

PSORÍASE NA ERA DOS BIOLÓGICOS

Tiago TORRES, Glória Cunha VELHO, Madalena SANCHES, Manuela SELORES

RESUMO

A psoríase crónica em placas é uma doença cutânea inflamatória, imunomediada, com uma importante diminuição da qualidade de vida dos doentes. Os tratamentos sistémicos convencionais, incluindo ciclosporina, metotrexato, acitretina e foto(químio)terapia, são eficazes no seu tratamento, contudo o risco de toxicidade impede o seu uso prolongado e continuado. Avanços no conhecimento da imunopatogenia da psoríase levaram ao desenvolvimento de terapêuticas, chamadas de agentes biológicos, que interferem selectivamente em mecanismos importantes da doença. Estes agentes demonstraram ser seguros e eficazes, constituindo-os numa alternativa aos tratamentos convencionais e numa importante arma a dispor do dermatologista no tratamento da psoríase grave.

Esta revisão focará o mecanismo de acção, *guidelines* de uso, eficácia e segurança dos biológicos actualmente usados na Europa para o tratamento de psoríase crónica em placas moderada a grave: etanercept, infliximab, adalimumab. O efalizumab, aprovado desde 2003, recentemente retirado (Fevereiro de 2009) do mercado europeu, será igualmente abordado, contudo de forma mais sucinta.

SUMMARY

PSORIASIS IN THE ERA OF BIOLOGICS

Chronic plaque psoriasis is an immune-mediated, inflammatory skin disease with a heavy burden on quality of life of patients. Conventional systemic therapies, including cyclosporine, methotrexate, acitretin and photo(chemo)therapy, have proved to be effective, but the risk of toxicity prevents their prolonged and continuous use.

Advances in the understanding of psoriasis immunopathogenesis have led to the development of drugs, designed to selectively interfere with the immune mechanisms that induce psoriasis, called biologics. These agents have proven to be a convenient, safe and effective alternative to conventional treatments, and have become an important part of the dermatologist therapeutic armamentarium.

This review will focus on the mechanisms of action, guidelines for usage, efficacy data and safety concerns of the main biologics used in Europe for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: etanercept, infliximab, adalimumab. Although efalizumab's marketing authorization, approved since 2003, has been suspended recently (February 2009) across the European Union, it will also be briefly discussed.

T.T., G.C.V., M.S., M.S.: Serviço de Dermatologia. Hospital de Santo António. Porto

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crónica, imunológica, multissistémica, mediada por linfócitos T, que afecta aproximadamente 1-3% da população geral¹, com importante impacto na qualidade de vida dos doentes. A artrite psoriática, doença cardiovascular, obesidade, hipertensão e dislipidemia são algumas das co-morbilidades desta doença.

A psoríase moderada a grave afecta cerca de 30% dos doentes e obriga a tratamento com agentes sistémicos a longo prazo, de forma a induzir e manter remissão. Os tratamentos sistémicos convencionais incluem a ciclosporina, metotrexato, acitretina e foto(quimio)terapia, que demonstraram serem eficazes, mas com um risco de toxicidade que impede o seu uso prolongado e continuado.

Nos últimos 20 anos, têm-se observado grandes avanços no conhecimento da patogénese da psoríase. A ideia de uma doença dos queratinócitos foi abandonada e é actualmente aceite tratar-se de uma doença mediada por linfócitos T. Este conhecimento sobre a imunopatogenia da doença permitiu o aparecimento de novas terapêuticas que actuam selectivamente em células ou moléculas importantes na indução e manutenção da doença. Estes tratamentos, chamados de agentes biológicos, são produzidos por biologia molecular e podem ser citocinas, anticorpos ou proteínas de fusão. Podem actuar a nível das células apresentadoras de antígenos inibindo a sua migração para os gânglios linfáticos, dos linfócitos T, inibindo a sua activação, migração e diferenciação e, ainda, no bloqueio de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α .

Além da eficácia observada, uma das grandes vantagens destes agentes é o seu perfil de segurança com a ausência de toxicidade em órgãos alvos, nomeadamente de nefro ou hepatotoxicidade, característica dos tratamentos sistémicos convencionais (ciclosporina e metotrexato, respectivamente).

As terapêuticas biológicas podem ser divididas em dois grupos: moduladores de citocinas (inibidores do TNF- α : etanercept, infliximab e adalimumab) e moduladores de células T (efalizumab e alefacept).

