



ARTIGO ORIGINAL

Preditores da resposta PASI90 em pacientes com psoríase tratados com inibidores de interleucina: estudo de coorte observacional^{☆,☆☆}



Burhan Engin ^{a,*}, Yusuf Demir ^a, Sera Nur Yucesoy ^a e Tumay Ak ^b

^a Departamento de Dermatologia, Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty, Istambul, Turquia

^b Departamento de Clínica Médica, Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty, Istambul, Turquia

Recebido em 27 de julho de 2024; aceito em 11 de setembro de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Modelos de riscos proporcionais;
Psoríase;
Resultado do tratamento;
Terapia biológica

Resumo

Fundamentos: A psoríase é doença crônica multissistêmica, e a inibição de diferentes vias de citocinas tem sido associada a diferentes respostas ao tratamento.

Objetivo: Demonstrar preditores independentes da resposta PASI90 em pacientes com psoríase submetidos à terapia biológica e comparar a eficácia de diferentes classes de biológicos.

Métodos: Este estudo transversal foi conduzido em um único centro terciário entre janeiro de 2023 e maio de 2024 e incluiu 623 pacientes (M/F: 320/303). A resposta PASI90 foi o desfecho primário do estudo, e PASI100 foi o desfecho secundário. Análises de regressão de Cox univariada e multivariada foram usadas para identificar preditores de PASI90. A eficácia de diferentes classes de biológicos para atingir as respostas PASI90 e PASI100 foi avaliada usando o método de Kaplan-Meier.

Resultados: A idade de início da doença (HR = 1,037; IC95% [1,029-1,044]; $p < 0,001$) e não ter sido submetido a tratamento com biológicos anteriormente (HR = 1,261; IC95% [1,046-1,521]; $p = 0,015$) foram identificados como preditores significantes da resposta PASI90. Os inibidores de IL23 mostraram eficácia consideravelmente superior em atingir a resposta PASI90 em relação aos inibidores de TNF ($p = 0,042$) e ao ustekinumabe ($p = 0,027$). Além disso, os inibidores de IL17 exibiram eficácia quase significativamente maior em relação aos inibidores de TNF ($p = 0,090$) e ao ustekinumabe ($p = 0,050$). O desempenho das classes de biológicos não foi substancialmente diferente para atingir o PASI100 em geral.

Limitações do estudo: A limitação mais importante deste estudo é a coleta retrospectiva de dados.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501132>

☆ Como citar este artigo: Engin B, Demir Y, Yucesoy SN, Ak T. Predictors of PASI90 response in patients with psoriasis treated with interleukin inhibitors: observational cohort study. An Bras Dermatol. 2025;100:501132.

☆☆ Trabalho realizado na Istanbul University-Cerrahpasa, Faculdade de Medicina Cerrahpasa, Departamento de Dermatologia, Fatih, Istambul.

* Autor para correspondência.

E-mail: burhanengin2000@gmail.com (B. Engin).

Conclusão: A idade mais avançada de início da doença e não ter sido submetido a tratamento com biológicos anteriormente foram positivamente associados com a obtenção da resposta PASI90, enquanto o uso de ustequinumabe foi negativamente associado. A idade de início da doença foi o preditor mais forte de PASI90. Além disso, a inibição de IL23 e IL17, especialmente IL23, pareceu fornecer melhor resposta terapêutica.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Psoríase é doença inflamatória crônica que pode afetar a pele e o sistema musculoesquelético. A psoríase cutânea é caracterizada pela presença de lesões em placas eritematosas, que tendem a afetar as superfícies extensoras das extremidades. Além disso, as morfologias pustulosa e eritrodérmica representam tipos de envolvimento mais raros.¹ Áreas de envolvimento especiais incluem face, couro cabeludo, genitália, palmas, solas e unhas, que podem constituir um desafio terapêutico e tendem a reduzir substancialmente a qualidade de vida relacionada à saúde.² A interação complexa de citocinas resultando na rápida renovação de queratinócitos tem sido implicada na patogênese da psoríase cutânea.³ Por outro lado, essa cascata inflamatória pode levar a sinais inflamatórios sistêmicos, bem como à artrite. Fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL)17 e IL23 são as principais citocinas inflamatórias que atuam como alvos terapêuticos para agentes biológicos, e sua inibição fornece respostas favoráveis ao tratamento.⁴

O *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) é uma ferramenta avaliada por médicos para medir a extensão e a gravidade do envolvimento da pele na psoríase.⁵ Essa escala também é amplamente utilizada para avaliar a resposta ao tratamento. Os escores PASI variam de 0 a 72, com escores mais altos indicando doença mais grave.⁵ Na prática clínica, atingir o PASI75 é frequentemente considerado resposta significativa ao tratamento.⁶ Com a introdução dos agentes biológicos no tratamento da psoríase, a chamada era biológica, as expectativas de tratamento de médicos e pacientes aumentaram, e atingir a resposta PASI90 tornou-se a nova meta do tratamento.⁷ O PASI90 representa redução de 90% no escore PASI da linha de base e confere eliminação quase total das lesões psoriásicas. Além disso, os ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliam a eficácia de tratamentos biológicos começaram cada vez mais a avaliar a eficácia com base na obtenção de resposta mínima PASI90.^{8,9}

Os inibidores de TNF têm sido usados há muito tempo para tratar a psoríase com respostas PASI75 satisfatórias.¹⁰ Os agentes biológicos subsequentes que têm como alvo as diversas vias de citocinas expandiram o arsenal terapêutico da psoríase, pois diferentes agentes biológicos forneceram maior resolução de aspectos distintos da doença. Entretanto, o conhecimento sobre se há diferenças nas eficácias desses agentes e como prever a resposta PASI90 é atualmente limitado. O presente estudo teve como objetivo investigar fatores preditivos que influenciam a obtenção da resposta PASI90 com tratamentos biológicos na psoríase. Além disso, foi comparada a eficácia de diferentes classes de agentes biológicos para atingir as respostas PASI90 e PASI100, a fim de verificar se há alguma diferença em

relação à eficácia do tratamento entre terapias direcionadas à patogênese.

