

THE IMPACT OF TREATMENT WITH GUSELCUMAB IN ADULT PATIENTS UP TO 65 YEARS OF AGE WITH PSORIASIS AND ARTHRITIS SECONDARY TO PSORIASIS: A NARRATIVE LITERATURE REVIEW



O IMPACTO DO TRATAMENTO COM GUSELCUMABE EM PACIENTES ADULTOS ATÉ 65 ANOS COM PSORÍASE E ARTRITE SECUNDÁRIA A PSORÍASE: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

MENEZES, Luíza Manuela Jardim; HILBERT, Amanda Caroline Salgado; ESTEVAM, Emanuely de Sá; VIEIRA, Henrique Perez Martins; JÚNIOR, Ewerton Lamounier

 **Luíza Manuela Jardim Menezes**, UNIFENAS, Brasil

 **Amanda Caroline Salgado Hilbert**, UNIFENAS, Brasil

 **Emanuely de Sá Estevam**, UNIFENAS, Brasil

 **Henrique Perez Martins Vieira**, UNIFENAS, Brasil

 **Ewerton Lamounier Júnior**, UNIFENAS, Brasil

Revista Científica da UNIFENAS
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
ISSN: 2596-3481
Publicação: Mensal
vol. 6, nº. 4, 2024
revista@unifenas.br

Recebido: 01/08/2024

Aceito: 09/08/2024

Publicado: 30/08/2024

ABSTRACT: Introduction. Guselkumab (Tremfya®) is an injectable solution used to treat moderate to severe psoriasis and is recommended for patients who are candidates for systemic treatment or phototherapy [1]. It is an immunosuppressive medication that acts on the cytokine IL-23, involved in the regulation of the inflammatory response [2]. Being a new medication, there is an opportunity to carry out a review without bias, in addition to exposing those present in the selected articles. Goal. To analyze the impact of treatment in adults up to 65 years of age with psoriasis or psoriatic arthritis, addressing appropriate storage and administration to optimize efficacy, in addition to evaluating long-term safety and associated risks. An assessment of the clinical response and effectiveness in treating these conditions will also be carried out. Methodology: The VHL and PubMed databases were used, with specific filters to select articles. Due to the scarcity of literature, adolescents and pediatric patients were excluded from the analysis. The leaflet and regulations by ANVISA were obtained online. Discussion: Guselkumab demonstrated efficacy in inhibiting IL-23, standing out as a safe and effective long-term option [3]. The possibility of being an effective alternative for patients refractory to other therapies was observed, and could positively influence future clinical outcomes [4]. Conclusion: Guselkumab proves to be an effective alternative in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. However, there are no specific results for the Brazilian population, as well as for the elderly and pediatric patients. Furthermore, some of the studies used received funding from the pharmaceutical industry, imposing a bias on the results.

KEYWORDS: Guselcumab; Psoriasis; Arthritis; Psoriatic; Adults.

RESUMO: Introdução. O Guselcumabe (Tremfya®) é uma solução injetável usada no tratamento de psoríase moderada a grave, é recomendada para pacientes candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia [1]. Trata-se de uma medicação imunossupressora que age na citocina IL-23, envolvida na regulação da resposta inflamatória [2]. Sendo uma medicação nova, observa-se uma oportunidade de realizar uma revisão sem viés, além de expor os presentes nos artigos selecionados. Objetivo. Analisar o impacto do tratamento em adultos até 65 anos com psoríase ou artrite psoriática, abordando armazenamento e administração adequados para otimização da eficácia, além de avaliar a segurança a longo prazo e os riscos associados. Também será realizada uma avaliação da resposta clínica e efetividade no tratamento dessas condições. Metodologia: Foram utilizadas as bases de dados BVS e PubMed, com filtros específicos para seleção dos artigos. Devido à escassez de literatura, adolescentes e pacientes pediátricos foram excluídos da análise. A bula e regulamentação pela ANVISA foram obtidas online. Discussão: O Guselcumabe demonstrou eficácia na inibição da IL-23, destacando-se como uma opção segura e eficaz a longo prazo [3]. Observou-se a possibilidade de ser uma alternativa eficaz para pacientes refratários a outras terapias, podendo influenciar positivamente os desfechos clínicos futuros [4]. Conclusão: O Guselcumabe demonstra ser uma alternativa eficaz no tratamento da psoríase e da artrite psoriática em adultos. Entretanto, não existem resultados específicos para a população brasileira, bem como para idosos e pacientes pediátricos. Além disso, alguns dos estudos utilizados receberam financiamento da indústria farmacêutica, impondo um viés nos resultados.

