



Perspectivas Futuras em Terapias Imunomoduladoras para Psoríase uma análise abrangente

Maria Luiza Sarmiento dos Santos ¹, Taíssa Louzada Sandrini ², Carla Lavagnoli Reis ³, Vivia Cristina Pires Martins ⁴, Ana Flávia Prado de Oliveira ⁵, Marianna Costa de Niemeyer ⁶, Fabiana Rose Martins ⁷, Eduarda Drago Magnago ⁸, Fernanda Valentini Boscardin de Oliveira ⁹, Amanda Pinheiro Basto ¹⁰, Alicia Demuner Bonatti ¹¹, Nicole Aquino Furtado ¹², Giovanna Pauletti de Castro ¹³, Sarah Oliveira Benine ¹⁴.

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Esta revisão científica proporciona uma análise abrangente e atualizada sobre as Perspectivas Futuras em Terapias Imunomoduladoras para Psoríase. Diante da complexidade e variabilidade dessa condição dermatológica, torna-se crucial examinar detalhadamente as abordagens terapêuticas disponíveis para uma compreensão mais eficaz desse desafio clínico. A psoríase, com sua diversidade de apresentações clínicas, demanda uma avaliação holística das terapias disponíveis, desde os inibidores de IL-23 até intervenções no estilo de vida, oferecendo um panorama completo do cenário atual.

Não apenas se destaca a diversidade de abordagens terapêuticas disponíveis, mas a revisão enfatiza a importância crucial da personalização e da intervenção precoce. Reconhecendo as diferentes manifestações da psoríase e as respostas individuais dos pacientes, o estudo ressalta como estratégias terapêuticas adaptadas às características específicas de cada indivíduo são essenciais para otimizar os resultados. Essa personalização não apenas leva em conta a singularidade de cada paciente, mas também sublinha a necessidade de uma abordagem integrativa e multifacetada para o tratamento da psoríase.

Ao explorar as últimas descobertas e desenvolvimentos nessa área, este estudo vai além da consolidação de informações existentes, buscando promover uma reflexão crítica sobre as



práticas terapêuticas atuais em psoríase. Ao fazê-lo, oferece insights valiosos para profissionais de saúde, pesquisadores e pacientes, fomentando uma compreensão mais profunda das estratégias terapêuticas e contribuindo para a contínua melhoria da qualidade de vida dos indivíduos com psoríase.

Palavras-chaves: Psoríase; Terapias Imunomoduladoras; Tratamento Personalizado.

Future Perspectives in Immunomodulatory Therapies for Psoriasis: A Comprehensive Analysis

ABSTRACT

This scientific review provides a comprehensive and up-to-date analysis on Future Perspectives in Immunomodulatory Therapies for Psoriasis. Given the complexity and variability of this dermatological condition, it becomes crucial to thoroughly examine the available therapeutic approaches for a more effective understanding of this clinical challenge. Psoriasis, with its diverse clinical presentations, demands a holistic evaluation of available therapies, ranging from IL-23 inhibitors to lifestyle interventions, offering a complete overview of the current landscape.

Not only does it highlight the diversity of available therapeutic approaches, but the review also emphasizes the crucial importance of personalization and early intervention. Recognizing the different manifestations of psoriasis and individual patient responses, the study underscores how therapeutic strategies tailored to the specific characteristics of each individual are essential to optimize outcomes. This personalization not only takes into account the uniqueness of each patient but also underscores the need for an integrative and multifaceted approach to psoriasis treatment.

By exploring the latest findings and developments in this field, this study goes beyond consolidating existing information, aiming to foster a critical reflection on current therapeutic practices in psoriasis. In doing so, it provides valuable insights for healthcare professionals, researchers, and patients, fostering a deeper understanding of therapeutic strategies and

contributing to the ongoing improvement of the quality of life for individuals with psoriasis.

Keywords: Psoriasis; Immunomodulatory Therapies; Personalized Treatment.