Materiais e métodos

Este estudo transversal foi conduzido entre janeiro de 2023 e junho de 2024 em centro terciário na Turquia (Unidade de Diagnóstico e Tratamento de Psoríase da Faculdade de Medicina de Cerrahpasa). Foram incluídos no estudo pacientes com psoríase usando um agente biológico, que tinham mais de 18 anos e que foram atendidos consecutivamente no ambulatório de psoríase. Os pacientes foram diagnosticados com psoríase de acordo com suas manifestações clínicas por um dermatologista (BE) experiente; então, a confirmação histopatológica foi realizada. Pacientes *naïve* para tratamento com biológicos ou com experiência com esse tipo de tratamento foram incluídos no estudo. Pacientes submetidos anteriormente a tratamento com biológicos consistiram naqueles que usaram pelo menos um agente biológico antes do último tratamento biológico e mudaram para outro agente biológico em virtude de resposta insuficiente ou efeitos adversos. Os agentes biológicos foram administrados de acordo com o esquema de dosagem padrão mostrado na [tabela 1](#).

As respostas ao tratamento com o agente biológico usado ativamente (a última terapia com biológicos) foram avaliadas por BE, YD e SNY, e o tempo para atingir PASI90 e PASI100 foi registrado. Atingir a resposta PASI90 foi o desfecho primário deste estudo, e PASI100 foi o desfecho secundário. As características clínicas dos pacientes foram coletadas retrospectivamente dos prontuários dos pacientes. Pacientes recebendo medicamentos imunomoduladores orais concomitantes, como metotrexato ou leflunomida, com escores PASI < 5 no início do último agente biológico e recebendo o último tratamento biológico por menos de um mês foram excluídos do estudo. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Istanbul University-Cerrahpasa, Faculdade de Medicina de Cerrahpasa, e foi conduzido segundo os princípios éticos da Declaração de Helsinque (aprovação ética nº 840876).

Análise estatística

Todas as análises foram realizadas usando o IBM SPSS Statistics para Windows, versão 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). As análises de normalidade dos dados foram realizadas usando o teste de Kolmogorov-Smirnov, teste de Shapiro-Wilks e histogramas visuais. Variáveis categóricas foram mostradas como números e porcentagens, enquanto variáveis contínuas distribuídas normalmente foram mostradas

Tabela 1 Administração de agentes biológicos

Medicação	Cronograma de dosagem
Inibidores de TNF	
Adalimumabe	80 mg SC na semana 0; 40 mg na semana 1; então 40 mg SC a cada duas semanas
Infliximabe	5 mg/kg IV nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas
Certolizumabe pegol	Peso do paciente > 90 kg: 400 mg SC a cada duas semanas
Etanercepte	50 mg SC, 2×/semana durante as primeiras 12 semanas; depois 50 mg SC semanalmente
Inibidores de IL-17	
Secuquinumabe	300 mg SC nas semanas 0, 1, 2, 3, 4; depois 300 mg SC a cada quatro semanas
Ixequizumabe	160 mg SC na semana 0; 80 mg na semana 2, 4, 6, 8, 10, 12; depois 80 mg SC a cada quatro semanas
Inibidores de IL-23	
Guselcumabe	100 mg SC nas semanas 0 e 4; depois 100 mg a cada oito semanas
Risanquizumabe	150 mg SC nas semanas 0 e 4; depois 150 mg a cada 12 semanas
Inibidores de IL-12/23	
Ustequinumabe	Peso do paciente < 100 kg: 45 mg SC nas semanas 0 e 4; depois 45 mg SC a cada 12 semanas Peso do paciente > 100 kg: 90 mg SC nas semanas 0 e 4; depois 90 mg SC a cada 12 semanas

TNF, fator de necrose tumoral; IL, interleucina; SC, subcutâneo; IV, intravenoso.

como média $\pm$ desvio padrão (DP), e variáveis contínuas com distribuição não normal foram apresentadas como mediana (mín.-máx.). O desempenho de diferentes classes de biológicos para atingir PASI90 e PASI100 foi avaliado usando análise de Kaplan-Meier com teste de Log-rank. A análise de regressão de Cox foi usada para detectar preditores independentes da resposta PASI90. O tamanho de amostra necessário do número total de eventos para o modelo de regressão de riscos proporcionais foi calculado como 429, com taxa de erro alfa de 0,05 e beta de 0,05.¹¹ Como os anti-TNF são a primeira classe aprovada para uso na psoríase,¹² essa classe de biológico foi aceita como categoria de referência para o modelo de regressão. As classes de biológicos e outras covariáveis foram inicialmente avaliadas com análise univariada usando o método *enter*. Então, as covariáveis que atingiram o nível de significância de $p < 0,25$ foram analisadas adicionalmente pela análise multivariada usando o método *forward-stepwise* para constituir diferentes modelos de predição; $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