PALAVRAS-CHAVE: Guselcumabe; Psoríase; Artrite psoriásica; Psoriático; Adultos.

1 INTRODUÇÃO

Conhecida por suas lesões vermelhas e escamosas de forte impacto psicológico na autoestima dos pacientes, a psoríase é uma doença crônica autoimune não contagiosa. Ela impõe limitações às atividades diárias e seus pacientes tem maior risco de desenvolver outras doenças, podendo ser elas cardiovasculares, diabetes e até mesmo artrite psoriásica. Acredita-se que a mesma inflamação que causa as lesões na pele na psoríase também afeta as articulações. Nesse contexto, diversos medicamentos surgiram na intenção de aumentar a qualidade de vida dos pacientes com psoríase e artrite psoriásica, dentre eles o Guselcumabe. [1]

Publicado no DOU (Diário Nacional da União) em 11/05/2020 [2], o Guselcumabe (Tremfya®) é uma solução injetável apresentada com uma seringa preenchida para uso adulto subcutâneo. Usada no tratamento de psoríase moderada a grave, é

recomendada para pacientes candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia. Trata-se de uma medicação imunossupressora que age por meio da citocina IL-23, envolvida na regulação da resposta inflamatória [3].

Por se tratar de uma medicação nova, ainda existem poucas publicações acerca do guselcumabe e há carência de estudos revisionais e comparativos. Por isso, o presente artigo reúne as informações mais recentes a respeito dessa droga em pacientes adultos até 65 anos com psoríase ou artrite psoriática e elabora uma revisão que pretende auxiliar estudantes e profissionais da saúde na utilização do Guselcumabe no tratamento de seus pacientes.

Trata-se de um artigo importante para a comunidade científica por reunir informações de forma honesta e livre de questões políticas, sem deixar de expor, todavia, os conflitos de interesses declarados pelos artigos utilizados durante a pesquisa. Com isso, o artigo fornece uma visão abrangente e atualizada sobre o guselcumabe, de forma a orientar a pesquisa, a prática clínica e as políticas de saúde relacionadas ao seu uso.

OBJETIVOS

- Objetivo principal:

- Entender o impacto do tratamento com guselcumabe em pacientes adultos até 65 anos com psoríase ou artrite psoriática.

- Objetivos auxiliares:

- Compreender a importância do armazenamento e administração correta do guselcumabe para a perfeita eficácia.
- Entender o impacto da hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes em pacientes com infecções ativas.
- Descrever a segurança e riscos a longo prazo do guselcumabe.
- Avaliar a eficácia da resposta clínica ao guselcumabe na psoríase e artrite psoriática.
- Avaliar a efetividade do tratamento com guselcumabe.

2 METODOLOGIA

O trabalho em questão é de caráter descritivo, do tipo revisão narrativa de literatura. As bases de dados utilizadas para a busca de artigos foram a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e National Library of Medicine (PubMed), e a pesquisa foi realizada nos dias 04 e 05 de Abril de 2023. A pesquisa foi mediada pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), utilizados em combinação por meio do conectivo AND, a saber: “psoriasis” e “guselcumab”.

Foram utilizados como critérios de refinamento para a Pubmed os seguintes filtros, pesquisados em inglês: Free full text, Clinical Trial, Comparative Study, Evaluation Study, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Validation Study,

in the last 1 year, Humans, Child: birth-18 years, Newborn: birth-1 month, Infant: birth-23 months, Infant: 1-23 months, Child: 6-12 years, Adolescent: 13-18 years, Adult: 19+ years, Preschool Child: 2-5 years, Young Adult: 19-24 years, Adult: 19-44 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Middle Aged: 45-64 years, Exclude preprints. Foram excluídos os artigos repetidos e artigos que não se tratavam da psoríase.

Na pesquisa pela BVS, utilizaram-se os filtros “Full text”, “Available”, “Main subject Psoriasis”, “Arthritis, Psoriatic”, “Controlled clinical trial”, “Prognostic study”, “Observational study”, “Prevalence study”, “2024”.

Foram excluídos artigos repetidos, que não se tratavam especificamente do tratamento com guselcumabe, que utilizavam pacientes com mais de 65 anos de idade ou artigos não originais.

Não foi possível coletar dados de adolescentes e pacientes pediátricos porque não haviam artigos disponíveis, por isso, a pesquisa limitou-se a pacientes adultos.

Para encontrar a bula do guselcumabe, utilizada nesse artigo, foi pesquisado o termo “guselcumabe”, dia 08/04/2024, no site <https://www.bulas.med.br/>. Foi encontrada assim, a bula do Tremfya, nome comercial do guselcumabe, disponível no link <https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/1387475/tremfya.html>.