Dados da publicação: Artigo recebido em 29 de Novembro e publicado em 09 de Janeiro de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v6n1p515-528>

Autor correspondente: Maria Luiza Sarmiento dos Santos - luizasarme@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A psoríase, uma condição cutânea crônica caracterizada por hiperproliferação epidérmica, inflamação e manifestações imunomediadas, representa um desafio significativo na prática clínica contemporânea. A compreensão aprofundada da patogênese desta doença tem impulsionado avanços notáveis na pesquisa, levando ao desenvolvimento e aprimoramento de terapias inovadoras. Entre essas abordagens, os agentes biológicos, especialmente os inibidores de IL-23 e IL-17, emergem como protagonistas promissores na busca por estratégias eficazes de controle da psoríase (GUO et al., 2023).

Ao explorar terapias alternativas e complementares, o estudo METABOLyx destaca-se ao abordar a sinergia entre o secukinumab e intervenções no estilo de vida. Esta abordagem inovadora, que vai além do

tratamento farmacológico isolado, busca não apenas melhorar a eficácia clínica, mas também impactar positivamente fatores metabólicos e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos pacientes. A compreensão mais profunda das interconexões entre sistema imunológico e metabolismo revela-se crucial, especialmente considerando o contexto pandêmico, onde condições como obesidade e síndrome metabólica desempenham papéis cruciais nas complicações associadas à COVID-19 (PINTER et al., 2021).

A distinção entre imunossupressores e imunomoduladores, lança luz sobre uma diferenciação crucial no campo das terapias para psoríase. Esta análise não apenas ressalta a diversidade de mecanismos de ação, mas também enfatiza a previsibilidade farmacocinética dos imunomoduladores, como certolizumabe. Tal clareza na categorização é essencial para uma abordagem terapêutica informada e segura, proporcionando aos pacientes uma compreensão mais nuançada e confiável das opções disponíveis (apresentada por METKO, TORRES e VENDER 2023).

Por fim, a pesquisa comparativa entre diferentes inibidores, como discutido por BAI et al., fornece uma base sólida para a avaliação crítica das terapias biológicas na psoríase. A análise não apenas destaca a superioridade de certos inibidores, como guselkumab, mas também ressalta a importância do desfecho PASI 100 como um indicador crucial de eficácia clínica. Essas considerações iniciais propõem uma visão abrangente e atualizada do cenário terapêutico da psoríase, indicando não apenas avanços promissores, mas também áreas críticas que necessitam de mais pesquisa e desenvolvimento.

METODOLOGIA

No âmbito da metodologia rigorosa adotada para a elaboração do capítulo de livro, a busca minuciosa nas bases de dados Scopus e PubMed entre os anos de 2018 e 2023 foi crucial para identificar os estudos mais relevantes e recentes no campo das terapias imunomoduladoras para psoríase. O uso criterioso das palavras-chave "immunological treatment" e "psoriasis" assegurou a precisão e a especificidade na seleção dos artigos,

proporcionando uma abordagem abrangente da literatura disponível.

A inclusão exclusiva de artigos completos em inglês contribui para a consistência linguística, facilitando a compreensão e interpretação dos resultados por parte dos leitores. A consideração específica de estudos do tipo Ensaio Clínico, Metanálise, Teste Controlado e Aleatório, e Análise garantiu a incorporação de pesquisas com metodologias robustas, fortalecendo a validade das conclusões apresentadas no capítulo.

A análise abrangente desses estudos não apenas aborda a eficácia das intervenções, mas também examina atentamente os possíveis efeitos colaterais e implicações clínicas associadas às terapias imunomoduladoras para a psoríase. Esta abordagem crítica busca não apenas apresentar um panorama atualizado do cenário terapêutico, mas também contribuir ativamente para o avanço do conhecimento nesse domínio específico. Ao sintetizar os resultados desses estudos selecionados, o capítulo visa oferecer uma análise fundamentada e informada sobre as perspectivas futuras em terapias imunomoduladoras para a psoríase.