Esta revisão focará os principais biológicos utilizados no tratamento da psoríase crónica em placas, especialmente os inibidores do TNF- α , os únicos biológicos actualmente disponíveis na Europa, discutindo-se os seus mecanismos de acção, *guidelines* de uso, eficácia e segurança. Contudo, também o efalizumab será igualmente abordado, sucintamente, uma vez que esteve disponível desde 2003 até Fevereiro de 2009, sendo retirado por ter sido considerado menos eficaz e menos seguro que os inibidores do TNF- α .

Crítérios de Elegibilidade

Para serem considerados elegíveis para tratamento com agentes biológicos, os doentes devem apresentar doença moderada a grave, definida pela pontuação superior a dez em qualquer um dos três índices de avaliação de gravidade da doença, PASI (*Psoriasis Area Severity Index*), BSA (*Body Surface Area*) e DLQI (*Dermatology Quality Life Index*) durante seis meses e pelo menos uma das seguintes situações clínicas: risco elevado de toxicidade, intolerância e/ou contra-indicação ou ausência de resposta a tratamento sistémico convencional ou doença grave só controlável em regime de internamento. Em circunstâncias excepcionais (por exemplo, psoríase palmo-plantar incapacitante) os doentes sem doença grave, definida pelos índices de gravidade, poderão ser considerados para tratamento com agente biológico².

Inibidores do TNF- α

Anteriormente julgava-se que o TNF- α estivesse envolvido especialmente na regulação de processos de malignidade. No entanto, actualmente, é considerado sobretudo um mediador da inflamação³.

Os inibidores de TNF- α ligam-se especificamente ao TNF- α produzido pelos macrófagos, monócitos, linfócitos T, queratinócitos e células dendríticas, impedindo a sua acção pró-inflamatória⁴. Nos últimos dez anos, mais de 1,5 milhões de pacientes foram tratados com inibidores do TNF- α por doença de Crohn, colite ulcerosa, espondilite anquilosante ou artrite reumatóide. Estes agentes são igualmente eficazes no tratamento da artrite psoriática, com melhoria marcada dos sinais e sintomas de artrite activa e, paralelamente, com inibição da progressão radiográfica da doença⁵⁻⁷. Contudo, a experiência com estes agentes no tratamento de psoríase e artrite psoriática é ainda limitada. Actualmente, são utilizados na Dermatologia três inibidores do TNF- α : etanercept, infliximab e adalimumab.

Etanercept

O etanercept (Enbrel[®], Wyeth[®]) é uma proteína de fusão que combina dois receptores de TNF tipo II (p75) com uma IgG1 humana⁸. Contrariamente aos outros dois agentes anti-TNF- α , o etanercept não se liga ao TNF- α transmembranar, ligando-se ao TNF- α solúvel e adicionalmente ao TNF- β ou linfotoxina- α , não induzindo desta forma a citólise mediada por complemento⁹. Está aprovado para o tratamento de psoríase crónica em placas desde 2004.

Pode ser administrado em duas diferentes dosagens, estando a eficácia do tratamento relacionada com a dose: quando administrado na dose de 25 mg bissemanal, cerca de 34% dos doentes atinge um PASI 75 (diminuição em

75% do valor PASI inicial) às 12 semanas. Se utilizado em doses de 50 mg bissemanalmente nas primeiras 12 semanas de tratamento, cerca de 49% dos doentes atinge um PASI 75. A taxa de resposta aumenta com a continuação do tratamento até às 24 semanas, com 44% e 59% dos doentes que receberam 25 mg e 50 mg duas vezes por semana, respectivamente, alcançaram uma resposta PASI 75 (Figura 1).



Fig. 1 - Tratamento com Etanercept (A - 0 semanas; B - 24 semanas)

Apesar destes resultados, o custo e risco de toxicidade são mais elevados com a maior dosagem, facto que deve ser ponderado. O etanercept está autorizado na Europa para tratamento contínuo até 24 semanas, enquanto nos Estados Unidos da América não existem restrições temporais de utilização. O risco de efeito *rebound* (agravamento superior ao PASI inicial da doença) após paragem é mínimo, podendo ser reiniciado o tratamento quando necessário, sem perda de eficácia, permitindo desta forma um tratamento intermitente, contrariamente ao observado com os outros agentes anti-TNF- α ¹⁰.

