

# **O efeito do uso de medicamentos biológicos na qualidade de vida de pacientes com psoríase moderada a grave: uma revisão da literatura**

Mauricio Telles <sup>(1)</sup>; Samara Jamile Mendes <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Curso de Especialização em Economia e Gestão em Saúde. Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo (USP). E-mail: telles@mauricio@hotmail.com

<sup>(2)</sup> Orientadora do Curso de Especialização em Economia e Gestão em Saúde. Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo (USP). E-mail: samarajm@gmail.com

## **RESUMO**

A psoríase é uma doença crônica inflamatória que apresenta um impacto negativo significativo na qualidade de vida dos pacientes. Nesse sentido, o tratamento com medicamentos imunobiológicos pode ser uma estratégia eficaz no combate a psoríase e na melhora da qualidade de vida. Este trabalho é uma revisão narrativa da literatura que teve por objetivo analisar a literatura científica sobre o uso de medicamentos biológicos na qualidade de vida de pacientes com psoríase. Foram selecionados estudos randomizados controlados, disponíveis livremente para acesso, a partir de uma pesquisa exploratória nas bases de dados disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde Pública – BVS (Lilacs e Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica – Medline), Pubmed e Scielo. Foram incluídos 03 artigos com acesso irrestrito. Assim, devido a pequena amostra de trabalhos disponíveis, foram também considerados mais 04 outros trabalhos (incluindo revisões sistemáticas e meta-análises) para discussão da pergunta norteadora deste trabalho. A partir dos resultados analisados, **conclui**-se que os medicamentos biológicos mostram benefícios significantes na qualidade de vida de pacientes com psoríase moderada a grave.

**Palavras-chave:** PASI, DLQI, Inter leucinas, IL 17, IL23, IL12/23

## **ABSTRACT**

Psoriasis is a chronic inflammatory disease that has a significant negative impact on patients' quality of life. Treatment with biologic agents can be an effective strategy in combating psoriasis and improving quality of life. The present work is a narrative review of the literature that aimed to analyze the scientific literature on the use of biologic agents in the quality of life of patients with psoriasis. Freely available randomized controlled trials were selected from an exploratory search in the databases available at the Virtual Library in Public Health (BVS) (Lilacs and Online Medical Literature Search and Analysis System - Medline), Pubmed and Scielo. 03 articles with unrestricted access were included. Due to the small sample of free available papers, another 04 other works (including systematic reviews and meta-analyzes) were also considered to the discussion of the present work. Based on the results analyzed, we conclude that biological drugs show significant benefits in the quality of life of patients with moderate to severe psoriasis.

**Key words:** PASI, DLQI, interleukin IL-17, IL-12/-23, IL-23

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**CID Código Internacional de Doenças**

**DLQI Índice de Qualidade de Vida Dermatológica**

**OMS Organização Mundial de Saúde ONG Organização Não Governamental**

**PGPA Patient's Global Psoriasis Assessment**

**PASI Psoriasis Area and Severity Index**

**PCDT Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**

**PGA Psoriasis Global Assessment**

**PSO Psoríase**

**QV Qualidade de Vida**

**RAM Reação Adversa a Medicamentos**

**RTC Randomized control trial**

**TNF Fator de Necrose Tumoral TNF  $\alpha$  Fator-alfa de Necrose Tumoral**

**UV Luz Ultravioleta**

**VAS Visual Analogic Scale**

### **1. Introdução**

A psoríase é uma doença crônica inflamatória que se desenvolve em aproximadamente 2-3% do mundo população, afetando principalmente a pele dos pacientes acometidos. Comumente, a psoríase se apresenta em placas, que aparecem como áreas eritematosas cobertas nitidamente demarcadas em branco (1-3). Estados Membros da OMS reconhecem a psoríase como uma doença não transmissível séria, destacando que muitas pessoas no mundo sofrem sem necessidade em virtude do diagnóstico incorreto ou tardio, de opções de tratamento inadequadas e/ou do acesso insuficiente aos cuidados de saúde. Nesse sentido, e de maneira comparável a outras doenças importantes, a psoríase apresenta um impacto negativo significativo na qualidade de vida das pessoas afetadas pela doença (1, 4, 5).

De fato, os impactos da psoríase na qualidade de vida de pacientes acometidos é um ponto de relevância significativa. Muitos pacientes podem apresentar prejuízos em

suas atividades da vida diárias, a partir de constrangimentos, discriminação e outros problemas no local de trabalho/estudos, além de relações interpessoais problemáticas e quadros de ansiedade e depressão (4). Cerca de dois terços dos pacientes apresentam um curso da doença que requer tratamento durante a vida adulta e casos graves são frequentemente controlados de forma insatisfatória e de manejo caro. Sendo assim, o controle da psoríase para melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos é um dos principais objetivos de médicos e dos próprios pacientes.