As características dos pacientes estão resumidas na [tabela 2](#). Este estudo incluiu 623 pacientes (M/F: 320/303), e sua mediana de idade foi de 40 anos (mín.-máx.: 18-72). A mediana de idade de início da doença foi de 23 (mín.-máx.: 8-58), e a duração da doença foi de 15 (mín.-máx.: 0,1-68) anos. A psoríase em placas foi a morfologia mais comum (97%). As extremidades (85%) foram a área mais comumente afetada, seguidas pelo tronco (73%) e couro cabeludo (55%); 30% dos pacientes tinham artrite psoriásica. Metade dos pacientes eram *naïve* para tratamento biológico, e houve diferença significativa em relação ao número de pacientes *naïve* para tratamento biológico entre as classes de biológicos (anti-TNF [n = 55; 82%], anti-IL17 [n = 105; 62%], anti-IL23 [n = 129; 39%] e anti-IL12/23 [n = 29; 53%], $p < 0,001$). Os agentes anti-IL23 (53%) foram os mais frequentemente usados, seguidos pela classe anti-IL17 (26%). Dentro da classe anti-IL23, as taxas

de risanquizumabe (27%) e guselcumabe (26%) foram quase as mesmas. Além disso, os agentes anti-IL17, secuquinumabe (13%) e ixequizumabe (13%), foram usados nas mesmas proporções. Enquanto os anti-TNF foram usados em 10% dos pacientes, os anti-IL12/23 foram usados em 9%. Adalimumabe (7%) foi o agente mais comumente utilizado na classe anti-TNF. A duração mediana do uso do último agente biológico foi de 16 (mín.-máx.: 1-72) meses. A comorbidade mais frequente foi a obesidade (18%), seguida por hipertensão (12%) e diabetes *mellitus* (10%). PASI90 foi alcançado por 519 (83%) pacientes, e PASI100 por 278 (45%).

As respostas PASI90 foram comparadas entre as diferentes classes de biológicos na [figura 1](#) e mostraram diferenças significantes ($p = 0,041$). A eficácia dos anti-TNF foi significativamente inferior aos agentes anti-IL23 ($p = 0,042$), mas similar à eficácia do agente anti-IL12/23 ($p = 0,656$). Além disso, os agentes anti-IL23 mostraram eficácia consideravelmente superior ao ustequinumabe ($p = 0,027$). A eficácia dos agentes anti-IL17 foi quase significativamente melhor do que os anti-TNF ($p = 0,090$). Além disso, a diferença entre os agentes anti-IL17 e anti-IL12/23 foi quase significativa ($p = 0,050$), com os agentes anti-IL17 mostrando-se superiores. Os agentes anti-IL17 e anti-IL23 tiveram eficácia geral semelhante ($p = 0,776$). Não houve diferença significativa em relação à resposta PASI100 entre diferentes classes de biológicos ($p = 0,305$), como demonstrado na [figura 2](#).

Na análise univariada, a idade de início da doença (HR = 1,034; IC95% 1,027-1,041; $p < 0,001$) e o envolvimento palmoplantar (HR = 1,034; IC95% 1,027-1,041; $p = 0,042$) foram substancialmente associados a maior probabilidade de atingir PASI90. Por outro lado, o envolvimento de extremidades (HR = 0,765; IC95% 0,596-0,980; $p = 0,034$) e o uso de ustequinumabe (HR = 0,611; IC95% 0,394-0,946; $p = 0,027$) foram significativamente relacionados a menor probabilidade de atingir a resposta PASI90. A análise multivariada produziu três modelos diferentes para prever o PASI90 ([tabela 3](#)). O modelo 3 identificou três preditores independentes para prever a resposta PASI90 em pacientes tratados com agentes biológicos. Embora a idade de início da doença (HR = 1,037; IC95% 1,029-1,044; $p < 0,001$) e o fato de ser

Tabela 2 Características dos pacientes

Características		Total (n = 623)
Sexo (M/F)		320/303
Idade, mediana (mín-máx)		40 (18-72)
IMC (kg/m ²), mediana (mín-máx)		25,5 (14,2-49,2)
Tabagismo, n (%)		295 (47)
Idade de início da doença, mediana (mín-máx)		23 (8-58)
Duração da doença, anos, mediana (mín-máx)		15 (0,1-68)
Histórico familiar de psoríase		264 (42)
Morfologia da psoríase	Placas, n (%)	608 (97)
	Pustulosa, n (%)	11 (2)
	Eritrodérmica, n (%)	4 (0,6)
	Genital, n (%)	151 (24)
	Couro cabeludo, n (%)	344 (55)
	Ungueal, n (%)	231 (37)
	Face, n (%)	232 (37)
	Palmoplantar, n (%)	91 (15)
Áreas especiais de envolvimento		
Envolvimento do tronco, n (%)		456 (73)
Envolvimento das extremidades, n (%)		530 (85)
Artrite psoriásica, n (%)		190 (30)
Sem tratamento biológico anterior, n (%)		318 (51)
Escore PASI exatamente antes da última terapia biológica, mediana (mín-máx)		24 (5-70)
Últimos tratamentos biológicos dos pacientes		
Anti-TNFs	Adalimumabe, n (%)	46 (7)
	Etanercepte, n (%)	6 (1)
	Certolizumabe pegol, n (%)	8 (1)
	Infliximabe, n (%)	7 (1)
Anti-IL17	Secuquinumabe, n (%)	86 (13)
	Ixequizumabe, n (%)	84 (13)
Anti-IL23	Risanquizumabe, n (%)	169 (27)
	Guselcumabe, n (%)	163(26)
Anti-IL12/23	Ustequinumabe, n (%)	54 (9)
Duração do tratamento com o último agente biológico, meses, mediana (mín-máx)		16 (1-72)
PASI 90 response, n (%)		519 (83)
PASI 100 response, n (%)		278 (45)
Comorbidades	Diabetes <i>mellitus</i> , n (%)	63 (10)
	Hipertensão, n (%)	75 (12)
	Dislipidemia, n (%)	41 (7)
	Obesidade, n (%)	112 (18)
	Doença cardíaca isquêmica, n (%)	27 (4)
	Asma/DPOC, n (%)	26 (4)
	Disfunção tireoidiana, n (%)	46 (7)