Os detalhes sobre a importância do armazenamento e utilização correta de fármacos foram tirados da Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 44, de 17 de Agosto de 2009, disponível no link https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/rdc0044_17_08_2009.pdf.

Para informações complementares referentes ao guselcumabe no Brasil, o medicamento foi pesquisado no site da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) <https://www.gov.br/anvisa/> e encontrado em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/tremfya-guselcumabe-nova-indicacao> no dia 17/04/2024.

Informações adicionais sobre a Psoríase, Artrite Psorásica e o Guselcumabe foram retirados do Consenso Brasileiro de Psoríase 2020. Tal consenso foi obtido gratuitamente no site: https://www.biosanas.com.br/uploads/outros/artigos_cientificos/152/770a01deea02365ae98071043abd3f12.pdf.

Segue abaixo um fluxograma simplificado de como foi feita a pesquisa para essa revisão narrativa de literatura:

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O guselcumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que atua como um inibidor seletivo da subunidade p19 da interleucina-23 (IL-23). Ele é utilizado no tratamento de doenças autoimunes, como psoríase e artrite psoríásica. O medicamento funciona bloqueando a ação da IL-23, uma citocina pró-

inflamatória envolvida na patogênese dessas condições, ajudando assim a reduzir a inflamação e os sintomas associados.[1] Atualmente, a dose recomendada é de uma injeção subcutânea de 100 mg nas semanas 0 a 4. [3]

Dito isso, discute-se a efetividade desse medicamento caro e promissor. Vale ressaltar que uma droga é efetiva apenas quando há habilidade de alcançar o que foi desejado da melhor maneira possível em cenários da vida real. Para isso, são levadas em consideração variáveis como perfil risco-benefício, segurança a longo e curto prazo e resultados.

Apesar de ser um medicamento caro, a flexibilidade do uso deste tratamento com intervalos maiores entre as doses, permite que o medicamento seja eficaz no controle da psoríase na prática clínica, conforme uma pesquisa multicêntrica observacional e retrospectiva realizada em 168 pacientes de seis hospitais em Andalusia, na Espanha. Tal informação é de extrema relevância pois contribui para a economia do paciente. Causando assim, um melhor custo-benefício, sem ter implicações no resultado do tratamento. Em comparação com os outros medicamentos (como: adalimumabe, ustekinumabe ou secuquinumabe e potencialmente outros tratamentos biológicos) também usados para a psoríase, ele tem melhor custo-efetivo. [4] Por um lado, o estudo responsável por essas informações é limitado, já que tem natureza observacional e retrospectiva, o que pode induzir viés de seleção, além de conter uma amostra não muito expressiva, formada por apenas 168 pacientes, o que dificulta a afirmação de resultados mais generalizáveis. Houve também flexibilidade no regime de dosagem do Guselcumabe conforme a prescrição médica, o que dificultou a comparação direta com as especificações técnicas recomendadas. Além disso, houve ausência de um grupo controle randomizado, o que interferiu negativamente no estabelecimento de uma relação causal entre tratamento e resultados. Essas limitações podem introduzir viés nos resultados, especialmente em relação à eficácia e à análise farmacoeconômica, tornando importante considerar esses fatores ao interpretar os dados do estudo. [4]

Por outro lado, o estudo utilizou o teste de Shapiro-Wilk como forma de verificar a normalidade dos dados, realizou o teste de Wilcoxon para analisar diferenças entre os períodos de tempo de tratamento e foi-se calculada a taxa de retenção estimada por meio das curvas de Kaplan-Meier. Para maior confiabilidade da pesquisa, foi utilizada a ferramenta da GraphPad Prism 8.0.0 (Califórnia, EUA, disponível em: www.graphpad.com) na obtenção das informações. O estudo realizou uma análise longitudinal, proporcionando uma visão de longo prazo sobre a eficácia do tratamento e as pesquisas foram baseadas em dados do ensaio clínico VOYAGE 1, considerado um dos padrões mais altos de evidência científica. Ademais, o estudo é multicêntrico e retrospectivo, teve uma análise minuciosa sobre os aspectos

farmacoeconômicos do medicamento. Como forma de sustentar seus achados, foram citadas outras pesquisas anteriormente feitas e este estudo em si, conta com uma equipe de médicos dermatologistas experientes. O artigo também divulga potenciais conflitos de interesse e a relação dos autores com a indústria farmacêutica, permitindo uma avaliação mais imparcial dos resultados. [4]