Embora não haja, atualmente, um tratamento para a psoríase que apresente uma cura para a doença, os tratamentos disponíveis podem proporcionar um alívio temporário, sendo dirigidos a diminuir os sinais e sintomas da doença (1, 4). Importaneamente, existem tratamentos que podem promover resultados importantes para que estes pacientes possam ter uma qualidade de vida melhorada e assim possam desempenhar suas atividades de vida diárias satisfatoriamente. Diante à uma insatisfação generalizada com os tratamentos para a psoríase primeiramente disponíveis no mercado, o surgimento de um conjunto de medicamentos chamados “terapias biológicas”, produtos “biológicos”, ou ainda “imunobiológicos”, um novo grupo de tratamentos sistêmicos, apresenta uma nova perspectiva para os pacientes e seus médicos (1, 4).

Os imunobiológicos são moléculas de natureza proteica, semelhantes a proteínas animais ou humanos, sendo susceptíveis à digestão no trato gastrointestinal. Apresentam tamanho molecular relativamente grande, sendo, por isso, administradas por via parenteral (subcutânea, intramuscular ou intravenosa). Neste sentido, os biológicos aprovados para o tratamento de adultos com psoríase moderada a grave incluem alefacepte, efalizumabe, etanercepte e infliximabe, (1, 2, 4, 6, 7). De fato, desde 2010, foram lançados tratamentos biológicos focados na psoríase moderada a grave (ustequinumabe, secuquiumabe, ixikizumabe, rizanquizimabe, brodalumabe, entre outros) com o objetivo de maior eficácia e promoção de melhora na qualidade de vida dos pacientes. Maior eficácia significa lesões dos pacientes sendo eliminadas em maior proporção, passando de uma escala PASI75 para PASI90 (i.e. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)), uma estimativa subjetiva calculada pelo avaliador. Com relação a qualidade de vida, o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) foi usado como medida de resultado específica para dermatologia na maioria dos estudos, juntamente com um questionário geral de qualidade de vida chamado Short Form-36 (SF36) e com as escalas de qualidade de vida em dermatologia (DQOLS), outro

questionário específico para dermatologia (5, 8). Sendo assim, tanto para o paciente, como também para o médico, torna-se importante o melhor entendimento da avaliação dos efeitos dos medicamentos biológicos disponíveis sobre a gravidade dos sintomas de pele, bem como sobre o maior impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes acometidos (4). Nesse sentido, sabe-se que o uso de cada uma dessas terapias para psoríase é apoiado por dados de ensaios clínicos randomizados publicados que têm demonstrado que o tratamento com medicamentos imunobiológicos pode ser uma estratégia eficaz no combate a psoríase e na melhora da qualidade de vida de pacientes acometidos (1, 4, 5, 8, 9). Diante do exposto, o presente trabalho buscou realizar uma revisão narrativa da literatura a fim de melhor entender como o tratamento da psoríase moderada a grave por medicamentos imunobiológicos interfere na qualidade de vida de pacientes afetados pela doença.

<b>2 OBJETIVOS</b>
<b>Objetivo Geral</b>
Analisar a literatura científica sobre o uso de medicamentos biológicos na qualidade de vida de pacientes com psoríase.
<b>Objetivos Específicos</b>
A). Descrever como se dá o uso de medicamentos biológicos na Psoríase.

B). Verificar as relações da psoríase com a qualidade de vida dos pacientes antes do uso dos medicamentos biológicos.

### 3 MÉTODO

O presente trabalho é uma revisão narrativa da literatura sobre os conceitos de uso de medicamentos biológicos para o tratamento da Psoríase moderada a grave e seus impactos na qualidade de vida destes pacientes.

Foi realizada uma pesquisa exploratória a partir das bases de dados disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde Pública – BVS (Lilacs e Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica – Medline), Pubmed e Scielo.

A definição de descritores para a busca foi realizada a partir da pergunta de pesquisa, permitindo a formulação das sintaxes para encontrar a literatura adequada para a revisão proposta. A pergunta de pesquisa utilizada para nortear esta revisão foi: **O efeito do uso de medicamentos biológicos na qualidade de vida de pacientes com psoríase moderada a grave?**

A busca bibliográfica foi realizada a partir da combinação dos descritores selecionados a priori utilizando-se as sintaxes necessárias para refinar a busca. A composição sintática realizada do tema parte da compreensão de três eixos temáticos (descritores principais) de interesse, identificados a partir da pergunta da pesquisa:

i. Psoríase

ii. Qualidade de Vida

iii. Biológicos

Para cada um deles foram buscados descritores específicos na plataforma Decs - Descritores em ciências da saúde, verificando a aplicabilidade a partir das respectivas definições e utilizando pré-buscas. Para que as buscas contemplassem vários descritores relevantes foram compostas sintaxes com os operadores booleanos “OR” e “AND”, conforme descrito abaixo:

i. Psoríase

O primeiro eixo é composto de descritores relacionados a Psoríase. Os descritores e sinônimos relacionados a psoríase encontrados foram:

**Psoríase Pustular de palmas e plantas dos pés, Pustulose Palmoplantar, Pustulose de palmas, plantas dos pés, Artrite Psoriásica, psoríase artropática.**

ii. Qualidade de vida

O segundo eixo é composto de descritores relacionados a Qualidade de Vida de pacientes com Psoríase. Os descritores MeSH e sinônimos relacionados a Qualidade de vida encontrados foram:

**HRQOL, QVRS, Qualidade de Vida Relacionada à Saúde e o próprio termo Qualidade de vida.**

iii. Biológicos

Finalizando com o 3º eixo que é composto por artigos que envolvem o tratamento da Psoríase moderada a grave com medicamentos Imunobiológicos. Os descritores MeSH e sinônimos relacionados a medicamentos biológicos foram:

**Biofarmácos, drogas biológicas, medicamentos biológicos, produtos biológicos, produtos biofarmacêuticos, remédios biológicos e Imunomodulador.**

Após estes achados realizou-se as combinações tanto na BVS quanto no PubMed e Scielo e foram compostas sintaxes com os operadores booleanos “OR” e “AND”, conforme descrito abaixo.

As possibilidades de síntese estão ordenadas na tabela 1. Sendo que nesta fase foi adicionado o filtro “Ensaio Controlado Randomizado” para um melhor direcionamento nas pesquisas.

Tabela 1: Número de publicações para cada sintaxe.

Base de dados	Sintaxe	Número de publicações
---------------	---------	-----------------------

<p><b>BVS</b></p>	<p>(tw:(psoriasis)) AND (tw:(quality of life)) AND (tw:(biologic))</p> <p>+ filtro – Ensaios Clínicos Controlados</p>	<p>121</p>
	<p>(tw:(psoríase)) AND (tw:(qualidade de vida)) AND (tw:(biológico)) + Filtro – Ensaios clínicos controlados</p>	<p>36</p>
<p><b>PubMed</b></p>	<p>((psoriasis) AND (quality of life)) AND (biologic*) + filtro – Randomized controlled trials</p>	<p>40</p>
<p><b>PubMed</b></p>	<p>((psoriasis) AND (quality of life)) AND (biologic*) AND (brazil) + Filtro – randomized controlled trials</p>	<p>0</p>
<p><b>Scielo</b></p>	<p>(psoriasis) AND (quality of life) AND (biologic*)</p>	<p>12</p>



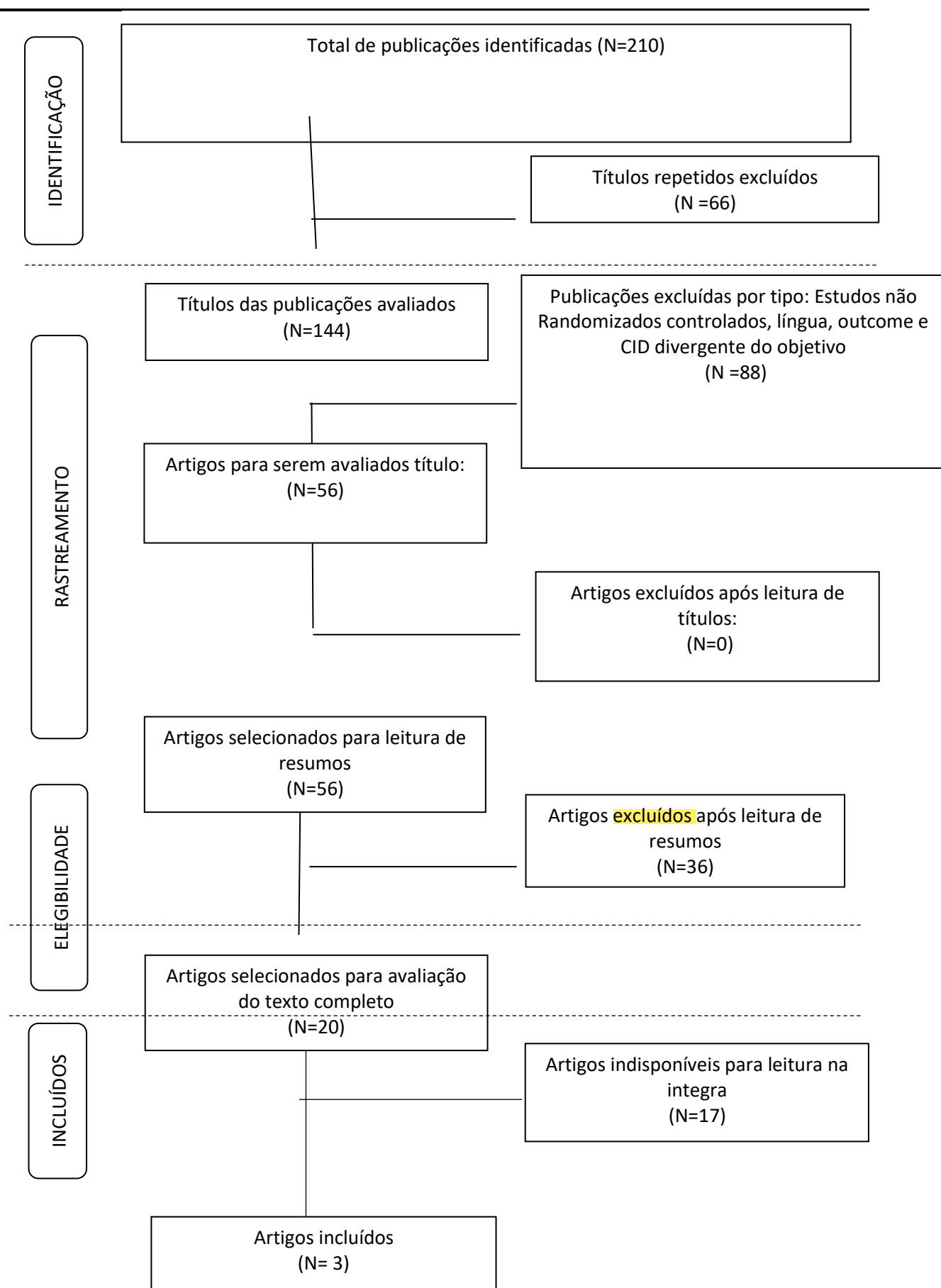
<b>Scielo</b>	(psoríase) AND (qualidade de vida) AND (biológico)	1