M, masculino; F, feminino; IMC, índice de massa corporal; PASI, Psoriasis Area Severity Index; TNF, fator de necrose tumoral; IL, interleucina; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica.

naïve para tratamento com biológicos (HR = 1,261; IC95% 1,046-1,521; p = 0,015) tenham sido positivamente associados ao PASI90, o uso de ustequinumabe (HR = 0,560; IC95% 0,358-0,876; p = 0,011) foi negativamente associado. Entretanto, o tratamento com agentes anti-IL17 (HR = 0,995; IC95% 0,702-1,410; p = 0,977) ou anti-IL23 (HR = 1,238; IC95% 0,895*-1,712; p = 0,197) não diferiu significativamente em termos de resposta PASI90 em relação aos anti-TNF.

Discussão

Esta pesquisa revelou que idade mais avançada de início da doença e ser *naïve* para tratamento com biológicos foram

associadas a maior probabilidade de atingir resposta PASI90. Em contraste, o uso do agente anti-IL12/23 afetou negativamente a resposta PASI90 em relação aos anti-TNF. A idade de início da doença foi considerada o preditor mais forte da resposta PASI90. Além disso, as classes anti-IL23 e anti-IL17, particularmente os agentes anti-IL23, pareciam estar relacionadas à maior eficácia do tratamento.

Estudos anteriores mostraram que o escore PASI de pacientes com psoríase era maior em casos de psoríase de início precoce em comparação com casos de psoríase de início tardio,¹³⁻¹⁵ e há poucos estudos com resultados conflitantes avaliando a relação entre a idade de início da doença e a resposta ao tratamento biológico em pacientes com psoríase. No estudo de Singh et al., as respostas ao tratamento

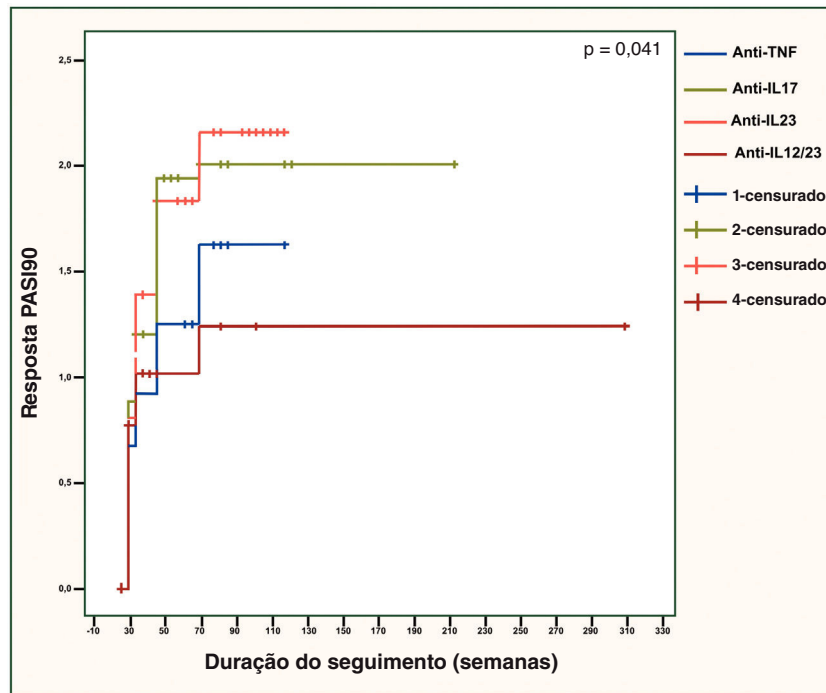


Figura 1 Resposta PASI90 em diferentes classes biológicas. PASI, Psoriasis Area Severity Index; TNF, fator de necrose tumoral; IL, interleucina. Anti-TNF vs. anti-IL17; $p=0,090$. Anti-TNF vs. anti-IL23; $p=0,042$. Anti-TNF vs. anti-IL12/23; $p=0,656$. Anti-IL17 vs. anti-IL23; $p=0,776$. Anti-IL17 vs. anti-IL12/23; $p=0,050$. Anti-IL23 vs. anti-IL12/23; $p=0,027$.