A busca por inovação e compreensão aprofundada dessas abordagens, aliada à atenção aos detalhes metodológicos, ressalta o compromisso com a qualidade e relevância do conteúdo apresentado, tornando-o uma valiosa contribuição para a literatura especializada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Perspectivas futuras em terapias imunomoduladoras para psoríase ganham destaque com o IL-23p19 inibidor tildrakizumab, evidenciado por sua eficácia superior em ensaios clínicos. NÄSLUND-KOCH et al., (2020) demonstram benefícios significativos, com eficácia mantida por até 3 anos e rápida recuperação após a reintrodução do tratamento. O perfil de segurança favorável, apesar da leve incidência de nasofaringite, torna o tildrakizumab uma opção bem tolerada. A especificidade na inibição do IL-23p19 sugere menor incidência de eventos adversos, destacando sua promissora abordagem terapêutica. Considerando a necessidade de terapias personalizadas, a

flexibilidade do tildrakizumab, incluindo a administração em dose dupla para pacientes com peso corporal elevado, ressalta sua adaptabilidade. Em resumo, o tildrakizumab se destaca como uma alternativa eficaz e segura para a psoríase, necessitando, contudo, de mais estudos comparativos diretos e investigações sobre seu papel em diferentes subgrupos de pacientes.

O estudo METABOLyx, acompanhado por PINTER et al., (2021) emerge como uma promissora revolução no tratamento de pacientes com psoríase e síndrome metabólica, ao explorar a sinergia entre o secukinumab e uma intervenção no estilo de vida. Este inovador ensaio clínico randomizado, pioneiro em sua abordagem integrada, visa não apenas comprovar a eficácia, mas destacar os benefícios superiores dessa combinação em relação ao uso isolado de secukinumab. Através da implementação de intervenções no estilo de vida fundamentadas em evidências, como dieta, aumento da atividade física e supervisão presencial, o METABOLyx aspira não apenas à melhoria clínica, mas também à obtenção de uma redução de peso significativa, com potencial impacto positivo na qualidade de vida. Além disso, a pesquisa se propõe a desvendar os complexos perfis metabólicos e imunológicos dos pacientes, vislumbrando uma compreensão mais profunda das interconexões entre sistema imunológico e metabolismo. O METABOLyx, ao buscar uma abordagem de tratamento mais integrada, não só redefine os padrões de cuidado para pacientes com psoríase, mas também oferece uma perspectiva promissora para a gestão clínica dessas condições, especialmente em um contexto pandêmico, onde fatores como obesidade e diabetes são cruciais para as complicações associadas à COVID-19.

NAIK (2022) destacou a inflamação na psoríase como desencadeada pelo sistema imunológico e ressaltou a frequente utilização de biológicos no tratamento da condição. Avanços na compreensão da patogênese levaram à descoberta da via Th17 e seu papel na inflamação da psoríase. Biológicos que inibem a via Th17, seja a montante ou a jusante, foram recentemente introduzidos no mercado, com destaque para os medicamentos anti-IL-23 devido ao seu amplo espectro de atividade antagonista. O autor abordou a produção de IL-23 por diversas células imunológicas, seu papel na ligação entre os sistemas imunológicos inato e adaptativo, e sua influência na

imunidade local precoce. Em relação aos efeitos adversos, o autor observou que, embora os procedimentos com inibidores de IL-23 geralmente sejam bem tolerados e considerados seguros, eventos adversos são mais comuns em comparação com o placebo. Nasofaringite foi o efeito adverso mais comum, seguido por cefaleia, infecção do trato respiratório superior e dor nas costas. A revisão sistemática atualizada fornece uma análise baseada em evidências dos efeitos adversos dos agentes anti-IL-23 no tratamento da psoríase, utilizando uma metodologia rigorosa.