Foi realizada busca bibliográfica nas bases de dados e identificou-se um total de 210 artigos científicos conforme tabela 1.

Os artigos foram exportados para o software Zotero (um gerenciador de referências em software livre e de código aberto para gerenciar dados bibliográficos e materiais relacionados a pesquisa), no qual foram removidos 66 artigos duplicados entre as bases de dados e gerada uma planilha em Excel para a realização da seleção dos dados.

Na tabela 2 é apresentado o fluxograma descrevendo os processos de seleção dos artigos incluídos na revisão,

**Figura 2.** Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos na revisão



A seleção dos estudos elegíveis foi realizada por meio da leitura dos títulos e resumos, estabeleceu-se como data de corte artigos publicados antes do ano 2000. Os estudos sabidamente elegíveis e os que geraram dúvidas em relação à elegibilidade foram lidos na íntegra, pela leitura de seu texto completo. No final do processo de seleção, permaneceram na revisão 03 artigos científicos (Quadro 2) para compor a análise e síntese de resultados para responder à pergunta de pesquisa.

**Quadro 2.** Dados analisados e sintetizados de forma a sumarizar as evidências disponíveis sobre o uso de medicamentos biológicos na qualidade de vida de pacientes com psoríase moderada a grave.

Título	Ano	Autor	Objetivo	Principais Resultados relacionados a qualidade de vida	Conclusões
Clinical Benefits in Patients With Psoriasis After Efalizumab Therapy: Clinical Trials Versus Practice (10)	2004	Roberto R. Ricardo, BS; Matthew Rhoa, MD; Elaine K. Orenberg, PhD; Nicole Li, PhD; Amy Chen Rundle, MS; Ivor Caro, MD	O objetivo do estudo foi avaliar algumas das ferramentas de medição usadas em ensaios clínicos para torná-los mais aplicáveis à prática de dermatologistas.	Análises post hoc demonstraram que os pacientes que alcançaram uma resposta ao tratamento de PASI 75, bem como aqueles que alcançaram PASI 50, mas menor que PASI 75, tiveram melhorias significativas todas as medidas de qualidade de vida dos pacientes (DLQI, PGPA, VAS para avaliação de prurido e sub escalas de frequência e gravidade de PSA) em comparação com todos os pacientes tratados	Em resumo, a terapia subcutânea com efalizumabe realizada uma vez por semana é uma nova terapia para psoríase que fornece melhorias estatisticamente significantes na psoríase crônica moderada a grave. Os resultados do tratamento, avaliados usando o ensaio clínico ou medidas de prática clínica de PASI e PGA, respectivamente, foram

				<p>com placebo e pacientes que atingiram menos que PASI 50 (P&lt;0.001). Pacientes com valores menores que PASI 50 após o tratamento relataram melhorias modestas na coceira e PGPA. Assim, as melhorias na qualidade de vida refletiram de perto as melhorias que os pacientes experimentaram nos sintomas da pele psoriásica. A associação entre melhores pontuações PASI e melhor qualidade de vida também foi observada no pequeno grupo de pacientes tratados com placebo que alcançaram valores maiores ou iguais a PASI 50. Avaliações dos</p>	<p>intimamente associados à obtenção de benefícios clinicamente significativos para o paciente refletidos em todas as medidas de qualidade de vida relatadas pelo paciente.</p>
--	--	--	--	---	---