Infliximab

O infliximab (Remicade[®], Shering-Plough[®]) é um anticorpo monoclonal quimérico (humano/ratinho) anti-TNF- α . Tem capacidade de se ligar ao TNF- α mono, di e trimérico, além de bloquear o TNF- α transmembranar, que resulta na activação de complemento e consequente citólise mediada por anticorpos. Recebeu aprovação para o tratamento de psoríase crónica em placas moderada a grave em 2006.

É administrado em infusão endovenosa de 2-3 horas, na dose de 5 mg/kg à semana 0, 2, 6 e posteriormente de 8-8 semanas. A eficácia é notada por volta das duas a quatro semanas de tratamento, com resposta máxima às 10 semanas. Cerca de 80-88% dos doentes atingem um PASI 75 à semana 10, sendo esta resposta mantida até à semana 50 em 61% dos doentes¹¹ (Figura 2).



Fig. 2 - Tratamento com Infliximab (A - 0 semanas; B - 16 semanas)

Parece observar-se uma diminuição da eficácia ao longo do tratamento, possivelmente pelo aparecimento de anticorpos neutralizantes anti-infliximab, que ocorrem em cerca de 23% dos casos^{1,12}. Contudo, algumas estratégias, como diminuir o período entre as infusões, ou adicionar metotrexato ao tratamento, permitem, muitas vezes, ultrapassar este problema.

Devido ao início rápido de acção e elevada taxa de resposta ao tratamento, o infliximab está particularmente recomendado em casos em que é necessário um controlo rápido da doença como na psoríase eritrodérmica ou pustulosa generalizada.

Adalimumab

O adalimumab (Humira[®], Abbott[®]) é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga de forma selectiva e com grande afinidade ao TNF- α solúvel e transmembranar, pelo que também induz citólise mediada pelo complemento. Recebeu aprovação para o tratamento de psoríase crónica em placas moderada a grave em 2008.



Fig. 3 - Tratamento com Adalimumab (A - 0 semanas; B - 16 semanas)

Está indicado numa dose de indução de 80 mg na primeira toma e posteriormente, 40 mg cada duas semanas, de forma subcutânea, podendo ser auto-administrado. O adalimumab apresenta uma eficácia intermédia entre o infliximab e o etanercept¹³. Cerca de 54% dos doentes atingem um PASI 75 às 12 semanas e 64% às 24 semanas, observando-se uma manutenção da eficácia com o tratamento continuado (Figura 3).

Segurança/efeitos adversos dos inibidores do TNF- α

O principal efeito adverso observado nos injectáveis subcutâneos (etanercept e adalimumab) é a reacção no local da injeção geralmente ligeira e transitória. Relativamente ao infliximab existe a possibilidade, embora rara, de reacção com a infusão, que pode ir desde *flushing* e tremores até choque anafilático (em 0,1-0,2% casos). Até ao momento, não foi demonstrado o aumento do risco de doenças linfoproliferativas em doentes tratados com estes agentes, embora existam alguns casos descritos na literatura. Um estudo conduzido pela FDA demonstrou que o risco de desenvolvimento de linfomas em doentes tratados com estes agentes biológicos não estaria relacionado com a terapêutica anti-TNF- α , mas sim, com o facto de existir um risco aumentado, estatisticamente significativo, de doenças linfoproliferativas em doentes com psoríase grave, comparado com a população geral, especialmente, naqueles tratados anteriormente com imunossuppressores carcinogénios, como metotrexato ou ciclosporina¹⁴. Não foi demonstrado, igualmente, o aumento do risco de neoplasias sólidas. Devido ao importante papel do TNF- α na formação dos granulomas, é necessário um cuidado particular no despiste e monitorização de infeções como a tuberculose, histoplasmoses e coccidiomicose (esta última rara na Europa), especialmente nos doentes tratados com infliximab e adalimumab que, por se ligarem ao TNF- α transmembranar e induzirem a cascata do complemento, provocam lise celular e destruição dos granulomas. Se por um lado, as indicações destes fármacos são mais extensas comparativamente com o etanercept, demonstrando eficácia em doenças granulomatosas como a doença de Crohn, sarcoidose e doença de Wegener, por outro, os casos de reactivação de tuberculose é significativamente superior à observada nos doentes tratados com etanercept¹⁵. Foi igualmente demonstrada uma incidência aumentada de outras infeções, particularmente nos doentes tratados com infliximab e adalimumab. Outros efeitos adversos importantes observados em doentes sob tratamento com inibidores TNF- α incluem a exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva em doentes com insuficiência cardíaca moderada a grave e doença desmielinizante (esclerose