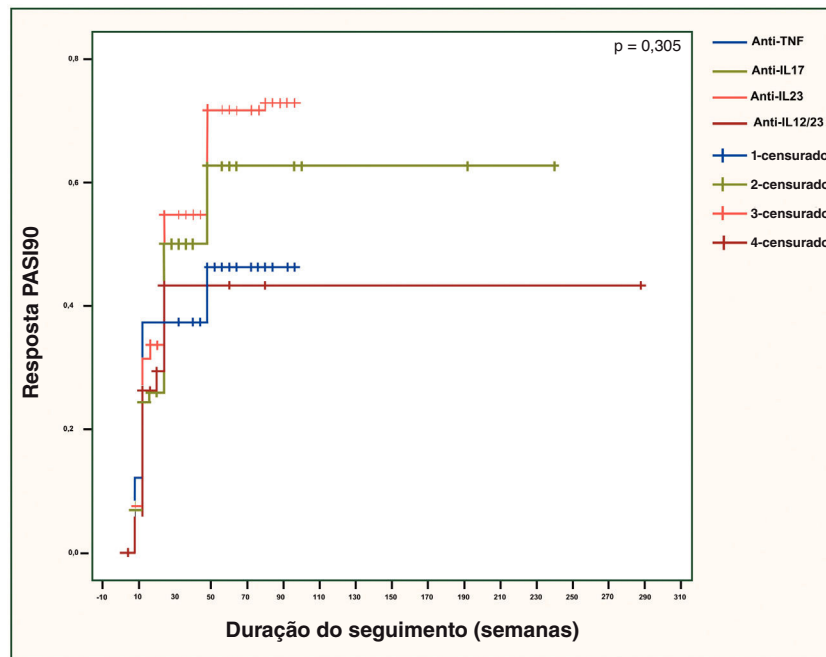


Figura 2 Resposta PASI100 em diferentes classes de biológicos. PASI, Psoriasis Area Severity Index; TNF, fator de necrose tumoral; IL, interleucina. Anti-TNF vs. anti-IL17; $p=0,416$. Anti-TNF vs. anti-IL23; $p=0,120$. Anti-TNF vs. anti-IL12/23; $p=0,832$. Anti-IL17 vs. anti-IL23; $p=0,320$. Anti-IL17 vs. anti-IL12/23; $p=0,668$. Anti-IL23 vs. anti-IL12/23; $p=0,294$.

de pacientes com psoríase de início precoce recebendo tratamento com etanercepte e infliximabe foram significativamente maiores do que aquelas de pacientes com psoríase de início tardio. Em contraste, nenhuma relação foi encon-

trada entre a idade de início da doença e as respostas ao tratamento em pacientes recebendo tratamento com ustekinumabe e adalimumabe.¹⁶ Pelo contrário, Griffiths et al. propuseram que o escore PASI75 na semana 12 do tratamento

Tabela 3 Preditores para resposta PASI90

Covariáveis	Análise univariada, HR (IC95%)	p	Análise multivariada					
			Modelo 1, HR (IC95%)	p	Modelo 2, HR (IC95%)	p	Modelo 3, HR (IC95%)	p
Sexo feminino	1,021 (0,859-1,214)	0,814	-	-	-	-	-	-
Idade de início da doença	1,034 (1,027-1,041)	< 0,001 ^c	1,035 (1,028-1,043)	< 0,001 ^c	1,036 (1,029-1,044)	< 0,001 ^c	1,037 (1,029-1,044)	< 0,001 ^c
Tabagismo	1,032 (0,868-1,227)	0,719	-	-	-	-	-	-
IMC (kg/m²)	0,998 (0,979-1,018)	0,869	-	-	-	-	-	-
Morfologia pustulosa/eritrodérmica	0,965 (0,603-1,545)	0,884	-	-	-	-	-	-
Histórico familiar de psoríase	0,971 (0,819-1,151)	0,733	-	-	-	-	-	-
Escore PASI exatamente antes da última terapia com biológicos	0,999 (0,992-1,006)	0,777	-	-	-	-	-	-
Áreas especiais de envolvimento								
Genital	0,842 (0,689-1,029)	0,092	-	-	-	-	-	-
Couro cabeludo	0,996 (0,837-1,185)	0,964	-	-	-	-	-	-
Ungueal	0,860 (0,719-1,029)	0,100	-	-	-	-	-	-
Face	0,834 (0,695-1,001)	0,051	-	-	-	-	-	-
Palmoplantar	1,293 (1,010-1,657)	0,042 ^a	-	-	-	-	-	-
Envolvimento do tronco	0,970 (0,797-1,181)	0,761	-	-	-	-	-	-
Envolvimento das extremidades	0,765 (0,596-0,980)	0,034 ^a	-	-	-	-	-	-
Artrite psoriásica	0,892 (0,740-1,076)	0,232	-	-	-	-	-	-
Naïve para tratamento com biológicos	1,118 (0,941-1,329)	0,205	-	-	-	-	1,261 (1,046-1,521)	0,015 ^a
Classe de tratamento com biológicos								
Anti-TNF	Categoria de referência		-	-	-	-	-	-
Anti-IL17	0,996 (0,721-1,376)	0,983	-	-	0,935 (0,662-1,320)	0,703	0,995 (0,702-1,410)	0,977
Anti-IL23	1,173 (0,867-1,586)	0,300	-	-	1,112 (0,813-1,521)	0,505	1,238 (0,895-1,712)	0,197
Anti-IL12/23	0,611 (0,394-0,946)	0,027 ^a	-	-	0,534 (0,342-0,834)	0,006 ^b	0,560 (0,358-0,876)	0,011 ^a
Comorbidades								
Diabetes <i>mellitus</i>	0,777 (0,578-1,044)	0,095	-	-	-	-	-	-
Hipertensão	0,773 (0,584-1,022)	0,071	-	-	-	-	-	-
Dislipidemia	0,901 (0,636-1,276)	0,556	-	-	-	-	-	-
Obesidade	0,895 (0,716-1,118)	0,329	-	-	-	-	-	-
Doença arterial coronária	0,803 (0,524-1,232)	0,315	-	-	-	-	-	-
Asma/DPOC	0,850 (0,554-1,303)	0,455	-	-	-	-	-	-
Disfunção tireoidiana	0,798 (0,571-1,116)	0,188	-	-	-	-	-	-