				<p>componentes individuais do DLQI também foram feitas, as quais são indicativos das limitações e impactos relacionados à doença na função emocional e social. Os pacientes que atingiram scores maiores ou iguais a PASI 50 após 12 semanas de terapia com efalizumabe relataram melhorias substanciais em todos os aspectos da qualidade de vida em comparação com todos os grupos de pacientes tratados com placebo.</p>	
--	--	--	--	---	--

<p>Impact of previous biologic use on the efficacy and safety of brodalumab and ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: integrated analysis of the randomized controlled trials AMAGINE-2 and AMAGINE-3 (11)</p>	<p>2018</p>	<p>K.A. Papp <sup>iD</sup> , K.B. Gordon, R.G. Langley, M.G. Lebwohl, A.B. Gottlieb, S. Rastogi, R. Pillai and R.J. Israel</p>	<p>Investigar o impacto da exposição anterior a biológicos sobre a eficácia e segurança de brodalumabe e ustekinumabe em pacientes com psoríase moderada a grave.</p>	<p>“As proporções de pacientes tratados com brodalumabe que alcançaram um escore DLQI total de 0 ou 1 na semana 12 foram 60,4% (P &lt;0,001 vs. ustekinumabe) em pacientes sem exposição anterior e 58,4% (P &lt;0,001) em pacientes com exposição anterior a biológicos. Onde os produtos biológicos anteriores foram bem-sucedidos, 60,4% (P = 0,076) dos pacientes tratados com brodalumabe alcançaram uma pontuação DLQI total de 0 ou 1, em comparação com 56% (P = 0,076) onde o tratamento biológico anterior tinha falhado. Em comparação, as</p>	<p>“Para concluir, esta análise demonstra que o brodalumabe oferece um tratamento eficaz para a psoríase moderada a grave, com resultados estatisticamente superiores ao ustekinumabe, independentemente da exposição anterior ou resposta à terapia biológica, e com achados de segurança comparáveis. Os pacientes com psoríase que não tiveram sucesso com a terapia biológica anterior representam um grupo difícil de tratar, e a eficácia do brodalumabe</p>
--	-------------	--	---	---	--

				proporções de pacientes tratados com ustekinumabe que alcançaram um escore DLQI total de 0 ou 1 foram 44,7%, 42,1%, 44,5% e 40,3%, respectivamente.”	observada nesses pacientes é mais notável.”
Ixekizumab Improved Patient-Reported Genital Psoriasis Symptoms and Impact of Symptoms on Sexual Activity vs Placebo in a Randomized, Double Blind Study (12)	2018	Gil Yosipovitch, MD, Peter Foley, MD, Caitriona Ryan, MD, Jennifer C. Cather, MD PhD, Kim A. Meeuwis, MD PhD, Russel Burge, PhD, Alison Potts Bleakman, PhD, Chen-Yen	Mostrar os resultados de novos <i>outcomes</i> relatados pelos pacientes (PROs) para a avaliação dos sintomas e impacto sexual dos GenPs antes e depois do tratamento no estudo IXORA-Q.	“No início do estudo, não houve diferença significativa entre os braços de tratamento na distribuição de respostas ao item 9 do DLQI. Após o tratamento, a proporção com pontuações do item 9 do DLQI de 0 ou 1 foi significativamente maior com ixekizumabe vs placebo da semana 2 à semana 12”	Pacientes com GenPs moderados a graves e BSA 1% recebendo ixekizumabe tiveram melhorias rápidas e significativamente maiores na gravidade dos sintomas dos GenPs e impacto dos GenPs na saúde sexual em comparação com aqueles que receberam placebo, conforme medido por GPSS, GPSIS e GenPs-



		Lin, PhD,William Malatestinic, PharmD,and Alice Gottlieb, MD PhD			SFQ, bem como pelo item 9 do DLQI. Esses achados apoiam o uso de tratamento personalizado para pacientes com psoríase com envolvimento genital e menor envolvimento de BSA.
--	--	--	--	--	---

### 3. Resultados

Após a busca dos trabalhos, foram selecionados para a análise do presente trabalho 03 artigos, publicados entre 2000 e 2019, os quais atendiam aos nossos critérios de inclusão e os quais tínhamos acesso ao trabalho completo.