Sabe-se também que, para a perfeita eficácia de um medicamento, é importante que ele seja armazenado e administrado corretamente, conforme orientado pela bula. Dessa forma, ocorre a conservação da qualidade do medicamento, pois previne sua deterioração e reações adversas. Com isso, garante-se a segurança do paciente, minimizam-se os erros de medicação e cumpre-se a legislação da vigilância sanitária, o que consequentemente dá qualidade aos serviços farmacêuticos. Também é preciso estar atento à hipersensibilidade ao princípio ativo do guselcumabe ou a qualquer um dos excipientes, que pode representar um risco significativo em pacientes com infecções ativas. [5]

Com relação ao perfil risco-benefício, um estudo de fase 2 e dois estudos de fase 3, demonstraram um perfil de benefício-risco favorável para o medicamento, com melhorias sobre as múltiplas manifestações da artrite psoriásica. Tais dados referem-se ao tratamento com guselcumabe para artrite psoriásica ativa em pacientes que não responderam a tratamentos anteriores. [2]

Com relação à segurança a longo prazo de pacientes com doenças psoriásicas, o guselcumabe demonstrou eficácia duradoura e um perfil de segurança favorável por até 5 anos em psoríase e até 2 anos em artrite psoriática em uma análise integrada de onze estudos clínicos em pacientes com doenças psoriáticas, envolvendo 4399 pacientes expostos ao guselcumabe por um total de 10.787 anos-paciente. Todavia, essas informações foram tiradas de um estudo com apoio financeiro para viagens e suporte para pesquisa de empresas farmacêuticas como a Janssen Novartis, além da participação em palestras, consultorias e comitês consultivos para várias empresas farmacêuticas, incluindo AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Novartis, Pfizer e a própria Janssen. [3]

Além disso, o estudo acima apresenta limitações, como critérios de inclusão e exclusão rigorosos, como a exclusão de pacientes com histórico de malignidade nos últimos 5 anos ou infecções ativas, que podem afetar a aplicabilidade dos achados a populações com essas condições. A duração dos estudos também é uma preocupação, uma vez que os períodos controlados por placebo foram relativamente curtos (16 semanas para psoríase e 24 semanas para artrite psoriática), e a maioria dos estudos incluídos na análise teve duração de até 2 anos, o que pode não capturar eventos adversos que ocorrem após esse período. Por outro lado, A confiabilidade do artigo sobre a segurança do Guselcumab é fortalecida pela análise de dados de onze ensaios clínicos de fase II/III, envolvendo cerca de

4.400 pacientes e mais de 10.700 anos-paciente de exposição. A consistência dos resultados, com taxas de eventos adversos semelhantes entre os grupos tratados com Guselcumab e placebo, aumenta a robustez das conclusões. A inclusão de diversas características demográficas e a transparência na metodologia, juntamente com a revisão por pares, asseguram a credibilidade do estudo. [3]

Nesse mesmo artigo, foi concluído que as taxas de eventos adversos ajustadas para exposição foram semelhantes entre os pacientes tratados com guselcumabe e aqueles que receberam placebo. Essas taxas foram estáveis ao longo do tempo e consistentes em diferentes subgrupos de pacientes. [3] Em estudos do mundo real, os inibidores de IL-23, como o guselcumabe, foram considerados bem tolerados, mesmo em pacientes mais idosos e com mais comorbidades do que os geralmente incluídos em ensaios clínicos. [3]

Outra pesquisa randomizou 739 pacientes virgens de tratamento biológico com artrite psoriática ativa para receber guselcumabe 100 mg a cada 4 semanas (Q4W), guselcumabe 100 mg a cada 8 semanas (Q8W) ou placebo. Os resultados foram favoráveis no que diz respeito à segurança e risco a longo prazo. Demonstrou-se uma retenção robusta de pacientes no estudo DISCOVER-2, com 94% e 90% dos pacientes randomizados com guselcumabe completando o tratamento do estudo em 1 e 2 anos, respectivamente. A segurança a longo prazo do guselcumabe foi bem estabelecida, não surgindo novas preocupações de segurança durante o período de tratamento de 2 anos. O estudo destaca os efeitos benéficos do guselcumabe no tratamento da psoríase e da artrite psoriática, enfatizando a importância do monitoramento e da administração adequada para obter resultados ideais. [6] Além disso, a resposta clínica mais precoce nas primeiras 8 semanas foi significativamente associada a taxas mais baixas de progressão radiográfica em 2 anos. A análise foi ajustada para fatores de risco conhecidos de PR, incluindo idade, sexo, pontuação basal de van der Heijde-Sharp (vdH-S) e níveis basais de proteína C reativa (PCR). A concentração de PCR basal e escores vdH-S basais mais elevados foram significativamente associados à RP mais alta em 2 anos. Essas informações foram obtidas após a realização de uma análise post-hoc de dois anos em pacientes com artrite psoriática. As limitações dessa análise são a falta de diversidade da amostra, o pouco tempo de estudo, variáveis não controladas e dependência de medidas subjetivas, além do risco de introdução de viés, pois as hipóteses não foram definidas antes da coleta de dados, por seu um estudo Post Hoc. O estudo também não avaliou a duração da artrite psoriática, o que pode ser visto como um fator de confusão, já que pacientes com doença de longa data podem ter progressão radiográfica mais rápida. Outro fator limitante é o uso prévio de Drogas Modificadoras da Doença Sintéticas (DMARDs) pelos pacientes, a presença ou não de comorbidades, fatores

genéticos e ambientais e gravidade da doença.[6]

