

PERSPECTIVAS FUTURAS NO TRATAMENTO DA PSORÍASE

Novidades em Terapêutica Biológica

Filipa DIAMANTINO, Ana FERREIRA

RESUMO

A psoríase é uma doença crónica, inflamatória, imuno-mediada. É uma doença associada a uma elevada carga psicológica e financeira, assim como uma diminuição significativa da qualidade de vida dos doentes. O conhecimento actual da fisiopatologia subjacente permitiu nos últimos anos novos e encorajadores desenvolvimentos terapêuticos. Estes fármacos têm como alvo elementos precisos da cascata imunológica e a sua introdução na última década constituiu um avanço significativo na abordagem da psoríase moderada a grave refractária.

Neste artigo pretende-se fazer uma revisão dos mais recentes avanços no conhecimento da imunopatogénese da psoríase e com base nestes, os novos fármacos biológicos que têm sido desenvolvidos. Os fármacos biológicos para o tratamento da psoríase e/ou artrite psoriática são definidos pelo seu modo de acção e são classificados nas seguintes categorias: moduladores de acção das células T, inibidores do factor de necrose tumoral alfa (anti-TNF α) e inibidores das interleucinas (IL) 12 e IL-23.

Neste artigo são abordados para além dos inibidores do TNF α , golimumab e certolizumab, os fármacos ustecinumab, briacinumab, tasocitinib, sipilizumab e abatacept.

F.D., A.F.: Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos (CHLC). Lisboa, Portugal.

SUMMARY

AFUTURE PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF PSORIASIS News In Biological Therapies

Psoriasis is an immune-mediated chronic, inflammatory disease. Due to the chronic nature of the disease, patients suffer from substantial psychological and financial burdens, thus adding to a significantly impaired quality of life. Current understanding of the pathophysiology of this condition has produced very encouraging new medical developments. The biologic therapies target precise elements of the immune cascade and their introduction to clinical practice was a significant advance in the management of refractory moderate-to-severe psoriasis. Biological therapies for the treatment of psoriasis and/or psoriatic arthritis are defined by their mode of action and are classified into the following categories: T-cell modulating agents, inhibitors of tumor necrosis factor-alpha (TNF α blockers) and inhibitors of interleukin (IL) 12 and IL-23.

This article reviews the recent progress in the understanding of the molecular and immunologic basis of psoriasis and how this contributed to the introduction of new targeted therapies.

It is provided an overview of the TNF α inhibitors golimumab and certolizumab, and also other agents such as ustekinumab, briacinumab, tasocitinib, sipilizumab and abatacept.

© 2011 CELOM

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crónica que afecta dois a três por cento da população mundial. A forma mais frequente da doença, responsável por 85-90% dos casos, é a psoríase em placas, subclassificada em três categorias: ligeira, moderada e grave. A psoríase gutata, eritrodérmica, inversa, palmoplantar e pustulosa generalizada são formas menos comuns. A forma artropática, presente em 5-40% dos doentes com psoríase, envolve as articulações periféricas, sacroilíacas, esqueleto axial, unhas e enteses e se não tratada, pode evoluir para deformidade e lesão articular permanente. Recentemente, co-morbilidades como doença cardiovascular, obesidade e síndrome metabólico foram associadas à psoríase, que passou a ser considerada uma doença sistémica^{1,2}.

Considerando o risco aumentado de co-morbilidades cardiovasculares, diminuição da esperança média de vida, impacte negativo na qualidade de vida e o reconhecimento de que o tratamento adequado pode reduzir estas associações negativas, levaram a que tendencialmente sejam iniciadas mais precocemente as terapêuticas sistémicas, ainda que, estejam apenas indicadas nos doentes com as formas mais graves da doença³.

Na última década, avanços significativos na compreensão da patogénese da psoríase permitiram o desenvolvimento de novos fármacos, produzidos através do uso de biotecnologia recombinante, especificamente direccionados para as alterações imunopatogénicas da doença. Estes fármacos, denominados biológicos vieram revolucionar a abordagem da psoríase moderada a grave. Em particular, a introdução dos inibidores do factor de necrose tumoral alfa (anti-TNF α) constituiu um dos avanços mais significativos no tratamento da psoríase nos últimos anos⁴. Além da eficácia observada, uma das grandes vantagens destes agentes é o seu perfil de segurança com a ausência de toxicidade em órgãos alvo, nomeadamente de nefro ou hepatotoxicidade, característica dos tratamentos sistémicos convencionais.