PASI, Psoriasis Area Severity Index; HR, razão de risco; IC, intervalo de confiança; IMC, índice de massa corporal; TNF, fator de necrose tumoral; IL, interleucina; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica. Modelo 1: -2 Log likelihood = 5137,3; Qui-Quadrado = 88,6; p < 0,001. Modelo 2: -2 Log likelihood = 5117,8; Qui-Quadrado = 106,4; p < 0,001. Modelo 3: -2 Log likelihood = 5111,9; Qui-Quadrado = 112,9; p < 0,001.

^a p < 0,05,

^b p < 0,01,

^c p < 0,001. Nota: A análise univariada foi realizada usando o método *enter*, e a análise multivariada foi realizada usando o método *forward-stepwise*.

com etanercepte foi maior em pacientes com psoríase de início precoce do que em pacientes com psoríase de início tardio.¹⁷ Considera-se que a descoberta de que a idade mais avançada está associada a resposta mais favorável ao tratamento no presente estudo pode estar relacionada ao fato de que os casos que começam em idade precoce são mais comumente HLA-Cw6-positivos e, portanto, apresentam respostas mais baixas ao tratamento.¹⁸⁻²⁰ A maioria dos estudos na literatura e o presente estudo sugeriram que a eficácia da terapia com biológicos é maior em pacientes *naïve* para tratamento com biológicos do que em pacientes com experiência de tratamento com biológicos.²¹⁻²⁴ Isso pode estar relacionado à resistência cruzada entre classes de biológicos, provavelmente em virtude de as vias comuns estarem operando a jusante da sinalização de citocinas. Uma recente metanálise de 40 estudos examinando as características clínicas associadas à resposta ao tratamento com biológicos identificou que idade mais avançada, maior índice de massa corporal (IMC), tabagismo anterior ou atual e exposição anterior a tratamentos biológicos influenciaram negativamente a probabilidade de atingir a resposta PASI90. Além disso, os autores enfatizaram a falta de clareza de como essas características afetam as respostas ao tratamento de maneira diferente para diferentes terapias biológicas. No presente estudo, tabagismo e IMC não foram significativamente associados à resposta PASI90. Por outro lado, diabetes *mellitus* e hipertensão, embora quase estatisticamente significantes, foram negativamente relacionados à resposta PASI90 na análise univariada. Portanto, pode-se propor que os componentes da síndrome metabólica impactam a resposta ao tratamento, e os resultados distintos dos estudos são atribuíveis a fatores ambientais (p. ex., hábitos alimentares) e variações genéticas raciais.

No presente estudo, a probabilidade de atingir a resposta PASI90 foi significativamente maior em pacientes com envolvimento palmoplantar. Entretanto, os autores consideram esse resultado enganoso porque a área palmoplantar é relativamente pequena para avaliar a resposta PASI corretamente. Em vez disso, o *Palmoplantar Pustulosis Severity Index* (PPSI) é usado para avaliar a gravidade do envolvimento palmoplantar e a resposta ao tratamento,²⁵ mas essa escala não foi implementada no presente estudo. Por outro lado, o envolvimento das extremidades foi significativamente associado a pior resposta ao tratamento na análise univariada, embora não seja significativa na análise multivariada. Portanto, isso indica que a área de envolvimento pode ter afetado a avaliação da resposta ao tratamento.

A inibição das vias de citocinas tem sido relacionada a vários eventos adversos, e a tuberculose merece atenção especial. A tuberculose ainda é uma preocupação essencial em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento em todo o mundo ao tratar pacientes com psoríase com biológicos, e o risco é ainda maior com inibidores de TNF do que com qualquer outra classe de biológico.^{26,27} Portanto, os anti-TNF são escolhidos para grupos específicos de pacientes com psoríase, como aqueles com doença inflamatória intestinal concomitante.²⁷ O ustekinumabe, um agente anti-IL12/23, é um dos primeiros biológicos aprovados para o tratamento da psoríase e é principalmente preferido por apresentar menor risco de reativação da tuberculose em comparação com agentes anti-TNF. Entretanto, estudos demonstraram

que a inibição da IL12 é desnecessária para o tratamento da psoríase,²⁸ e a inibição da IL12 pode estar associada a grandes eventos cardiovasculares.²⁹ Por outro lado, os autores do presente estudo e outros relataram que o ustekinumabe foi associado a menores taxas de resposta PASI90.³⁰

No presente estudo, a proporção de pacientes que atingiram PASI90 e PASI100 com terapia biológica foi consistente com a relatada na literatura.^{21-23,30} Também foi observada resposta máxima ao tratamento após a 48ª semana de terapia com biológicos. Outros estudos estão de acordo com a presente pesquisa e relataram que a eficácia terapêutica máxima dos inibidores de IL23, bem como dos agentes anti-IL17 e anti-IL12/23, foi alcançada após a 48ª semana de tratamento.³¹⁻³⁶ Notavelmente, a distribuição dos agentes anti-IL23 (guselcumabe e risanquizumabe) e anti-IL17 (secukinumabe e ixekizumabe) foi equilibrada no presente estudo, eliminando o risco de viés dentro dessas classes. Entretanto, as frequências dos agentes anti-TNF foram bastante distintas, potencialmente levando à heterogeneidade na avaliação das respostas ao tratamento para esse grupo.