O estudo mais antigo de R., Rhoa (10), demonstrou que pacientes que alcançaram uma resposta ao tratamento de PASI 75, bem como aqueles que alcançaram resposta maior que PASI 50, mas menor que PASI 75, apresentaram melhoras significantes em todas as medidas de qualidade de vida dos pacientes (DLQI, PGPA, VAS para avaliação de prurido e sub escalas de frequência e gravidade de PSA) em comparação com todos os pacientes tratados com placebo e pacientes que atingiram resposta menor que PASI 50 ( $P < 0.001$ ). Já pacientes com resultados menores que PASI 50 após o tratamento relataram apenas melhoras modestas na coceira e no parâmetro PGPA. Assim, as melhorias na qualidade de vida refletiram as melhorias que os pacientes experimentaram nos sintomas de psoríase na pele. A associação entre melhores pontuações PASI e melhor qualidade de vida também foi observada em um pequeno grupo de pacientes tratados com placebo que alcançaram resultados maiores ou iguais a PASI 50. Avaliações dos componentes individuais do DLQI também foram feitas, as quais são indicativas das limitações e impactos relacionados à doença na função emocional e social. Os pacientes que atingiram resultados maiores ou iguais a PASI 50 após 12 semanas de terapia com efalizumabe relataram melhoras importantes em todos os aspectos da qualidade de vida em comparação com todos os grupos de pacientes tratados com placebo.

No mesmo sentido, o estudo de Rj, A. (11) mostrou proporções de 60,4% ( $P < 0,001$  vs. ustekinumabe) de pacientes tratados com brodalumabe que alcançaram um escore DLQI total de 0 ou 1 na semana 12 em pacientes sem exposição anterior a biológicos e de 58,4% ( $P < 0,001$ ) em pacientes com exposição a anterior a biológicos. Onde a exposição anterior a produtos biológicos foi bem-sucedida, 60,4% dos pacientes tratados com brodalumabe alcançaram uma pontuação DLQI total de 0 ou 1, em comparação com 56% ( $P = 0,076$ ) onde o tratamento biológico anterior tinha falhado. Em comparação, as proporções de pacientes tratados com ustekinumabe que alcançaram um escore DLQI total de 0 ou 1 foram 44,7%, 42,1%, 44,5% e 40,3%, respectivamente.

Além dos dois trabalhos citados anteriormente, o estudo de G., Foley (12) trouxe resultados especificamente relacionados ao impacto sexual do uso de medicamentos biológicos em pacientes com psoríase. Os autores demonstraram que Pacientes com GenPs moderados a graves e BSA 1% recebendo ixekizumabe tiveram melhorias rápidas

e significativamente maiores na gravidade dos sintomas dos GenPs e impacto dos GenPs na saúde sexual em comparação com aqueles que receberam placebo, conforme medido por GPSS, GPSIS e GenPs-SFQ, bem como pelo item 9 do DLQI (Até que ponto sua pele criou dificuldades na sua vida sexual na semana que passou?). Os autores relataram que esses achados apoiam o uso do tratamento personalizado para pacientes com psoríase com envolvimento genital e menor envolvimento de BSA.

Devido a pequena quantidade de artigos incluídos no presente trabalho, decidimos incluir os resultados de 4 outros trabalhos robustos (2 revisões sistemáticas com meta-análise (1, 4) e 2 revisões de todos os ensaios clínicos publicados usando produtos biológicos licenciados para uso clínico na época de publicação do artigo em países específicos para psoríase crônica onde o DLQI foi usado como uma medida de resultado (5)), que apareceram na nossa busca inicial mas que, por não serem ensaios randomizados controlados (i.e. RCTs), não foram incluídos na amostra original de artigos. Brevemente, o estudo de WI, L. (1) avaliou quinze RCTs investigando seis drogas de três classes. Os estudos relataram dados sobre a mudança na pontuação do DLQI desde o início do tratamento. Todos os RCTs foram de alta qualidade e variaram de 10 a 24 semanas de duração. O estudo demonstrou que os agentes anti-células T como uma classe, bem como efalizumabe sozinho reduziram significativamente a pontuação DLQI em comparação a linha de base. Nenhum efeito significativo foi observado com alefacepte sozinho. Cada agente anti-TNF individual, bem como a classe combinada, reduziu significativamente a pontuação DLQI em comparação a linha de base. Efeitos semelhantes foram observados com ustekinumabe. Quando todos os RCTs do agente anti-células T, do agente anti-TNF e anti-IL-12/23 foram agrupados, independentemente da dose, efeitos gerais semelhantes foram observados. Por outro lado, enquanto o alefacepte não apresentou um impacto significativo no SF-36 MCS ou no PCS, cada agente anti-TNF, bem como a classe, melhorou significativamente ambos os desfechos SF-36 em comparação a linha de base. Quando todos os RCTs do agente anti-células T e anti-TNF foram agrupados, independentemente da dose, efeitos gerais semelhantes foram também observados. No mesmo sentido, K., Sinclair (4) mostraram que todas as terapias incluídas na análise do trabalho resultaram em melhora da qualidade de vida (vs. placebo), sendo que as diferenças médias agrupadas no DLQI entre pacientes recebendo tratamento ativo e placebo estavam na mesma ordem de classificação que os efeitos no PASI: infliximabe (8,52) > etanercepte 50 mg duas vezes por semana (6,07) > etanercepte 25 mg duas vezes semanal (5,66) > efalizumabe (3,54) > alefacepte (1,65). Entretanto, é importante citar que