Os agentes biológicos são classificados em dois grupos quanto ao seu mecanismo de acção: os moduladores das células T (efalizumab e alefacept) e os anti-citocinas. Os fármacos do primeiro grupo não têm aprovação actual pela agência europeia do medicamento (EMA). No segundo grupo incluem-se os anti-TNF α [onde se consideram dois tipos: os anticorpos monoclonais (adalimumab, infliximab e golimumab) e as proteínas de fusão (etanercept)] e os anti-IL12/23p40 (ustecinumab). Actualmente, os fármacos biológicos são amplamente utilizados no tratamento de doentes não respondedores ou intolerantes às terapêuticas sistémicas convencionais, associando-se a elevada eficácia e excelente perfil de segurança e tolerabilidade⁵. As recomendações relativas à sua utilização estão bem estabelecidas em *guidelines* nacionais e internacionais⁶⁻⁸. No entanto, na curta história dos biológicos nem só

se somam sucessos. Recentemente, o efalizumab, um inibidor das células T, foi retirado do mercado por ter estado associado a um potencial risco de desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva⁴. Além disso, continua a existir alguma preocupação relativamente à imunossupressão causada por estes agentes e conseqüentemente, o potencial risco de desenvolvimento de infecções e neoplasias, início/agravamento de insuficiência cardíaca congestiva ou doenças desmielinizantes⁹.

Apesar dos agentes biológicos serem muito eficazes na maioria dos doentes, não o são universalmente, existindo uma percentagem de casos de perda ou ausência de resposta. Assim, a necessidade de terapêuticas ainda mais eficazes e seguras, preferencialmente associadas a um esquema posológico conveniente e uma monitorização simples é a força motriz que conduz à pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos.

Com este trabalho pretende-se fazer uma revisão dos mais recentes avanços no conhecimento da imunopatogénese da psoríase e com base nestes, os novos fármacos biológicos que têm sido desenvolvidos.

Conhecimento da patogénese da psoríase

A patogénese da psoríase tem sido matéria de debate, nomeadamente, se a doença se inicia como um distúrbio primário dos queratinócitos ou como consequência de uma resposta imunológica alterada contra um, ainda não identificado, antigénio¹⁰. Hoje em dia, a primeira teoria tem sido abandonada, aceitando a maioria dos autores que se trata de uma doença imuno-mediada.

A psoríase parece ser o resultado da interacção entre a susceptibilidade genética individual e factores ambientais, baseada numa complexa inter-relação entre os queratinócitos epidérmicos hiperplásicos e vários tipos de células imunitárias².

Na imunopatogénese da psoríase estão envolvidos processos inflamatórios primários, activação dos mecanismos imunológicos inatos, e processos inflamatórios secundários, causando o recrutamento de células inflamatórias para a lesão psoriática, acompanhados de alterações vasculares e epidérmicas¹¹.

Especula-se que um ou mais factores estimuladores iniciem a activação de células dendríticas, células apresentadoras de antigénios, responsáveis pelo processamento de antigénios e sua apresentação às células B e T circulantes. Os linfócitos T e as células dendríticas interagem, produzindo uma *sinapse imunológica*, através de moléculas formadas à sua superfície (receptores de células T e moléculas de adesão celular)¹². A sinapse imunológica leva à libertação de citocinas [factor de necrose tumoral alfa (TNF α), interferon gama (INF α), interleucina (IL) 12 (IL-12), IL-23 e IL-15], quimiocinas e factores de crescimento que promovem a proliferação dos queratinócitos, angiogénese

e recrutamento de mais células inflamatórias. Quimiocinas como a CCL20 (produzida pelos queratinócitos) e a quimerina (produzida pelos fibroblastos, mastócitos e células endoteliais) têm um importante papel patogénico no recrutamento de células dendríticas plasmocitóides e linfócitos Th17, respectivamente, para a lesão psoriática. Em resposta aos níveis elevados de INF, as células dendríticas desviam a produção de IL-12 para IL-23. A IL-23 é importante na manutenção da lesão porque conduz ao desenvolvimento das células Th17 que produzem TNF α , IL-17 e IL-22, parecendo ser a última responsável por muitas alterações epidérmicas na psoríase^{11,12}. (Figura 1).

Inibidores do TNF- α

O papel do TNF α no início e manutenção da resposta inflamatória é inquestionável. Esta citocina pró-inflamatória é produzida principalmente por células apresentadoras de antígenos (células dendríticas e macrófagos), mas também por linfócitos T efectores. O TNF α induz a inflamação e a morte celular por apoptose e inibe a génese tumoral e a replicação viral, ao estimular a libertação de citocinas inflamatórias (IL-1 beta, IL-6, IL-8 e factor estimulador de colónia monócitos-granulócitos:GM-CSF), moléculas de adesão celular (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina) e

quimiocinas¹³.