A eficácia dos agentes anti-IL23 foi significativamente maior em comparação aos anti-TNF e ustekinumabe no presente estudo. Da mesma maneira, ECRs e estudos do mundo real mostraram que a resposta PASI90 dos agentes anti-IL23 foi maior do que a das classes anti-TNF e anti-IL12/23.³⁷⁻⁴² A eficácia geral dos agentes anti-IL23 e anti-IL17 em pacientes com psoríase no presente estudo foi considerada semelhante, e a literatura apresenta resultados variados em relação à comparação da eficácia e segurança desses agentes. Em uma metanálise, embora os inibidores de IL17 tenham apresentado maior eficácia do que os inibidores de IL23, os últimos foram considerados mais seguros em relação aos seus perfis de efeitos colaterais.⁴³ Embora alguns estudos tenham descoberto que as respostas PASI da 12ª a 16ª semana dos inibidores de IL23 são semelhantes às dos inibidores de IL17, a eficácia a longo prazo dos inibidores de IL23 foi relatada como sendo maior.⁴⁴⁻⁴⁶ Em um estudo randomizado, duplo-cego, embora a eficácia geral dos inibidores de IL17 e inibidores de IL23 tenha sido considerada semelhante, os inibidores de IL17 alcançaram eliminação muito mais rápida das lesões cutâneas.⁴⁷ Além disso, uma metanálise mostrou que o risanquizumabe, seguido pelo ixekizumabe, fornece as maiores taxas de respostas PASI90 e PASI100 em comparação com outros produtos biológicos.³⁰ O presente estudo foi consistente com esses achados, e os inibidores de IL17 demonstraram resposta PASI90 mais rápida do que outras classes. Além disso, os agentes anti-IL23 obtiveram a maior eficácia no tratamento, mas nenhuma diferença significativa foi observada na eficácia geral dos inibidores de IL23 e IL17. No entanto, a proporção de pacientes *naïve* para tratamento com biológicos foi menor no grupo anti-IL23 no presente estudo. Considerando que ser *naïve* para tratamento com biológicos afeta significante e positivamente a resposta PASI90, pode-se esperar que a eficácia dos agentes anti-IL23 seja maior se o número de pacientes biológicos *naïve* for distribuído uniformemente entre as classes de biológicos.

Vários estudos descobriram que os inibidores de IL-17 fornecem taxas mais altas de PASI90 em comparação com os agentes anti-TNF.⁴⁸⁻⁵⁰ Do mesmo modo, os inibidores de IL17 exibiram maior desempenho para atingir a resposta PASI90

do que os anti-TNF no presente estudo, mas o resultado permaneceu quase estatisticamente significativo. A menor proporção de pacientes biológicos *naïve* no grupo inibidor de IL17 em comparação com o grupo anti-TNF pode explicar por que a significância estatística não pôde ser alcançada no presente estudo. Além disso, estudos mostraram que as taxas de respostas PASI90 com inibidores de IL17 foram maiores do que as de ustekinumabe, o que é compatível com a presente pesquisa.⁵¹⁻⁵⁵ A limitação mais importante deste estudo é a coleta retrospectiva de dados. As faixas etárias dos participantes do estudo são heterogêneas. Além disso, a distribuição de diferentes agentes anti-TNF e pacientes *naïve* para tratamento com biológicos é desigual, o que pode ter confundido os resultados. Por outro lado, a inclusão de grande número de pacientes de um único centro e a avaliação das respostas ao tratamento por poucos pesquisadores são pontos fortes deste estudo.

Conclusão

Idade mais avançada de início da doença, ser *naïve* para tratamento com biológicos e uso de ustekinumabe foram identificados como preditores independentes da resposta PASI90; a idade de início da doença foi o fator mais importante. Os agentes anti-IL23 e anti-IL17, especialmente os inibidores de IL23, exibiram eficácia terapêutica superior em comparação com outras classes. Este estudo destaca a necessidade de comparar diretamente a eficácia de diferentes agentes biológicos com ensaios prospectivos bem projetados.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Burhan Engin: Elaborou e redigiu o manuscrito, tratou e acompanhou os pacientes, interpretou os resultados, concebeu o estudo, aprovou a versão final do manuscrito.

Yusuf Demir: Realizou a obtenção dos dados, aprovou a versão final do manuscrito.

Sera Nur Yucesoy: Elaborou e redigiu o manuscrito, aprovou a versão final do manuscrito.

