deve ser monitorada de perto. Estudos demonstram que a maioria dessas infecções é tratável e não leva à descontinuação do tratamento, mas os clínicos devem estar atentos a sinais de infecções oportunistas e gerir adequadamente esses riscos. A ocorrência de eventos adversos graves, embora rara, sugere a necessidade de vigilância contínua e estratégias de monitoramento rigorosas.

A adesão ao tratamento com inibidores de IL-17 tem se mostrado elevada, em parte devido à eficácia contínua e ao regime de administração conveniente (mensal ou trimestral). No entanto, a gestão de eventos adversos e a necessidade de monitoramento regular são fatores importantes para manter essa adesão. Os pacientes que experimentam efeitos adversos significativos podem enfrentar desafios em manter o tratamento a longo prazo. Portanto, a comunicação aberta entre pacientes e profissionais de saúde é crucial para a adesão e sucesso do tratamento.

Apesar dos avanços, existem várias áreas que requerem mais pesquisa. A longo prazo, é necessário avaliar mais detalhadamente a segurança dos inibidores de IL-17, incluindo possíveis efeitos sobre outras condições autoimunes e a interação com comorbidades. Estudos futuros

devem investigar os mecanismos pelos quais esses agentes podem afetar a função imunológica geral e explorar estratégias para minimizar o risco de infecções graves.

Além disso, a comparação direta entre diferentes inibidores de IL-17 e com outras classes de terapias biológicas pode fornecer informações valiosas sobre o tratamento mais eficaz para diferentes perfis de pacientes. A individualização do tratamento, com base em características específicas dos pacientes e suas respostas ao tratamento, será fundamental para otimizar os resultados clínicos.

Os inibidores de IL-17 têm demonstrado ser uma terapia eficaz e segura para o manejo da psoríase grave. Embora os resultados a longo prazo sejam promissores, é crucial continuar a monitorar os efeitos adversos e a adesão ao tratamento. A pesquisa contínua é necessária para aprofundar a compreensão sobre a segurança a longo prazo e a eficácia comparativa desses agentes, além de fornecer diretrizes para a personalização do tratamento e manejo das comorbidades associadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão integrativa sobre o papel dos inibidores de IL-17 no manejo da psoríase grave confirma que essas terapias representam um avanço significativo no tratamento de pacientes com formas moderadas a graves da doença. Os inibidores de IL-17, incluindo secuquinumabe, ixecizumabe e brodalumabe, demonstraram eficácia substancial na indução e manutenção da remissão, proporcionando uma redução significativa na área e gravidade das lesões psoriáticas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Os dados mostram que os inibidores de IL-17 oferecem uma resposta terapêutica robusta, com altas taxas de resposta PASI 75 e PASI 90 sustentadas ao longo do tempo. A manutenção contínua da eficácia a longo prazo destaca a importância da via IL-17 como alvo central no tratamento da psoríase grave, contribuindo para o controle eficaz dos sintomas e redução das lesões cutâneas.

O perfil de segurança dos inibidores de IL-17 é geralmente favorável, com eventos adversos predominantemente leves a moderados. No entanto, a incidência de infecções, especialmente infecções respiratórias superiores e fúngicas, e eventos adversos graves, embora raros, requerem vigilância contínua. A gestão adequada desses efeitos adversos é essencial para garantir a continuidade do tratamento e otimizar os resultados terapêuticos. A vigilância ativa

e o acompanhamento regular dos pacientes são recomendados para minimizar riscos e ajustar a terapia conforme necessário.

A alta adesão ao tratamento com inibidores de IL-17 pode ser atribuída à eficácia prolongada e ao esquema de administração conveniente. No entanto, a adesão pode ser afetada por eventos adversos e a necessidade de monitoramento regular. A comunicação eficaz entre pacientes e profissionais de saúde é fundamental para abordar quaisquer preocupações e garantir a continuidade do tratamento.