Uma vez que os agentes anti-TNF α adalimumab, etanercept e infliximab estão aprovados pela FDA e EMA para o tratamento da psoríase e artrite psoriática e já foram extensamente revistos⁵, neste artigo os autores vão apenas focar os novos anti-TNF α golimumab e certolizumab.

- Golimumab

O golimumab é um anticorpo monoclonal IgG humano que se liga com elevada afinidade e especificidade tanto às formas solúveis, como transmembranares do TNF α , neutralizando a sua bioactividade ao bloquear as interacções com os receptores do TNF α . As regiões constantes das cadeias leves e pesadas são idênticas, em termos de sequência de aminoácidos, às regiões constantes correspondentes do anticorpo monoclonal quimérico (humano/ratinho) infliximab, mas as regiões variáveis do golimumab têm sequência humana⁹. Assim, teoricamente, o golimumab é menos imunogénico, comparativamente a outros anticorpos humanizados.

Está aprovado desde 30 de Setembro de 2009 pela EMA, como uma injeção subcutânea de 50 mg, mensal para o tratamento de adultos com formas activas, moderadas a graves de artrite reumatóide (AR), artrite psoriática (AP)

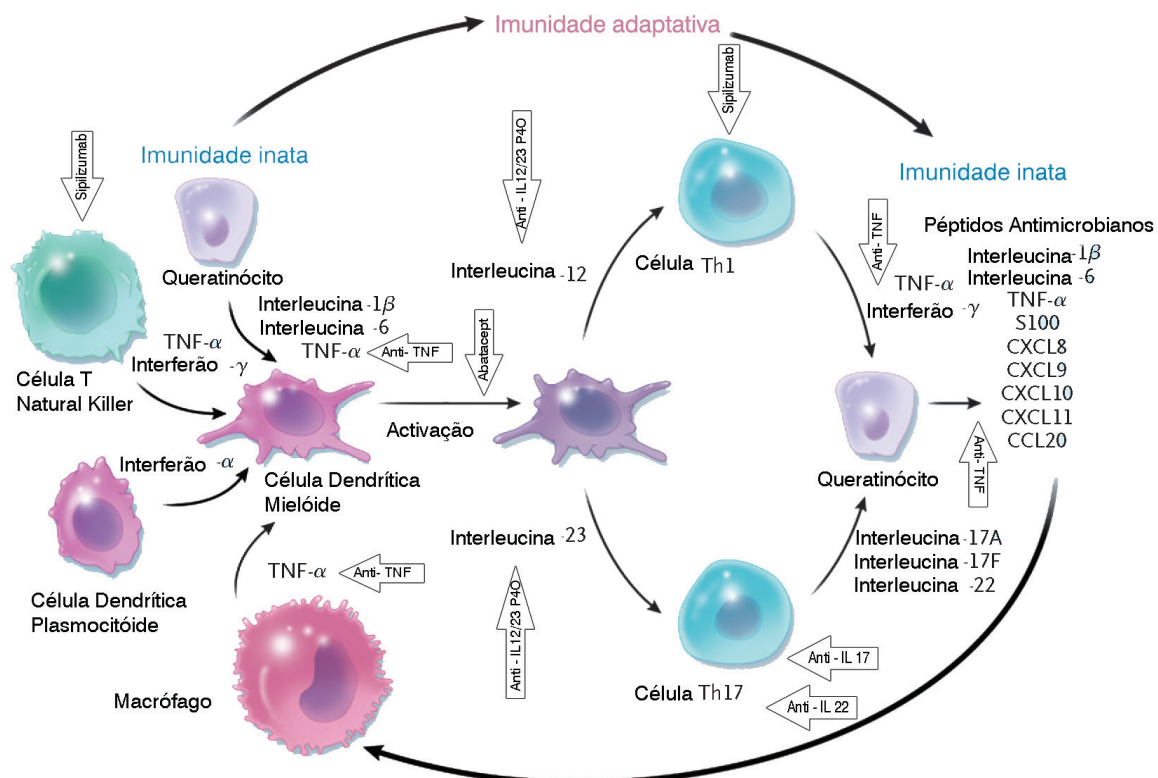


Fig. 1 – mediadores e células-chave envolvidas na imunopatogénese da psoríase; locais de actuação dos agentes biológicos. Adaptado de Nestle FO et al²