A credibilidade do estudo que investiga a relação entre a resposta clínica precoce e a progressão radiográfica em pacientes com artrite psoriática tratados com guselcumabe é sustentada por diversos elementos que atestam sua confiabilidade. Primeiramente, o desenho do estudo, um ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico, é considerado um padrão ouro na pesquisa clínica, minimizando viés e assegurando que os resultados sejam robustos e generalizáveis. Além disso, a aplicação de critérios rigorosos de inclusão e exclusão garantiu que a população estudada fosse homogênea e representativa de pacientes com artrite psoriática ativa e virgens de tratamento biológico. O estudo também contou com um tamanho de amostra significativo e um acompanhamento de até 100 semanas, permitindo uma análise detalhada dos efeitos a longo prazo do tratamento. O uso de instrumentos validados, como o DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis), aumentou a confiabilidade dos dados coletados. As análises estatísticas foram realizadas com rigor, utilizando métodos apropriados, como modelos mistos multivariados, que consideraram fatores de risco conhecidos para a progressão da doença. Os resultados demonstraram uma correlação significativa entre a melhora precoce e a redução da progressão radiográfica, corroborada por dados de biomarcadores inflamatórios que também apresentaram reduções significativas com o tratamento. Por fim, o estudo foi conduzido em conformidade com a Declaração de Helsinque e as diretrizes de Boas Práticas Clínicas, recebendo a devida aprovação ética, o que é fundamental para garantir a integridade do estudo. Esses elementos, entre outros, conferem robustez e dignidade de confiança às conclusões do estudo. [6]

Uma análise post-hoc do ensaio clínico VOYAGE 1 demonstrou que pacientes tratados com guselcumabe que alcançaram completa limpeza da pele por 156 semanas consecutivas apresentaram resultados favoráveis. Esses resultados incluíram uma melhoria significativa com resultados duradouros na qualidade de vida relacionada à saúde, uma resposta clínica sustentada ao longo do tempo e uma redução dos sintomas da psoríase e artrite psoriásica. [7]

O guselcumabe foi eficaz no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, com uma alta resposta do Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI) ao longo de um período de 5 anos. Além disso, o guselcumabe foi comparado com placebo e adalimumabe, demonstrando maior eficácia em comparação com o placebo em 16 semanas e em comparação com o adalimumabe nas semanas 16, 24 e 48. [7]

Os resultados também indicaram que o guselcumabe manteve sua eficácia ao longo do tempo, sendo superior ao adalimumabe em um estudo clínico de 5 anos (VOYAGE 2) e superior ao secuquinumabe em outro estudo clínico (ECLIPSE) até a semana 48. Além disso, pacientes que mudaram de ustequinumabe para guselcumabe no estudo NAVIGATE também obtiveram

benefícios significativos. [7]

Todavia, embora promissores, os resultados dessa pesquisa apresentam limitações e fatores de confusão. Incluem-se, dentre esses obstáculos, a natureza post hoc da análise, o que pode introduzir vieses, e a falta de diversidade na amostra, limitando a generalização dos resultados. A duração de cinco anos de acompanhamento pode não ser suficiente para capturar a progressão da doença em todos os pacientes, e a dependência de medidas subjetivas como o PASI pode introduzir variabilidade. Além disso, o estudo não controlou fatores como a duração da artrite psoriática, a gravidade da psoríase, o uso prévio de DMARDs, comorbidades, e fatores genéticos e ambientais, que podem influenciar a progressão da doença e a resposta ao tratamento. [7]

Os resultados de um clínico randomizado, por sua vez, mostraram que pacientes tratados com o guselcumabe apresentaram uma melhora significativa com relação ao grupo placebo, com eficácia expressa como a média do escore PASI. A análise estatística indicou diferenças significativas entre os grupos, com p-valores reportados para diferentes níveis de significância. Esse estudo foi feito de forma randomizada, duplo-cega em que os pacientes foram divididos em dois grupos: 15 pacientes receberam terapia de indução com guselcumab (100 mg) e 5 pacientes receberam placebo. As injeções foram administradas subcutaneamente em três momentos: no início do estudo (dia 0), na quarta semana e na décima segunda semana. A duração da doença entre os pacientes variou de 4 a 39 anos.[8]