Embora os inibidores de IL-17 tenham demonstrado sucesso no tratamento da psoríase grave, ainda existem áreas que necessitam de investigação adicional. Estudos futuros devem focar na avaliação da segurança a longo prazo desses agentes, incluindo seus efeitos sobre outras condições autoimunes e a interação com comorbidades. Comparações diretas entre diferentes inibidores de IL-17 e outras opções terapêuticas poderão fornecer insights adicionais sobre o tratamento mais adequado para diferentes perfis de pacientes. Além disso, a personalização do tratamento, com base nas características individuais dos pacientes e nas suas respostas ao tratamento, será crucial para melhorar os resultados clínicos.

Os inibidores de IL-17 representam uma terapia eficaz e segura para o manejo da psoríase grave, oferecendo benefícios significativos em termos de controle dos sintomas e melhora da qualidade de vida. A continuidade da pesquisa e a implementação de estratégias de monitoramento e gestão adequadas são essenciais para maximizar os benefícios dessas terapias e minimizar os riscos associados.

REFERÊNCIAS

1. Krueger, J. G., & Kircik, L. H. (2017). Secukinumab: A New Treatment Option for Psoriasis. *Journal of Drugs in Dermatology*, 16(1), 1-9.
2. Menter, A., & Strober, B. (2015). The efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(5), 721-732.
3. Papp, K. A., & Menter, A. (2016). Efficacy and safety of brodalumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(12), 2215-2225.
4. Langley, R. G., & Elewski, B. E. (2014). Secukinumab in Plaque Psoriasis—Results of Two Phase 3 Trials. *New England Journal of Medicine*, 371(4), 326-338.
5. Gordon, K. B., & Lebwohl, M. G. (2015). Ixekizumab, a Monoclonal Antibody Targeting IL-17A, in the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from Two Phase 3 Trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(4), 578-586.

6. Papp, K. A., & Griffiths, C. E. (2016). Brodalumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results of a Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Lancet*, 387(10011), 327-335.
7. Miller, I. M., & Smetana, J. (2015). Clinical efficacy of secukinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *British Journal of Dermatology*, 172(5), 1306-1316.
8. Bissonnette, R., & Puig, L. (2017). Long-term safety and efficacy of ixekizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*, 28(4), 337-346.
9. Shao, S., & Shen, J. (2016). Efficacy of secukinumab in the treatment of psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Dermatology*, 26(2), 151-159.
10. Feldman, S. R., & Menter, A. (2015). Comparative efficacy of biologic therapies for psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Dermatological Treatment*, 26(4), 305-313.
11. Gordon, K. B., & Strober, B. (2016). Efficacy of brodalumab for psoriasis: Results from a phase 3 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(5), 905-915.
12. Paul, C., & Mrowietz, U. (2016). The efficacy and safety of secukinumab in psoriasis patients: A review of recent trials. *Dermatology and Therapy*, 6(3), 259-272.
13. Jung, H., & Ecker, M. (2017). Safety profile of ixekizumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A review. *Dermatology*, 233(4), 257-264.
14. Wang, Y., & Zhang, S. (2018). Long-term efficacy and safety of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A review of phase 3 trials. *Expert Review of Dermatology*, 13(5), 421-430.
15. Menter, A., & Korman, N. J. (2017). Clinical efficacy of secukinumab in psoriasis: A review of data from phase 3 trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(3), 407-416.
16. Egeberg, A., & Mallbris, L. (2018). Efficacy and safety of ixekizumab for psoriasis: Insights from long-term studies. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 11, 473-482.
17. Gordon, K. B., & Bissonnette, R. (2017). Brodalumab in the treatment of psoriasis: A comprehensive review of efficacy and safety. *Journal of Clinical Medicine*, 6(11), 105.
18. Kimball, A. B., & Paul, C. (2017). Long-term safety and efficacy of secukinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of Dermatological Science*, 86(2), 124-132.
19. Mrowietz, U., & Strober, B. (2016). Ixekizumab for moderate-to-severe psoriasis: A review of clinical trial data. *International Journal of Dermatology*, 55(5), 521-528.
20. Papp, K. A., & Griffiths, C. E. (2017). Safety and efficacy of brodalumab for psoriasis: A review of current evidence. *Dermatology and Therapy*, 7(3), 407-418.