múltipla e neurite óptica) em doentes predisposto¹⁶. Até 5% dos doentes tratados com infliximab pode observar-se um aumento dos valores das enzimas hepáticas, estando documentados alguns casos de falência hepática, embora em doentes sob medicação hepatotóxica concomitante ou hábitos etílicos¹⁷. Todos estão classificados como fármacos de categoria B na gravidez⁴.

Avaliação pré-tratamento, monitorização e avaliação da resposta ao tratamento

O uso destes fármacos está contra-indicado em doentes com infeções activas, doença oncológica (excepto neoplasia maligna cutânea não-melanoma ou de diagnóstico e tratamento há mais de dez anos), doença desmielinizante e insuficiência cardíaca classe III/IV NYHA. Previamente a iniciar tratamento, deverá ser realizado um conjunto de exames auxiliares de diagnóstico que inclui hemograma completo, função renal e ionograma, testes de função hepática, serologias de Hepatite B, C e HIV e avaliação de tuberculose latente, com prova de Mantoux e Rx tórax. No caso de doentes com Rx tórax suspeito ou prova de Mantoux superior a 5 mm deverão ser tratados com isoniazida 300 mg durante seis a nove meses, iniciando o tratamento com inibidor do TNF- α apenas após um mês de tuberculostático.

Os doentes sob inibidores do TNF- α devem ser observados regularmente, contudo não existem *guidelines* sobre a frequência de observação. A observação às 6 semanas, depois trimestralmente até aos dois anos e, posteriormente, bianualmente permite um seguimento eficaz. Relativamente ao controlo analítico, com hemograma completo, função renal e testes de função hepática, será prudente a sua realização aos três meses e posteriormente de seis em seis meses.

A terapêutica deverá ser interrompida caso não se atinja uma resposta adequada (definida pela redução de 50% na pontuação PASI ou BSA inicial ou uma melhoria de cinco ou mais pontos no DLQI no prazo de 12 semanas após o início do tratamento), se surgir um efeito adverso grave, doença oncológica (excepto neoplasia maligna cutânea não-melanoma), gravidez, infeção grave ou necessidade de procedimentos cirúrgicos maiores.

Moduladores de células T

Os agentes moduladores de células T actuam a nível dos linfócitos T, interferindo na sua interacção com as células apresentadoras de antígenos, inibindo a activação e diferenciação dos linfócitos T ou ainda na sua migração para a pele.

Estes agentes biológicos incluem o alefacept e o efalizumab. O Alefacept (Amevive[®]) recebeu aprovação da

FDA para o tratamento de psoríase crónica em placas moderada a grave em 2003, no entanto, não está disponível a sua utilização na Europa, pelo que não será abordado neste trabalho.

O efalizumab (Raptiva[®], Serono[®]) é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à porção CD11a do LFA-1, uma molécula de superfície dos linfócitos T, essencial na sua activação, migração para a pele e função citotóxica, bloqueando desta forma, a cascata inflamatória da psoríase em três pontos críticos¹⁸. Aprovado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em 2003, tanto nos EUA como na Europa, foi suspensa a sua comercialização em Fevereiro de 2009 por parte da EMEA (Agência Europeia de Medicamentos) por questões de segurança.

A sua eficácia era inferior à observada com os inibidores de TNF- α ¹⁹ além de não ser eficaz no tratamento da artrite psoriática. O seu uso estava particularmente recomendado em doentes com contra-indicação para agentes anti-TNF- α , sobretudo, com elevado risco de tuberculose latente ou doenças desmielinizantes²⁰. O seu uso de forma contínua estava estudado até um período de 36 meses, sem aumento do número de efeitos adversos, novos efeitos secundários ou toxicidade em órgãos alvo²¹. Contudo, a notificação de três casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva ocorridos em doentes em tratamento com efalizumab durante mais de três anos levou a EMEA a concluir que os riscos do efalizumab não superavam os seus benefícios suspendendo a sua utilização²².

O futuro...