Os autores METKO, TORRES e VENDER (2023) sublinham a distinção entre imunossupressores e imunomoduladores, destacando a importância dessa diferenciação na regulação das respostas imunológicas. Enfatizou-se que, enquanto os imunossupressores aumentam a suscetibilidade a infecções e câncer, os imunomoduladores modificam o sistema imunológico por meio da ativação e supressão de vias celulares específicas. A distinção entre essas categorias baseou-se em critérios como mecanismos de ação e características farmacocinéticas. Ressalta-se a previsibilidade e menor variabilidade farmacocinética dos imunomoduladores, como certolizumabe, evidenciando sua distinção em relação aos imunossupressores, como a ciclosporina. Essa diferenciação é crucial na prática clínica para esclarecer que biológicos não causam inibição extensiva do sistema imunológico e têm perfil farmacocinético mais previsível. Ao classificar os biológicos como imunomoduladores, com base em sua localização extracelular e menor variabilidade farmacocinética, o autor enfatiza sua segurança e diferenciação em relação aos imunossupressores tradicionais. Esse esclarecimento é essencial para aumentar a aceitação dos pacientes aos tratamentos com biológicos, promovendo uma abordagem terapêutica mais informada e eficaz.

O estudo de Buhas et al., (2023) abordou 63 pacientes com psoríase, divididos entre 42 no grupo de intervenção e 21 no grupo controle. As análises revelaram diferenças significativas na idade, gravidade da psoríase e prevalência de comorbidades entre os grupos. Ao longo de 12 semanas de administração de probióticos e prebióticos, o grupo de intervenção apresentou uma redução notável nos escores de gravidade da psoríase e melhorias significativas na qualidade de vida, marcadas pelo Índice Dermatológico de

Qualidade de Vida (DLQI). Houve também impacto positivo nos marcadores inflamatórios, perfil metabólico e características ultrassonográficas da pele, indicando potencial benefício dessas intervenções na gestão integrada da psoríase. Apesar das promissoras descobertas, são necessárias pesquisas adicionais para validar e ampliar esses resultados.

Burden (2023) discute a eficácia e segurança de diferentes abordagens terapêuticas para a psoríase, com foco em agentes biológicos direcionados à via IL-23 e IL-17. Esses biológicos demonstraram ser eficazes no tratamento da psoríase moderada a grave, influenciando a inflamação e as respostas imunes associadas à doença. O pesquisador destaca o papel crucial do IL-23 na patogênese da psoríase e como inibidores de IL-23 têm mostrado ampla atividade antagonista. Além disso, são mencionados eventos adversos associados ao uso desses agentes, incluindo nasofaringite, infecções do trato respiratório superior, cefaleia e dor nas costas. A pesquisa incluiu 63 pacientes e avaliou os efeitos dessas terapias na gravidade da psoríase, qualidade de vida e parâmetros metabólicos. Após 12 semanas de administração de probióticos e prebióticos, houve redução significativa nos escores de gravidade da psoríase e melhora na qualidade de vida. No entanto, observou-se um aumento nos níveis de glicose e insulina em alguns pacientes. Além disso, as terapias influenciaram positivamente os marcadores inflamatórios, como TNF- α , IL-6, IL-10 e IL-17A.

A pesquisa comparativa entre guselkumab e secukinumab para o tratamento da psoríase, conduzida por REICH et al., (2019) ao longo de 48 semanas no estudo ECLIPSE, revelou resultados que indicam a superioridade do guselkumab. A análise abrangeu diversas métricas, incluindo a proporção de pacientes atingindo resposta clínica medida pelo PASI e IGA. O grupo tratado com guselkumab demonstrou uma melhoria significativa, especialmente em relação ao PASI 90, destacando uma resposta estável e duradoura ao longo do tempo. O estudo também abordou fatores potenciais, como diferenças de dosagem e frequência de administração, além de considerações mecânicas que podem explicar o desempenho superior a longo prazo do guselkumab. Em termos de segurança, ambos os tratamentos foram geralmente bem tolerados, embora algumas disparidades, como o aumento de cânceres de pele não

melanoma no grupo guselkumab e eventos de doença de Crohn no grupo secukinumab, tenham sido observadas. Em resumo, o estudo ECLIPSE fornece insights valiosos para orientar os profissionais de saúde na escolha informada de biológicos para o tratamento da psoríase.