os autores evidenciam uma limitação da abordagem analítica deste trabalho: que os desvios padrão foram estimados usando cálculos baseados nos valores p relatados para determinar as diferenças médias agrupadas, o que tende a limitar a confiança nos resultados agrupados. No recente estudo de B., See (13), a partir de uma revisão sistemática da literatura incluindo ensaios clínicos randomizados controlados em fase 3, duplo-cego, para pacientes adultos com psoríase moderada a grave, tratados com Interleucina (IL) -17 (brodalumabe, ixecizumabe, secuquinumabe), IL-12 / -23 (ustekinumabe), IL-23 (guselkumabe, risankizumabe, tildrakizumabe) ou inibidores do fator de necrose tumoral (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercept, infliximabe), os autores demonstraram que o brodalumabe e o ixecizumabe mostraram os efeitos de tratamento mais rápidos no PASI 75 nas semanas 2, 4 e 8 e no PASI 90 e PASI 100 nas semanas 2, 4, 8 e 12. Especialmente quanto a qualidade de vida, o trabalho demonstrou que, em comparação com todos os outros produtos biológicos estudados, o brodalumabe, ixecizumabe e secucinumabe produziram maiores ganhos de DLQI (0,1) na semana 12. Por fim, o trabalho de Ay, P. (5) mostrou que a melhora observada no DLQI foi paralela à melhora no PASI 75 durante e / ou após o tratamento. Especificamente, no ensaio com alefacept, quando os grupos de tratamento foram subdivididos em respondedores (i.e. aqueles que alcançaram PASI 50 ou PASI 75) e não respondedores de acordo com a obtenção dos resultados do PASI 50 e PASI 75, os respondedores apresentaram uma melhora clinicamente significativa em seu DLQI em comparação com não respondedores.

#### **4. Discussão**

A psoríase é uma doença considerada um problema global sério, com no mínimo 100 milhões de indivíduos afetados mundialmente. Em virtude do estigma social, a psoríase causa um grande ônus físico, emocional e social aos pacientes acometidos. De fato, o ônus socioeconômico, o comprometimento funcional, as oportunidades perdidas na vida profissional e a elevação do ônus econômico especificamente relacionado às despesas do tratamento podem ser adicionados a significativa problemática em nível individual e de sistema de saúde. Nesse sentido, um aspecto central nesta discussão é o conceito de a qualidade de vida no âmbito da psoríase.

Dos 3 estudos analisados, 2 demonstraram melhoras significantes na qualidade de vida geral mensurada pelo DLQI a partir do tratamento com os medicamentos biológicos (10, 11). Esses resultados corroboram com os resultados dos estudos de revisão sistemática e meta-análise citados no presente trabalho (1, 4, 5, 13), os quais também

demonstraram uma melhora significativa da qualidade de vida a partir do tratamento com os medicamentos biológicos, a partir da análise conjunto de uma série de RCTs. Assim, conjuntamente, apesar das limitações inerentes dos estudos, pode-se observar que, de maneira geral, os agentes biológicos mostraram-se eficazes para melhorar as medidas de qualidade de vida relacionada à saúde (medidas pelo DLQI e SF-36), juntamente com a melhora dos sintomas clínicos da psoríase. De fato, pode-se sugerir, a partir dos resultados dos trabalhos discutidos, que todas as terapias avaliadas nos estudos em questão resultaram em melhora da qualidade de vida para os pacientes acometidos por psoríase de moderada a grave (quando comparados ao placebo). Importaneamente, ainda que não tenha sido o foco principal do presente trabalho, pode-se observar que o impacto dos diferentes tratamentos biológicos na qualidade de vida de pacientes com psoríase pode ser mensurado pelo DLQI de maneira fidedigna, tornando este uma ferramenta importante para médicos e para os próprios pacientes, durante o tratamento.

Ainda que todos os medicamentos analisados tenham apresentado um efeito de melhora na qualidade de vida dos pacientes, alguns trabalhos apontam diferenças entre as classes de drogas e os agentes individuais. No estudo de Ay, P. (5), por exemplo, os autores sugerem que o infliximabe intravenoso parece ser o agente mais eficaz, seguido pelo etanercepte (apesar da limitação da falta de estudos com comparações diretas entre medicamentos, na época de publicação do trabalho). No trabalho de Wl, L. (1), os autores sugerem que os agentes anti-TNF e anti-IL 12/23 podem ser ambos significativamente melhores do que os agentes anti-células T, ainda que cada agente individual e classe de drogas tenham mostrado melhorias significativas no PGA (estático e dinâmico). Especificamente quanto a qualidade de vida, cada agente farmacológico e classe de drogas também mostraram melhorias significativas no DLQI em comparação a linha de base com resultados semelhantes à análise de PGA. Já K., Sinclair (4), como citado anteriormente, apontaram uma ordem de classificação de diferenças médias agrupadas no DLQI entre pacientes recebendo tratamento ativo e o grupo placebo, a qual seguiu a mesma ordem de classificação que os efeitos no PASI (i.e. infliximabe > etanercepte 50 mg duas vezes por semana > etanercepte 25 mg duas vezes semanal > efalizumab > alefacept). Já a meta-análise mais recente (13) mostrou que, especificamente na semana 12 de tratamento, os medicamentos brodalumabe, ixecizumabe e secucinumabe produziram maiores ganhos de DLQI. De qualquer maneira, é importante evidenciar que estudos mostram que uma mudança clinicamente significativa na qualidade de vida seria equivalente a pelo menos cinco pontos no DLQI, sendo que mudanças maiores são