Vale ressaltar que os potenciais vieses do estudo incluem o tamanho reduzido da amostra, seleção de pacientes ingênuos a terapias sistêmicas, pequena duração de estudo e presença de placebo. Dentre as limitações do estudo, tem-se a possibilidade da indução de vieses pela análise post-hoc, falta de diversidade na amostra, variáveis não controladas e dependência de medidas subjetivas. Como possíveis fatores de confusão, tem-se a duração e gravidade da psoríase, que podem estar associadas com a progressão e dano acumulados, a presença de comorbidades, fatores genéticos e ambientais.[8]

Segundo o estudo COSMOS fase 3b, o efeito farmacodinâmico do guselcumabe continua até a 48 semana na população COSMOS que tem uma resposta inadequada do inibidor do TNF (fator de necrose tumoral). Com a presença de níveis de IL-17F, IL-22, proteína C-reativa, amilóide A sérica próximo a de pessoas saudáveis. Tais substâncias em maiores níveis basais podem ser preditivos para a resposta clínica de pessoas com artrite psoriásica com resposta inadequada do inibidor de ITF. Além disso, foi-se avaliado os níveis de algumas citocinas, as quais tiveram um maior aumento em pessoas que tiveram resposta clínicas. Tais achados levam à compreensão que este fármaco é eficaz em pacientes com artrite psoriásica. Ademais, também foi identificado que as alterações na expressão de IL-6 devido ao guselcumabe, contribuem para uma resposta

clínica em momentos futuros do paciente. [9]
Este estudo, COSMOS fase 3b, foi realizado de forma randomizada (2:1), duplo-cego em adultos com artrite psoriásica, baseado nos critérios da CIASsification para artrite psoriásica (CASPAR), em pessoas com a doença em andamento e em pacientes com história documentada de psoríase em placas com resposta inadequada, ineficaz ou com intolerância ao tratamento com um ou dois TNFi. Além disso, este estudo foi realizado segundo a Declaração de Helsinque e as diretrizes de Boas Práticas Clínicas, juntamente com o consentimento escrito dos participantes. Como forma de dar mais credibilidade a ele, este foi aprovado pelo órgão de ética do local em que foi realizado. [9]

As limitações deste estudo são a presença de uma amostra específica, o que restringe a generalização dos resultados para outras populações com artrite psoriática ou diferentes condições. A avaliação foi centrada em biomarcadores séricos, sem levar em consideração possíveis variações nos níveis teciduais, o que pode limitar a compreensão abrangente da patogênese da doença e dos mecanismos de ação do tratamento. Além disso, o uso de medidas compostas, como o DAS28-PCR, que apresenta limitações na avaliação da atividade da doença em pacientes com artrite psoriática, pode introduzir vieses na interpretação dos resultados. [9]

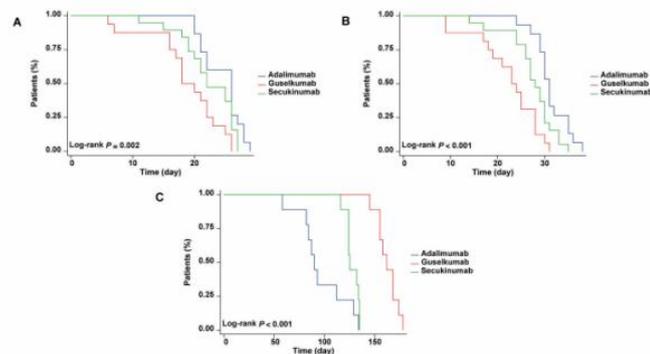
O estudo não avaliou fatores de confusão como a discrepância entre níveis séricos e teciduais, sendo que as citocinas e proteínas de fase aguda presentes no soro podem diferir significativamente daquelas encontradas nos tecidos, como articulações e pele. Essa diferença pode afetar a interpretação dos resultados, pois enquanto os níveis séricos são mais facilmente medidos na clínica, os níveis residuais podem fornecer informações mais precisas sobre a patogênese da doença. Ademais, a ausência de uma clara associação entre os níveis de biomarcadores séricos e a resposta clínica, como observado nas respostas ACR20, sugere que outros fatores farmacodinâmicos podem estar influenciando a eficácia do tratamento, o que torna complexa a interpretação de como esses biomarcadores refletem a atividade da doença e a resposta ao tratamento. [9]