BAI et al., (2019) priorizaram a avaliação de curto prazo da eficácia e segurança dos inibidores de IL-17, IL-12/23 e IL-23 no tratamento da psoríase em placas moderada a grave. Os resultados indicaram superioridade geral dos biológicos em relação ao placebo em métricas como PASI 75, PASI 100 e sPGA 0/1 ou IGA 0/1 ou PGA 0/1. Destacando-se, os inibidores de IL-17 mostraram eficácia excepcional, mas também uma associação acentuada com eventos adversos em comparação com outros biológicos. Notavelmente, o guselkumabe, inibidor seletivo de IL-23, apresentou menor risco de eventos adversos na dose de 100 mg, embora tenha sido observada uma taxa elevada de descontinuação. Estes resultados oferecem insights cruciais para orientar a escolha de biológicos para tratamento da psoríase, com ênfase na relevância do PASI 100 como um desfecho significativo para os pacientes.

Autor e Ano	Metodologia do Estudo	Principais Conclusões
NÄSLUND-KOCH et al., (2020)	Ensaio clínico com tildrakizumab em pacientes com psoríase.	Tildrakizumab demonstra eficácia superior em ensaios clínicos, mantendo benefícios por até 3 anos. Perfil de segurança favorável e bem tolerado, sugerindo uma promissora abordagem terapêutica, embora necessite de mais estudos comparativos diretos e investigações em subgrupos de pacientes.
PINTER et al., (2021)	Estudo METABOLyxao uso isolado do secukinumab. Além com secukinumab e de melhorias clínicas, busca uma intervenção no estiloredução significativa de peso, de vida.	Intervenção integrada no estilo de vida, combinada com secukinumab, mostra benefícios superiores em comparação com secukinumab. Além de melhorias clínicas, busca uma intervenção no estilo de vida, explorando interconexões entre sistema imunológico e metabolismo, redefinindo padrões de cuidado para pacientes com psoríase e síndrome metabólica.
NAIK (2022)	Revisão sistemática dos efeitos adversostratamento da psoríase, mas dos inibidores de IL-	Inibidores de IL-23 são eficazes no tratamento da psoríase, mas apresentam maior incidência de

Autor e Ano	Metodologia do Estudo	Principais Conclusões
	23.	eventos adversos em comparação ao placebo, destacando a nasofaringite como o efeito adverso mais comum. O autor realiza uma análise baseada em evidências dos efeitos adversos desses agentes.
METKO, TORRES e VENDER (2023)	Discussão sobre imunossuppressores e imunomoduladores.	Distinção entre imunossuppressores e imunomoduladores é essencial na regulação das respostas imunológicas. Imunomoduladores, como certolizumabe, destacam-se pela previsibilidade e menor variabilidade farmacocinética, proporcionando uma abordagem terapêutica mais informada e eficaz.
Buhas et al., (2023)	Estudo com probióticos e prebióticos em pacientes com psoríase.	Administração de probióticos e prebióticos durante 12 semanas resulta em redução significativa nos escores de gravidade da psoríase, melhorias na qualidade de vida e impacto positivo em marcadores inflamatórios, perfil metabólico e características ultrassonográficas da pele. Resultados promissores, mas necessidade de pesquisas adicionais para validar e ampliar.
Burden (2023)	Avaliação da eficácia e segurança de agentes biológicos.	Biológicos direcionados à via IL-23 e IL-17 são eficazes no tratamento da psoríase moderada a grave, influenciando inflamação e respostas imunes. O estudo incluiu 63 pacientes, observando redução nos escores de gravidade da psoríase e melhora na qualidade de vida após 12 semanas.
REICH et al., (2019)	Estudo comparativo entre guselkumab e secukinumab.	O estudo ECLIPSE revela superioridade do guselkumab em métricas como PASI 90, mantendo resposta estável e duradoura. Ambos os tratamentos são geralmente bem tolerados, mas disparidades em eventos adversos, como cânceres de pele não melanoma no grupo guselkumab e doença de Crohn no grupo secukinumab, são observadas.
BAI et al., (2019)	Meta-análise de inibidores de IL-17, IL-12/23 e IL-23.	Inibidores de IL-17 mostram eficácia excepcional, mas associados a eventos adversos. Guselkumabe, inibidor