necessárias para melhorias clínicas mais significativas. Assim, mesmo considerando as melhoras observadas nos estudos apresentados no presente trabalho (as quais variaram de três a sete pontos), sugerimos que os resultados de estudos futuros levem em sempre em consideração a análise de uma melhora clinicamente significativa do DLQI nos pacientes acometidos, independentemente do tratamento proposto.

Apesar dos achados desse trabalho, o presente estudo apresenta algumas limitações. A busca de artigos, ainda que cuidadosa, levando em consideração as principais palavras-chave relacionadas a nossa temática, teve como resultado apenas 3 artigos que atendiam aos critérios de inclusão do trabalho. A inserção desse pequeno número de trabalhos se deve, primeiramente, ao fato de que muitos artigos não eram livremente acessíveis para download e, em segundo lugar, a provável escolha de uma sintaxe restrita e/ou não precisa. De fato, entendemos que esse reduzido número de artigos pode restringir a possibilidade de extrapolações dos nossos achados. Entretanto, entende-se que a inserção de outros trabalhos de alto nível de evidência (revisões e meta-análises), os quais analisaram de maneira robusta os impactos dos medicamentos biológicos no outcome principal do presente estudo (i.e. qualidade de vida), possibilitou superar o baixo número de trabalhos experimentais encontrados na busca.

## 5. Conclusão

A partir da análise dos resultados dos trabalhos discutidos na presente revisão, concluímos que os **medicamentos biológicos mostraram, consistentemente, benefícios significantes na qualidade de vida de pacientes com psoríase moderada a grave**. Assim, pode-se considerar que este trabalho fornece um importante conjunto de informações no planejamento de médicos e equipes de saúde visando definir a terapia biológica mais eficaz no tratamento completo dos pacientes com psoríase.

## 6. Referências:

1. WI, L. BE, Coleman CI, Reinhart KM, Phung OJ, Kugelman L, et al. Effect of Biologic Agents on Non-PASI Outcomes in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review and Meta-Analyses. *Dermatology and therapy*. 2012;2(1).
2. P. G, Girolomoni. Biologic therapies in psoriasis: a new therapeutic approach. *Autoimmunity reviews*. 2007;6(8).
3. Ce, J. RS, Bello Q. Advancements in the treatment of psoriasis: role of biologic agents. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2004;10(4).
4. K. R, Sinclair R, Roberts G, Griffiths CE, Tabberer M, Barker. Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: a meta-analysis. *Current medical research and opinion*. 2008;24(5).

5. Ay, P. KR, Lewis VJ, Finlay. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2007;156(5).
6. As, L. C-S, Van V. Long-term efficacy of biologics in dermatology. *Dermatologic therapy*. 2009;22(1).
7. Ab, H. BW, Prinz J, Gottlieb. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(7).
8. Ab, L. MP, Corey KC, Kimball. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014;28(3).
9. A. K, Papavassilis C, Bhosekar V, Reinhardt. Efficacy and Safety of Secukinumab in Elderly Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Pooled Analysis of Phase III Studies. *Drugs & aging*. 2018;35(2).
10. R. RR, Rhoa M, Orenberg EK, Li N, Rundle AC, Caro. Clinical benefits in patients with psoriasis after efalizumab therapy: clinical trials versus practice. *Cutis*. 2004;74(3).
11. Rj, A. PK, Gordon KB, Langley RG, Lebwohl MG, Gottlieb AB, et al. Impact of previous biologic use on the efficacy and safety of brodalumab and ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: integrated analysis of the randomized controlled trials AMAGINE-2 and AMAGINE-3. *The British journal of dermatology*. 2018;179(2).
12. G. Y, Foley P, Ryan C, Cather JC, Meeuwis KA, Burge R, et al. Ixekizumab Improved Patient-Reported Genital Psoriasis Symptoms and Impact of Symptoms on Sexual Activity vs Placebo in a Randomized, Double-Blind Study. *The journal of sexual medicine*. 2018;15(11).
13. B. WR, See K, Burge R, Zhang Y, Brnabic A, Gallo G, et al. Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses. *Dermatology and therapy*. 2020;10(1).