As diferenças nas respostas ao tratamento entre os participantes, incluindo aqueles que alcançaram respostas ACR20 e IGA 0/1, destacam a influência de fatores como níveis basais de citocinas e marcadores de inflamação. Dessa forma, conclui-se a necessidade de estudos adicionais para entender a utilidade dos biomarcadores séricos na seleção terapêutica e avaliar as variações que possam complicar a análise da eficácia do tratamento. [9]

Outro aspecto importante do guselcumabe é sua comparação com outros tratamentos para a psoríase pustulosa, conforme um estudo realizado em um centro terciário que incluiu pacientes adultos com psoríase pustulosa generalizada (GPP) diagnosticada. Foram excluídos aqueles com outras condições de pele severas ou histórico de tratamentos biológicos. O guselcumabe demonstrou a mesma eficácia no tratamento, mas com

uma taxa de recorrência dos sintomas menor em comparação com o Secuquinumabe e o Adalimumabe, após 6 meses de interrupção do tratamento. Vale ressaltar que o estudo apresenta fatores limitantes, sendo eles a falta de randomização na seleção dos participantes e a incidência de COVID-19 e curto período em que os pacientes foram acompanhados, não permitindo uma clareza nos efeitos a longo prazo. [10]

Em contrapartida, há também fatores que fortalecem a confiabilidade dessa pesquisa, sendo eles a condução do estudo em ambiente clínico rigoroso, com aprovação ética do Comitê de Ética do Hospital de Doenças de Pele de Xangai, garantindo que os procedimentos seguissem normas éticas e científicas. Além disso, a pesquisa utilizou um desenho de coorte prospectivo, permitindo a observação direta dos efeitos dos tratamentos ao longo do tempo. O estudo é, também, classificado como um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e duplo-cego, métodos que são considerados padrão ouro na pesquisa clínica, assegurando que os resultados sejam atribuíveis ao tratamento em questão. A análise estatística foi realizada com métodos apropriados, como ANOVA e testes de sobrevivência de Kaplan-Meier, aumentando a robustez dos resultados. Por fim, a transparência na coleta de dados e a descrição detalhada dos métodos utilizados contribuem para a replicabilidade e a credibilidade das conclusões apresentadas. [10]



(A) Kaplan-Meier análise do tempo de desaparecimento das pústulas após início do tratamento.

(B) Kaplan-Meier análise da duração da estadia no hospital.

(C) Kaplan-Meier análise da recorrência da doença após descontinuidade do tratamento.

Jianjing lu, Better efficacy, lower recurrence rate and decreased CD8+TRM with guselkumab treatment for generalized pustular psoriasis: A prospective cohort study from China, shanghai FIG3.

4 CONCLUSÃO

Destaca-se a eficácia do guselcumabe em pacientes adultos (até 65 anos) como um inibidor seletivo da subunidade p19 da interleucina-23 (IL-23). Ao bloquear a ação dessa citocina pró-inflamatória, o medicamento demonstrou reduzir a inflamação e aliviar os sintomas

associados a essas condições autoimunes.

Embora o guselcumabe seja um tratamento caro, sua flexibilidade de dosagem e custo-efetividade em comparação com outros medicamentos oferecem uma opção viável para o controle da psoríase na prática clínica. É fundamental seguir as orientações de armazenamento e administração para garantir sua eficácia e minimizar os riscos de reações adversas.

Os estudos revisados destacam um perfil favorável de benefício-risco do guselcumabe, com melhorias significativas na artrite psoriásica e uma eficácia duradoura em pacientes com doenças psoriáticas. A resposta clínica precoce ao tratamento também foi associada a uma menor progressão da doença ao longo do tempo.

Embora os resultados sejam promissores, é importante reconhecer as limitações dos estudos incluídos, bem como a influência potencial de conflitos de interesses em algumas fontes de financiamento, além da ausência de dados referentes especificamente ao Brasil ou a idosos e pacientes pediátricos. Futuras pesquisas são necessárias para avaliar ainda mais o impacto a longo prazo do guselcumabe e sua eficácia em diferentes subpopulações de pacientes.

Assim, também ressalta-se que a pesquisa científica é um campo em constante evolução, e a farmacologia não é exceção. Diante desse cenário, os autores deste estudo demonstram um compromisso com a atualização contínua do conhecimento científico ao expressarem a intenção de realizar uma nova revisão sistemática sobre o guselcumabe em um futuro próximo.

A expectativa é que, com o tempo, haverá um número crescente de estudos clínicos, de forma a aumentar a disponibilidade de materiais para uma análise mais aprofundada da eficácia, segurança e perfil farmacocinético deste fármaco. Dessa forma, a nova revisão poderá servir como um guia atualizado para médicos e pesquisadores, auxiliando na otimização do tratamento de pacientes com as indicações do Guselcumabe.

