



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Editorial

Uma nova era na terapia em psoríase e artrite psoriática: novos mecanismos de ação e a introdução de biossimilares



A new era in psoriasis and psoriatic arthritis therapy: new mechanisms of action and the introduction of biogeneric drugs

A interleucina-17 é uma citocina pró-inflamatória que age aumentando a expressão de quimiocinas que recrutam neutrófilos e monócitos ao local do processo inflamatório. Produzida por subtipos de linfócitos T auxiliares e induzida por outra interleucina (a IL-23), a IL-17 inicia sua função ao se unir a um receptor na membrana celular (IL-17R).¹ A neutralização desta função por meio do bloqueio da união ao receptor, ou pela administração do anticorpo específico contra a interleucina, gera o potencial de uma nova terapia biológica para doenças autoimunes como a psoríase e a artrite psoriática.^{2,3}

A introdução de um novo agente biológico, com um mecanismo de ação diferente, deve reescrever a história das terapias biológicas para a psoríase e outras doenças autoimunes. O anticorpo monoclonal neutralizador IL17 (secukinumab) deve receber a aprovação da ANVISA no final de 2015 ou início de 2016.² O Food and Drug Administration (FDA) norte-americano recomendou a aprovação de modo quase unânime do secukinumab para o tratamento da psoríase. Este fármaco foi aprovado meses atrás pela European Medicines Agency (EMA) com o nome comercial Cosentyx. Outros dois agentes biológicos devem também chegar ao mercado em pouco tempo: o Ixekizumab e o brodalumab, um anticorpo monoclonal contra o receptor do IL17. O que mais chama a atenção nos estudos que levaram à aprovação do anti-IL17 é que os estudos que realizaram a comparação direta entre o etanercept e o ustekinumab – que são parte da terapia biológica padrão para a psoríase – mostram que o anti-IL17 apresenta eficácia clínica superior em relação ao anti-TNF e ao anti-IL12-23.

Em um estudo com 1.307 pacientes que receberam secukinumab, a resposta ao anti-IL17 foi mais robusta quando comparado ao etanercept. Quando comparado ao ustekinumab após 4 meses em um ensaio clínico de fase 3, a maior parte dos pacientes alcançou o PASI 90 em uma porcentagem

mais significativa quando comparado ao grupo que recebeu somente ustekinumab. Semelhantemente ao que parece ocorrer na artrite reumatoide, pequenas moléculas também devem ocupar espaço no tratamento da psoríase e da artrite psoriática. Este é o caso do Apremilast, um inibidor da fosfodiesterase e modulador dos níveis de AMP cíclico que foi recentemente aprovado pelo FDA. Um dos aspectos que trouxe alguma controvérsia com relação à análise dos ensaios clínicos foi que, na aprovação deste agente, não foi levada em consideração a massa corporal. Deve-se ter em mente que os pacientes com psoríase tendem a ser obesos quando comparados a indivíduos da mesma idade sem a doença. Outro aspecto a ser considerado é que, não sendo um agente biológico, mas sintético, a indústria farmacêutica o está lançando no mercado com preços semelhantes aos dos agentes biológicos.⁴⁻¹⁰ A IL17 é uma citocina pró-inflamatória que exerce um papel importante na perpetuação da placa psoriática. O receptor para o IL17 pode ser encontrado na superfície dos queratinócitos, e o seu bloqueio reverte a histopatologia da lesão psoriática. Com o uso dos anti-IL17, é possível obter um clareamento quase completo das lesões cutâneas e uma melhora simultânea na artrite associada, principalmente se este for o primeiro agente biológico a ser utilizado. Semelhantemente ao que ocorre na artrite reumatoide e na psoríase, depois de 3 anos, menos da metade dos pacientes que obtiveram respostas iniciais favoráveis ainda apresentam respostas clínicas convincentes. Este fenômeno, também conhecido como “fadiga aos agentes biológicos” parece ser comum em pacientes reumáticos e com placas psoriásicas.

Os efeitos adversos dos anti-IL17 são mais de natureza infecciosa, mas não parecem ser um problema de magnitude quando comparados aos anti-TNFs. Como pouco menos da metade dos pacientes com psoríase apresenta manifestações articulares, ensaios clínicos de fase 3 avaliando o anti-IL17

estão em andamento, alguns deles em fase final de avaliação. A estratégia de bloqueio da citocina IL17 na artrite inflamatória e, em particular, na psoríase, deve preparar o caminho para uma nova fase no arsenal da terapia biológica, especialmente considerando que o mercado deve disponibilizar fármacos anti-TNF biogênicos em breve ou quase que simultaneamente à introdução do anti-IL17 para o tratamento das artrites imunes inflamatórias.^{11,12}

Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Miossec P, Korn T, Kuchoo UH. IL-17 and type 17 helper T cells. *New England Journal of Medicine*. 2009;361:888-98.
- Marinoni B, Ceribelli A, Massarotti MS, Selmi C. Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Auto Immun Highlights*. 2014;5(1):9-19.
- Chiricozzi A, Krueger JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(8):993-1005.
- Langley RG, Elewski BE, Labwhol M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis -Results of two phase 3 trials. *New England Journal of Medicine*. 2014;371:326-38.
- Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *The Lancet*. 2015;386(9993):541-51.
- Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW. Brodalumab an anti IL17R monoclonal antibody in Psoriatic Arthritis. 2014;370:2295-306.
- Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:400-9.
- Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74(4):423-41.
- Scheinberg M, Goldenberg J, Feldman DP, Nóbrega JL. Retrospective study evaluating dose standards for infliximab in patients with rheumatoid arthritis at Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil. *Clin Rheumatol*. 2008;27(8):1049-52.
- Golmia RP, Scheinberg MA. Retention rates of infliximab and tocilizumab during a 3-year period in a Brazilian hospital. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013;11(4):492-4. English, Portuguese.
- Scheinberg M, Castañeda-Hernández G. Anti-tumor necrosis factor patent expiration and the risks of biocopies in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):501.
- Scheinberg M. Therapy: Facing up to biosimilar agents-the ACR position. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(6):322-4.

Morton Scheinberg^{a,b}

^a Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

^b Centro de Pesquisas Clínicas, Hospital AACD, São Paulo, SP, Brasil

E-mail: morton@osite.com.br

Recebido em 30 de junho de 2015

Aceito em 24 de setembro de 2015

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.09.001>