Quadro 1 – Eficácia do novo anti-TNF Golimumab no tratamento da psoríase

ENSAIO	REF	TRATAMENTO (N)	RESULTADOS (%)	CONCLUSÕES
GO-REVEAL	14,15	G 50 mg, mensal (146)	PASI 75, sem 14 (40) PASI 75 sem 24: 56 PASI 75 sem 104: 68.8	Tratamento com golimumab 50 e 100 mg melhorou significativamente AP activa assim como lesões cutâneas e ungueias associadas
		G 100 mg, mensal (146)	PASI 75, sem 14: 58 PASI 75 sem 24: 66 PASI 75 sem 104: 76 PASI 75, sem 14: 3	
		Placebo (113)	PASI 75 sem 24: 1 PASI 75 sem 104: ND	

Ref: nº referência bibliográfica; n: nº doentes; G: Golimumab; PASI 75: diminuição em 75% do valor de PASI (*Psoriasis Area Severity Index*: Índice de gravidade e extensão da psoríase) inicial; ND: não disponível; AP: artrite psoriática

ou espondilite anquilosante (EA), que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica convencional^{3,9}.

Um estudo randomizado, duplamente cego, controlado, randomizado, multicêntrico, de fase III (GO-REVEAL) avaliou a eficácia e segurança do golimumab administrado subcutaneamente, a cada quatro semanas, desde a semana 0 à semana 24 em doentes com artrite psoriática em 405 doentes de 58 centros, com AP sem resposta às terapêuticas convencionais¹⁴. Os resultados do mesmo estudo, prolongado a 104 semanas, foram publicados posteriormente¹⁵. (Quadro 1).

Relativamente ao perfil de segurança do golimumab, neste estudo a taxa de reacções adversas foi de 65% nos doentes tratados com golimumab comparativamente a 59% no grupo placebo. As reacções adversas mais frequentes foram infecções do aparelho respiratório superior, aumento do nível sérico das transaminases hepáticas e reacções no local da injeção. Os efeitos adversos graves incluíram um caso de cancro da próstata e dois casos de carcinoma basocelular¹⁴.

- Certolizumab pegol

O certolizumab pegol é um fragmento Fab de um anticorpo monoclonal humanizado monovalente anti-TNF covalentemente ligado ao polietileno glicol (pegilado). A pegilação melhora a solubilidade do certolizumab, diminui a sua imunogenicidade e aumenta a semi-vida plasmática. Como o certolizumab não contém uma região constante, comparativamente ao adalimumab e infliximab, não fixa o complemento nem causa citotoxicidade celular dependente de anticorpos^{3,9}.

O certolizumab pegol está actualmente indicado no tratamento de doentes adultos com doença de Crohn (DC) activa, moderada a grave (dose de indução 400 mg numa injeção subcutânea à semana 0, 2 e 4, seguido de 400 mg mensal) ou com AR activa, modera a grave (dose de indução 400 mg numa injeção subcutânea à semana 0, 2 e 4, seguido de 200 mg quinzenal ou 400 mg mensal)⁹. Na psoríase apenas foi efectuado um ensaio de fase II¹⁶. Neste ensaio, doentes com psoríase foram randomizados em três grupos: certolizumab pegol 200 mg, certolizumab pegol 400 mg e placebo, administrados subcutaneamente

a cada duas semanas, até à semana 12. À semana 12, 74,6 e 82,8% dos doentes submetidos a certolizumab pegol 200 e 400 mg, respectivamente, tinham atingido o PASI 75 [diminuição em 75% do valor de PASI (*Psoriasis Area Severity Index*: Índice de gravidade e extensão da psoríase) inicial]. As reacções adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleias, nasofaringite e prurido. A frequência de reacções adversas foi semelhante nos três grupos^{3,16}.

Apesar de não estar actualmente aprovado para o tratamento da psoríase, dado o seu mecanismo de acção é de esperar que o seu benefício nesta indicação venha a ser demonstrado num futuro próximo.

Inibidores das interleucinas (IL) -12 e -23

As IL-12 e -23 foram implicadas como elementos chave na patogénese da psoríase. Ambas são produzidas por células dendríticas activadas na pele. A IL-12 estimula a diferenciação das células T helper em células Th1 que produzem INF- γ , TNF- α e IL-2. A IL-23 promove a activação e proliferação das células T memória Th17, secretoras de IL-17, IL-22 e TNF- α . As citocinas produzidas pelas populações Th1 e Th17 são críticas para o desenvolvimento e manutenção das lesões psoriáticas^{11,17,18}. (Figura 1)

Dois anticorpos totalmente humanos que têm como alvo a subunidade p40 da IL-12/23 foram desenvolvidos para o tratamento da psoríase.