REFERÊNCIAS

- [1] Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase 2020. Rio de Janeiro: SBD; 2020. Disponível em: https://www.biosanas.com.br/uploads/outros/artigos_cientificos/152/770a01deea02365ae98071043abd3f12.pdf. Acesso em: 01/04/2023.
- [2] Tremfya (Guselcumabe): nova indicação. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/tremfya-guselcumabe-novaindicacao>.
- [3] Strober B, Coates LC, Lebwohl MG, Deodhar A, Leibowitz E, Rowland K, Kollmeier AP, Miller M, Wang Y, Li S, Chakravarty SD, Chan D, Shawi M,

Yang YW, Thaçi D, Rahman P. Long-Term Safety of Guselkumab in Patients with Psoriatic Disease: An Integrated Analysis of Eleven Phase II/III Clinical Studies in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drug Saf.* 2024 Jan;47(1):39-57. doi: 10.1007/s40264-023-01361-w. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37906417; PMCID: PMC10764399.

[4] Efficacy and Pharmacoeconomic Analysis in Real Clinical Practice Conditions of Patients with Plaque Psoriasis Treated with Guselkumab: A Retrospective Multicenter Study.

[5] NACIONAL, A.; SANITÁRIA, V. Ministério da Saúde. [s.l: s.n.]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/rdc0044_17_08_2009.pdf.

[6] Mease PJ, Gottlieb AB, Ogdie A, McInnes IB, Chakravarty SD, Rampakakis E, Kollmeier A, Xu XL, Shawi M, Lavie F, Kishimoto M, Rahman P. Earlier clinical response predicts low rates of radiographic progression in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis receiving guselkumab treatment. *Clin Rheumatol.* 2024 Jan;43(1):241-249. doi: 10.1007/s10067-023-06745-y. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37787903; PMCID: PMC10774160.

[7] Puig L, Costanzo A, de Jong EMGJ, Torres T, Warren RB, Wapenaar R, Wegner S, Gorecki P, Gramiccia T, Jazra M, Buyze J, Conrad C. Guselkumab-Treated Patients with Plaque Psoriasis Who Achieved Complete Skin Clearance for ≥ 156 Consecutive Weeks: A Post-Hoc Analysis From the VOYAGE 1 Clinical Trial. *Am J Clin Dermatol.* 2024 Mar;25(2):315-325. doi: 10.1007/s40257-023-00816-1. Epub 2023 Oct 7. PMID: 37804472; PMCID: PMC10866772.

[8] TREMFYA. [Bula]. Local de fabricação: CILAG AG SCHAFFHAUSEN- SUÍÇA Disponível em: <https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/1387475/tremfya.htm>. Acesso em: 17/04/2024.

[9] Schett G, Chen W, Gao S, Chakravarty SD, Shawi M, Lavie F, Zimmermann M, Sharaf M, Coates LC, Siebert S. Effect of guselkumab on serum biomarkers in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the COSMOS phase 3b study. *Arthritis Res Ther.* 2023 Aug 16;25(1):150. doi: 10.1186/s13075-023-03125-4. Erratum in: *Arthritis Res Ther.* 2023 Sep 15;25(1):170. PMID: 37587493; PMCID: PMC10428525.

[10] Jannik Rousel, Menthe E. Bergmans, Laura W.J. van der Meulen, Lisa Pagan, Digna T. de Bruin, Marieke L. de Kam, Naomi B. Klarenbeek, Joke A.

Bouwstra, Marieke M.B. Seyger, Juul M.P.A. van den Reek, Tessa Niemeyer-van der Kolk, Robert Rissmann, Martijn B.A. van Doorn, Guselkumab induction therapy demonstrates long-lasting efficacy in patients with mild psoriasis, results from a randomized, placebo-controlled exploratory clinical trial, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 90, Issue 2, 2024, Pages 395-397, ISSN 0190-9622, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.09.071>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962223028967>) Keywords: disease modification; guselkumab; IL-23; mild psoriasis; relapse

[11] Jiajing Lu, Dawei Huang, Nan Yang, Hui Qin, Yingyuan Yu, Xiaoyuan Zhong, Luyang Kong, Yuxiong Jiang, Jing Zhou, Yuling Shi, Better efficacy, lower recurrence rate and decreased CD8+TRM with guselkumab treatment for generalized pustular psoriasis: A prospective cohort study from China, *Clinical Immunology*, Volume 259, 2024, 109899, ISSN 1521-6616, <https://doi.org/10.1016/j.clim.2024.109899>. Acesso em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152166162400010X?via%3Dihub>