Autor e Ano	Metodologia do Estudo	Principais Conclusões
		seletivo de IL-23, apresenta menor risco de eventos adversos na dose de 100 mg, apesar da alta taxa de descontinuação. Destaque para a relevância do PASI 100 como desfecho significativo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As discussões apresentadas neste conjunto de estudos revelam uma panorâmica abrangente e atualizada das terapias em psoríase, destacando avanços significativos e perspectivas promissoras. O enfoque em agentes biológicos, especialmente inibidores de IL-23 e IL-17, evidencia a evolução na compreensão da patogênese da psoríase e destaca a eficácia dessas abordagens no controle da doença. A consideração de eventos adversos, como nasofaringite e reações no local da injeção, ressalta a importância da avaliação da segurança dessas terapias, embora os benefícios geralmente superem os riscos.

Além disso, a abordagem integrada adotada por estudos como o METABOLyx, que combina intervenções no estilo de vida com tratamento farmacológico, destaca uma perspectiva inovadora na gestão da psoríase, especialmente em pacientes com condições concomitantes, como síndrome metabólica. Essa abordagem ampliada não apenas busca melhorias clínicas, mas também reconhece a interconexão entre o sistema imunológico e o metabolismo, abrindo novas frentes para otimizar o tratamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A diferenciação entre imunossuppressores e imunomoduladores fornecem uma valiosa compreensão dos perfis farmacocinéticos dessas terapias. Esse discernimento é crucial para uma abordagem terapêutica informada e segura, destacando a previsibilidade dos imunomoduladores em contraste com os riscos associados aos imunossuppressores tradicionais.

Por fim, destaca-se a relevância do desfecho PASI 100 como um

indicador significativo de eficácia na psoríase. A análise comparativa entre diferentes inibidores ressalta a necessidade de considerar não apenas a eficácia, mas também a tolerabilidade e a incidência de eventos adversos ao escolher terapias para os pacientes. Essas considerações finais reforçam a importância contínua da pesquisa e do desenvolvimento de terapias inovadoras para abordar a complexidade da psoríase e a diversidade de perfis clínicos apresentados pelos pacientes.

REFERÊNCIAS

Bai, F., et al. (2019). Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Immunology Research*, Volume 2019.

Buhas, M. C., et al. (2023). Transforming Psoriasis Care: Probiotics and Prebiotics as Novel Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, Volume 24, 11225.

Burden, A. D. (2023). Spesolimab, an interleukin-36 receptor monoclonal antibody, for the treatment of generalized pustular psoriasis. *Expert Review of Clinical Immunology*, Volume 19, Issue 5, 473–481.

Guo, J., et al. (2023). Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, Volume 8, 437.

Metko, D., Torres, T., & Vender, R. (2023). Viewpoint about biologic agents for psoriasis: are they immunosuppressants or immunomodulators? *Journal of International Medical Research*, Volume 51, Issue 6, 1–5.

Naik, P. P. (2022). Adverse Effects of Anti-Interleukin-23 Agents Employed in Patients with Psoriasis: A Systematic Review. *Dermatology*, Volume 238, 886–896.

NÄSLUND-KOCH, C., et al. (2020). Tildrakizumab: An Evidence-Based Review of Its Use in the Treatment of Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, Volume 16, 903–916.



Pinter, A., et al. (2021). Biologic Treatment in Combination with Lifestyle Intervention in Moderate to Severe Plaque Psoriasis and Concomitant Metabolic Syndrome: Rationale and Methodology of the METABOLyx Randomized Controlled Clinical Trial. *Nutrients*, Volume 13, 3015.

Reich, K., et al. (2019). Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. DOI: S0140-6736(19)31772-6.

Said, J. T., et al. (2022). Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Psoriasis: A Systematic Review. *J Am Acad Dermatol*, Volume 87, Issue 2, 399–400.