Ustecinumab

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano que se liga com elevada afinidade e especificidade à subunidade proteica p40 das IL-12 e IL-23. Desta forma, inibe a actividade biológica destas citocinas impedindo que se liguem e activem os seus receptores proteicos expressos na superfície das células T. Este agente farmacológico foi aprovado pela EMA em Janeiro de 2009 para o tratamento de adultos com psoríase em placas, moderada a grave, sem resposta às terapêuticas convencionais, como uma injeção subcutânea de 45 mg administrada inicialmente às semanas 0 e 4, e depois repetida a cada 12 semanas⁹.

Quadro 2 - Eficácia do ustecinumab no tratamento da psoríase

Ensaio	Ref	Tratamento (nº doentes)	Resultados (%)	Conclusões
PHOENIX 1	¹⁹	1.U 45 ou 90 mg sem 0, 4 e 12/12 sem 2.Placebo sem 0, 4 e 12/12 sem *doentes submetidos a U à sem 0 e que atingiram PASI 75 às sem 28 e 40, foram re-aleatorizados para manter dose ou suspender até perda de resposta	O PASI 75 foi atingido 67,1% no grupo U 45 mg e 66,4% no grupo U 90 mg vs 3,1% no grupo placebo	U mostrou ser eficaz no tratamento de psoríase moderada a grave
PHOENIX 2	²⁰	1.U 45 ou 90 mg sem 0, 4 e 12/12 sem 2.Placebo sem 0, 4 e 12/12 sem *à sem 28, os respondedores parciais (resposta PASI >50 e <75), que receberam inicialmente U, foram re-aleatorizados para manter tratamento a cada 12 sem ou 8 sem.	À sem 52, o PASI 75 foi atingido por 68,8% doentes grupo U 90 mg 8/8 sem vs 35,4% 12/12 sem	Intensificação da dose de 90 mg para 8/8 sem pode ser necessária para melhorar resposta

U: ustecinumab; PASI 75: diminuição em 75% do valor de PASI inicial

Dois ensaios clínicos controlados, randomizados, duplamente cegos, de fase III, PHOENIX 1, PHOENIX 2 avaliaram a eficácia e segurança do ustecinumab no tratamento da psoríase moderada a grave^{19,20}.

No estudo PHOENIX 1 (n=766), os doentes foram aleatorizados para receberem placebo, 45 mg ou 90 mg de ustecinumab, às semanas 0 e 4, seguido da mesma dose a cada 12 semanas. (Quadro 2). A eficácia e segurança da diminuição do intervalo das administrações foram avaliadas no ensaio PHOENIX 2 (n=1230). (Quadro 2)²⁰. O ustecinumab foi geralmente bem tolerado em ambos os estudos, sendo as reacções adversas mais frequentes nasofaringite e infecções do aparelho respiratório superior. O perfil de efeitos adversos foi semelhante a placebo, no período controlado até às 12 semanas. Nos doentes tratados até 18 meses com ustecinumab não se verificou aumento da frequência de efeitos adversos graves, incluindo infecções, neoplasias ou acidentes cardiovasculares.¹⁸⁻²⁰

A principal vantagem da utilização do ustecinumab poderá estar relacionada com a conveniência do esquema posológico, melhorando a adesão ao tratamento e satisfação dos doentes. No entanto, os dados de segurança e tolerabilidade estão limitados a três anos e portanto, a segurança a longo prazo e toxicidade cumulativa não são conhecidas.

Briacinumab

O briacinumab (ABT-874) é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano que se liga à subunidade p40 da IL-12 e -23^{3,9}.

Um estudo controlado, duplamente cego, randomizado de fase II incluiu 180 doentes com psoríase em placas, moderada a grave²¹. (Quadro 3). O tratamento com briacinumab foi bem tolerado, sendo os efeitos adversos mais frequentemente notificados, reacção no local da administração (16,7%), nasofaringite (12%) e infecções respiratórias superiores (10,7%). Não se verificaram efeitos adversos graves^{3,9}.

Os resultados de quatro ensaios de fase III, comparando a eficácia de duas diferentes dosagens de briacinumab a placebo (M06-9890), briacinumab a metotrexato (M10-255) e a etanercept (M10-114 e M10-315), em doentes com psoríase em placas, foram recentemente apresentados, em Outubro de 2010, no Congresso da Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia, em Gotenburgo, Suécia. O estudo que envolveu mais doentes (n=1465) foi aquele que comparou duas diferentes dosagens de briacinumab (n=981) a placebo (n=484), durante 52 semanas²². Neste estudo os doentes foram aleatorizados para receberem placebo ou briacinumab na dose de 200 mg às semanas 0 e 4, seguido da dose de 100 mg à semana oito. Os respondedores foram realeatorizados à semana 12 para receberem briacinumab a cada quatro ou 12 semanas. Dos 290 doentes no grupo do