A investigação nesta área tem sido intensa, resultando num conhecimento mais pormenorizado da patogenia da psoríase, pelo que, novas terapêutica biológicas têm aparecido. A recente evidência de que, além do linfócito Th1, através da IL-12, TNF- α e INF- γ , também o linfócito Th17 tem um importante papel no desenvolvimento da psoríase através da IL-23, levou à produção de um novo agente, o Ustekinumab. Trata-se de um anticorpo monoclonal, totalmente humano, que se liga à subunidade p40 comum da IL-12 e IL-23, actuando desta forma em ambos os braços da imunidade: o linfócito Th1 e Th17²³. Os ensaios clínicos têm sido promissores. O tratamento com 45 mg de forma subcutânea, às 0 e 4 semanas e posteriormente de 12 em 12 semanas, conduziu a respostas de PASI 75 em mais de 75% dos doentes, com manutenção da eficácia do tratamento durante mais de um ano e meio, acompanhado de um excelente perfil de segurança²⁴.

CONCLUSÃO

Os tratamentos biológicos trouxeram um avanço significativo no tratamento da psoríase devido à sua eficácia, ausência de interações medicamentosas e perfil de segurança. Com o avançar do conhecimento sobre a patogénese da doença, estas terapêuticas vão-se tornando cada vez mais específicas.

Embora os agentes biológicos tenham sido um importante avanço no tratamento da psoríase, o seu lugar exacto na hierarquia das terapêuticas sistémicas só será conhecido após ensaios controlados comparando-os entre si e com os imunossuppressores convencionais, e tal como estes, a sua monitorização deve ser apropriada e cuidadosa.

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.

BIBLIOGRAFIA

1. VAN DE KERKHOFF PC: Consistent control of psoriasis by continuous long-term therapy: the promise of biological treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:639-650
2. SMITH CH, ANSTEY AV, BARKER JN et al: British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in Psoriasis 2005;153:486-497
3. BAUGH JA, BUCALA R: Mechanisms for modulating TNF alpha in immune inflammatory disease. *Curr Opin Drug Discov Dev* 2001;4:635-650
4. JACKSON JM: TNF alpha inhibitors. *Dermatol Therapy* 2007;20:251-264
5. MEASE KB, LANGLEY RG, LEONARDI C et al: Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279-89
6. MEASE PJ, KIVITZ AJ, BURCH FX et al: Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72
7. ANTONI C, KRUEGER GG, DE VLAM K et al: Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1150-7
8. YAMAUCHI PS, GINDI V, LOWE NJ: The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with etanercept: practical considerations on monotherapy, combination therapy and safety. *Dermatol Clin* 2004;22:449-459
9. GISONDI P, GUBINELLI E, COCUROCCIA B, GIROLOMONI G: Targeting tumor necrosis factor-alpha in the therapy of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004;3:175-183

10. BISSONNETTE R: Etanercept for the treatment of psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2006;11:1-4
11. WINTERFIELD L, MENTER A: Psoriasis and its treatment with infliximab-mediated tumor necrosis factor alpha blockade. *Dermatol Clin* 2004;22:437-447
12. MENTER A, GRIFFITHS CE: Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007;370:272-284
13. GORDON KB, LANGLEY RG, LEONARDI C et al: Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind randomized controlled trial and open label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:598-606
14. MERGOLIS D, BILDER W, NENNESSY S et al: The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol* 2001;137:778-783
15. HAMILTON CD: Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:392-8
16. KWON HJ, COTE TR, CUFE MS et al: Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003;138:807-811
17. CALABRESE LH, ZEIN N: Biologic agents and liver toxicity: an added concern or therapeutic opportunity? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:422-3
18. SHEAR NH, LANGLEY RG, HO V: Efalizumab, a reversible T-cell modulator for psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2006;9:4-9
19. MENTER A, GORDON K, CAREY W et al: Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:31-8
20. FRETZIN S, CROWLEY J, JONES L, TOUNG M, SOBELL J: Successful treatment of hand and foot psoriasis with efalizumab therapy. *J Drug Dermatol* 2006;5:838-846
21. GOTTLIEB AB, HAMILTON T, CARO I et al: Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S154-S163
22. INFARMED: Circular Informativa n.º 036/CD, de 19/02/2009
23. KRUEGER GG, LANGLEY RG, LEONARDI C et al: A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007;356:580-92
24. 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;371:1665-73