Quadro 3 – Eficácia de briacinumab no tratamento da psoríase

Ref	n	Tratamento (nº doentes)	Resultados (%)	Conclusões
Kimball AB, et al ²¹	180	1.B 200 mg à semana 0 2.B 100 mg 2/2 sem, 12 sem 3.B 200 mg/sem 4 sem 4.B 200 mg 2/2 sem, 12 sem 5.B 200 mg/sem, 12 sem 6. placebo	PASI 75: 63 PASI 75: 93 PASI 75: 90 PASI 75: 93 PASI 75: 90 PASI 75: 3	B foi muito eficaz e bem tolerado no tratamento da psoríase; são necessários estudos alongo prazo para confirmar estes resultados

n: número de doentes; B: briacinumab; PASI 75: diminuição em 75% do valor de PASI inicial

briacinumab que atingiram o PASI 75 à semana 12, 82,4% mantiveram a mesma resposta à semana 52²².

As reacções adversas mais frequentemente notificadas em todos os ensaios de fase III foram infecções respiratórias superiores, nasofaringite, cefaleias e artralgiás. A incidência de infecções e neoplasias foi superior nos doentes tratados com briacinumab, comparativamente aos tratados com placebo, mas semelhante à verificada nos que receberam metotrexato ou etanercept⁹. Eventos cardiovasculares *major* (enfarte agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral) foram registados num dos ensaios clínicos.

Inibidores da IL-17

A IL-17, secretada predominantemente pelas células Th17, mas também pelos macrófagos, células de Langerhans e mastócitos, é uma citocina inflamatória com numerosas acções relevantes na patogénese da psoríase. Por exemplo, a IL-17 estimula a produção de mediadores inflamatórios e péptidos antimicrobianos, assim como a produção autócrina de IL-22, levando à inflamação epidérmica e acantose. (Figura 1). Além disso, os seus níveis encontram-se elevados nas lesões psoriáticas e diminuem em resposta aos anti-TNF α e à ciclosporina^{4,23}.

Duas terapêuticas com acção anti-IL-17 têm sido estudadas no tratamento da psoríase. O AMG827 é um anticorpo monoclonal IgG2 humano anti-receptor da IL17. O AIN457 é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano recombinante que inibe directamente a IL-17. Num estudo publicado recentemente, o AIN457 administrado na dose de 3 mg/Kg por via intravenosa em 36 doentes com psoríase, induziu uma resposta clinicamente relevante²⁴.

Inibidores da IL-22

A IL-22 foi recentemente implicada como uma citocina inflamatória com acção relevante na patogénese da psoríase. A IL-22, produzida exclusivamente pelos linfócitos T (Th1, Th17 e CD8) induz a transdução do sinal intracelular através de vários factores de transcrição, incluindo a janus cinase-1 (JAK1) e a tirosina cinase-2 (TYK2), culminando na expressão de genes de reagentes de fase aguda e péptidos antimicrobianos. A janus cinase (JAK) é uma família de proteínas tirosina cinases, associada aos receptores membranares das citocinas e constituída pelas JAK1, JAK2 e JAK3 e pela tirosina cinase-2 (TYK2). A formação do complexo receptor das IL/JAK leva à fosforilação das STAT, proteínas citoplasmáticas latentes, envolvidas na transmissão de sinais extracelulares ao núcleo. As proteínas STAT fosforiladas são então translocadas para o núcleo onde iniciam a transcrição de mais citocinas inflamatórias^{4,10,25}.

O ILV-094 é um anticorpo totalmente humano IgG1 γ que se liga à IL-22, bloqueando a sua actividade biológica. Foi desenvolvido como um agente terapêutico para o tratamento da psoríase e artrite reumatóide, aguardando-se

a publicação dos resultados de um ensaio clínico de fase I, concluído em Junho de 2010.

Inibidores da JAK-3

A janus cinase -3 (JAK-3) é um elemento crítico para a transdução do sinal iniciado pela ligação das IL-2,-4, -9, -15, e -21 à cadeia γ dos seus receptores na membrana dos linfócitos, interrompendo, assim a activação e proliferação dos linfócitos T citotóxicos e *helper*. A inibição da IL-15 parece ser particularmente relevante uma vez que os seus níveis de expressão estão aumentados nas lesões de psoríase e também por se associar a uma maior resistência dos queratinócitos à apoptose. JAK-3, tirosina cinase restrita às células hematopoiéticas, é um atractivo alvo terapêutico uma vez que a sua expressão tecidual é limitada e tem um papel específico na homeostase linfóide²⁶.

O CP-690,550 (**Tasocitinib**) é um inibidor selectivo e potente da JAK3, administrado oralmente, foi inicialmente desenvolvido como tratamento imunossupressor de doenças autoimunes, como a AR e prevenção de rejeição de transplantes²⁷. Aguarda-se a publicação de cinco ensaios de fase III nestas indicações.

Os resultados do ensaio clínico de fase II do tasocitinib no tratamento de doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave foram anunciados em Outubro de 2010. Neste ensaio controlado, randomizado, duplamente cego foram incluídos 197 doentes, subdivididos por um grupo placebo e outros três grupos que receberam diferentes dosagens de terapêutica activa: comprimidos de 2, 5 ou 15 mg, duas vezes ao dia. À semana 12, o PASI 75 foi atingido por 25, 40,8 e 66,7% dos doentes submetidos a 2, 5 e 15 mg de tasocitinib, respectivamente, comparativamente a 2% dos que receberam placebo²⁶.

Moduladores das células T -Siplizumab

O siplizumab é um anticorpo monoclonal IgG humanizado que se liga ao receptor CD2 nas células T e *natural killer* (NK). A interacção entre o CD2 e o antigénio-associado-função-leucócitos tipo 3 nas células dendríticas serve como sinal co-estimulador para a activação e proliferação das células T²⁸. (Figura 1)

Foram conduzidos dois estudos multicêntricos, controlados, duplamente cegos para avaliação do perfil de segurança e imunogenicidade em doentes com psoríase. Num estudo foram testadas duas doses intravenosas (0,012 e 0,04 mg/Kg) de siplizumab a cada duas semanas x 8 doses (124 doentes). No segundo estudo foram avaliados três esquemas posológicos, em administração subcutânea (5 mg x 12 sem, 5 mg x 6 sem + placebo x 6 sem, 7 mg x 4 sem + placebo x 8 sem) e placebo x 12 sem (420 doentes). Em ambos os estudos o perfil de segurança foi aceitável, sendo os efeitos secundários mais frequentemente notificados linfopenia e cefaleias. A imunogenicidade foi determinada pela quantificação de anticorpos anti-siplizumab. Não se verificou

existir associação entre o desenvolvimento de anticorpos e efeitos adversos²⁸.

-Abatacept

O abatacept é um modulador selectivo das células T que bloqueia a activação das células T, ao interromper a interacção entre o ligando CD28 na célula T e o ligando CD80/86 na célula apresentadora de antígenos. Esta activação co-estimuladora das células T estimula a síntese de IL-2, a proliferação celular e activa as funções das células T efectoras. O antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4), molécula expressa na superfície celular das células T activadas, partilha 30% da sequência de aminoácidos que constituem o CD28 e liga-se aos mesmos ligandos CD 80/86²⁹. (Figura 1)

O abatacept é proteína de fusão constituída por um fragmento Fc da IgG1 fundido ao domínio extracelular de CTLA-4, com capacidade de se ligar com elevada afinidade ao CD 80/86, prevenindo, desta forma, a ligação de CD28. Ao ser bloqueada esta ligação co-estimuladora, não ocorre a activação das células T²⁹.

Este novo fármaco biológico está apenas aprovado pela EMA, desde Maio de 2007, no tratamento de doentes com AR que não responderam às terapêuticas convencionais, como uma infusão endovenosa, na dose de 10 mg/Kg, às semanas 0,2 e 4 e posteriormente, com periodicidade mensal. Os resultados recentemente publicados de um ensaio clínico controlado, randomizado, duplamente cego, que envolveu 170 doentes com artrite psoriática mostraram que o abatacept foi eficaz e bem tolerado³⁰.

CONCLUSÃO

A psoríase é considerada uma doença crónica, associada a uma marcação diminuição da qualidade e esperança média de vida, o que torna necessário um tratamento seguro e eficaz a longo prazo.

Os recentes avanços no conhecimento das bases imunopatogénicas desta doença levaram à emergência das novas terapêuticas biológicas que interferem, selectivamente, na acção dos processos imunológicos directamente envolvidos na indução e manutenção das lesões psoriáticas.

Os novos progressos na dermatologia médica, como os aqui descritos, vão inevitavelmente alterar ainda mais, num futuro próximo, o paradigma do tratamento da psoríase, com recurso a fármacos cada vez mais eficazes e seguros; a estes benefícios associam-se posologias mais cómodas: administrações subcutâneas menos frequentes (com periodicidade mensal, na maioria, ou de três em três meses no caso do ustecinumab) ou o primeiro fármaco biológico de toma oral: o CP-690,550. No entanto, alguns ainda não têm aprovação para o tratamento da psoríase e os dados de segurança a longo prazo são limitados, pelo que uma monitorização adequada destes doentes é absolutamente

recomendada.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. GIFFITHS CEM, BARKER JNWN: Psoriasis: pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-271
2. NESTLE FO, KAPLAN DH, BARKER J: Psoriasis. *N Eng J Med* 2009;361:496-509
3. WEGER W: Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol* 2010;160:810-820
4. WARREN RB, GRIFFITHS CEM: The future of biological therapies. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:63-3
5. TORRES T, VELHO GC, SANCHES M, SELORES M: Psoríase na era dos biológicos. *Acta Med Port* 2010;23:493-8
6. PINTO GM, FILIPE P: Normas de boa prática para o tratamento da psoríase em placas -em idade não pediátrica com biológicos. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 2010;68:47-68
7. PATHIRANA D, ORMEROD AD, SAIAG P et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol* 2009;23(Suppl.2): 5-70
8. SMITH CH, ANSTEY AV, BARKER JNWN et al: British association of Dermatologist' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009; *Br J Dermatol* 2009;161:987-1019
9. MORTEL MR, EMER J: Prospective new biologic therapies for psoriasis and psoriatic arthritis. *J Drugs Dermatol* 2010;9:952-963
10. WIPPEL-SLUPETZKY K, STINGL G: Future perspectives in the treatment of psoriasis. *Curr Probl Dermatol* 2009;38:172-189
11. BOEHNCKE WH, KATSAMBAS A, ORTONNE JP, PUIG L: EADV preceptorship: advances in dermatology. *J EADV* 2010; 24:2-24
12. BROMLEY SK, BURAK WR, JOHNSON KG et al: The immunological synapse. *Annu Rev Immunol* 2001;19:375-396
13. MITTAL M, RAYCAUDHURI SP: Golimumab and certolizumab: the two new anti-tumor necrosis factor kids on block. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:602-9
14. KAVANAUGH A, MCINNES I, MEASE P et al: Golimumab, a new human tumor necrosis factor α , administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;60:976-986
15. KAVANAUGH A, MEASE P, KRUEGER GC et al: on behalf of the GO-REVEAL Study Group: Golimumab, a new, human, TNF-alpha antibody, administered subcutaneously every four weeks in psoriatic arthritis patients: 104-week efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:136

16. ORTONNE JP, TASSEL C, REICH K: Efficacy of certolizumab pegol, a PEGylated Fab' fragment of an anti-TNF- monoclonal antibody, in patients previously exposed to biological. Preliminary results of a randomized, placebo-controlled phase II clinical trial in psoriasis. Presented at the 16th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology, Vienna, Austria 16-20 May 2007
17. KIRCIK LH, GONZALEZ ME: How and when to use biologics in psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2010;9:106-117
18. VAN DE KERKHOLF, PCM: Novel biologic therapies in development targeting IL-12/IL-23. *J EADV* 2010;24:5-9
19. LEONARDI C, 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74
20. PAPP KA, LANGLEY RG, LEWOHL M et al: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84
21. KIMBALL AB, GORDON KB, LANGLEY RG et al: Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol* 2008;144: 200-7
22. ClinicalTrials.gov: A study comparing the safety and efficacy of two dosing regimens of ABT-874 to placebo in subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Disponível em: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00570986?term=abt-874&rank=1> [Acedido 10 de Dezembro de 2010]
23. ZABA LC, SUÁREZ-FARIÑAS M, FUENTES-DUCULAN J et al: Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not "immediate-response" TNF genes. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1022-10
24. HUEBER W, PATEL DD, DRYJA T et al: Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med* 2010;2:52-72
25. WOLK K, WITTE E, WARSZAWSKA K et al: The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: a novel immunological cascade with potential relevance in psoriasis. *Eur J Immunol* 2009;39:3570-81
26. Phase 2 study of tasocitinib for the treatment of plaque psoriasis. Disponível em: <http://www.empr.com/phase-2-study-of-tasocitinib-for-the-treatment-of-plaque-psoriasis/article/180576/>; [Acedido 10 de Dezembro de 2010]
27. BOY MG, WANG C, WILKINSON BE et al: Double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the pharmacologic effect of CP-690550 in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129:2299-302
28. LANGLEY R, PAPP K, BISSONNETTE R et al: Safety profile of intravenous and subcutaneous siplizumab, an anti-Cd2 monoclonal antibody, for the treatment of plaque psoriasis: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int J Dermatol* 2010;49:818-828
29. VIEIRA FJF, CALLADO MRM, VIEIRA WP: Abatacept as na option therapy in difficult to treat psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2010;30:849-850
30. MEASE P, GENOVESE MC, GLADSTEIN G, et al: Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Arthritis Rheum* 2010 (abs)