Tumay Ak: Realizou a análise estatística, interpretou os resultados, concebeu o estudo, editou o manuscrito, aprovou a versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370:263–71.
- Dopytalska K, Sobolewski P, Błaszczyk A, Szymańska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia*. 2018;56:392–8.
- Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1475.
- Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol*. 2020;182:840–8.
- Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005;210:194–9.
- Abrouk M, Nakamura M, Zhu TH, Farahnik B, Koo J, Bhutani T. The impact of PASI 75 and PASI 90 on quality of life in moderate to severe psoriasis patients. *J Dermatolog Treat*. 2017;28:488–91.
- Torres T, Puig L. Treatment goals for psoriasis: should PASI 90 become the standard of care? *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:155–7.
- Lacour JP, Paul C, Jazayeri S, Papanastasiou P, Xu C, Nyirady J, et al. Secukinumab administration by autoinjector maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the randomized controlled JUNCTURE trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:847–56.
- Sigurgeirsson B, Browning J, Tying S, Szepletowski JC, Rivera-Díaz R, Effendy I, et al. Secukinumab demonstrates efficacy, safety, and tolerability upon administration by 2ml autoinjector in adult patients with plaque psoriasis: 52-week results from MATURE, a randomized, placebo-controlled trial. *Dermatol Ther*. 2022;35:e15285.
- Seneschal J, Lacour JP, Bewley A, Faurby M, Paul C, Pellacani G, et al. A multinational, prospective, observational study to estimate complete skin clearance in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with Biologics in a REAL world setting (PSO-BIO-REAL). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:2566–73.
- Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics*. 1983;39:499–503.
- Barker J, Girolomoni G, Egeberg A, Goncalves J, Pieper B, Kang T. Anti-TNF biosimilars in psoriasis: from scientific evidence to real-world experience. *J Dermatolog Treat*. 2020;31:794–800.
- Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:450–6.
- Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:867–73.
- Di Lerna V, Ficarelli E. Current therapeutic approaches of psoriasis are affected by age at disease onset. *J Dermatolog Treat*. 2014;25:15–7.
- Singh S, Kalb RE, de Jong EMGJ, Shear NH, Lebwohl M, Langholf W, et al. Effect of age of onset of psoriasis on clinical outcomes with systemic treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:879–86.
- Griffiths CEM, Christophers E, Szumski A, Jones H, Mallbris L. Impact of early vs. late disease onset on treatment response to etanercept in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2015;173:1271–3.
- Enerbäck C, Martinsson T, Inerot A, Wahlström J, Enlund F, Yhr M, et al. Evidence that HLA-Cw6 determines early onset of psoriasis, obtained using sequence-specific primers (PCR-SSP). *Acta Derm Venereol*. 1997;77:273–6.
- Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:450–6.
- Owczarek W. The role of HLA-Cw6 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Reumatologia*. 2022;60:303–5.
- Hjort G, Schwarz CW, Skov L, Loft N. Clinical characteristics associated with response to biologics in the treatment of psoriasis: a meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2024;160:830–7.
- Borroni RG, Malagoli P, Gargiulo L, Valenti M, Pavia G, Facheris P, et al. Real-life effectiveness and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: a 40-week multicentric retrospective study. *Acta Derm Venereol*. 2021;101, adv00605.
- Lynde C, Riedl E, Maul JT, Torres T, Pinter A, Fabbrocini G, et al. Comparative effectiveness of biologics across subgroups of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results at week 12 from the PSOH study in a real-world setting. *Adv Ther*. 2023;40:869–86.
- van Lümig PP, van de Kerkhof PC, Boezeman JB, Driessen RJ, de Jong EM. Adalimumab therapy for psoriasis in real-world practice: efficacy, safety and results in biologic-naïve vs. non-naïve patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:593–600.

25. Nagendran A, Hanumanthu V, Dogra S, Narang T, Venkata Maha Pinaka L. Validation and usability of modified palmoplantar psoriasis area and severity index in patients with palmoplantar psoriasis: a prospective longitudinal cohort study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2023;1-8.
26. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, et al. SAFEBIO (Italian multidisciplinary task force for screening of tuberculosis before and during biologic therapy). Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2015;14:503-9.
27. Torres T, Chiriccozi A, Puig L, Lé AM, Marzano AV, Dapavo P, et al. Treatment of psoriasis patients with latent tuberculosis using IL-17 and IL-23 inhibitors: a retrospective, multinational, multicentre study. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25:333-42.
28. Torres T. Selective IL-23 inhibitors: the new kids on the block in the treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2018;109:674-6.
29. Lee HJ, Kim M. Challenges and future trends in the treatment of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2023;24:13313.
30. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, et al. Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis: a meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156:258-69.
31. 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.
32. Herrera-Acosta E, Garriga-Martina GG, Suárez-Pérez JA, Martínez-García E, Herrera-Ceballos E. Ixekizumab vs ustekinumab for skin clearance in patients with moderate to severe psoriasis after a year of treatment: real-world practice. *Dermatol Ther.* 2020;33:e14202.
33. Puig L, Lomaga M, Hollister K, Dutronc Y, Berggren L, van de Kerkhof PCM. An analysis of patient-reported outcomes in IXORA-S: comparing ixekizumab and ustekinumab over 52 weeks in moderate-to-severe psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2020;100, adv00344.
34. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al., ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis - results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326-38.
35. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al., on behalf of the PHOENIX 2 Investigators. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5-years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2015;172:1371-83.
36. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, et al. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2015;135:2632-40.
37. Tsai YC, Tsai TF. Anti-interleukin and interleukin therapies for psoriasis: current evidence and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9:277-94.
38. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:405-17.
39. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:418-31.
40. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394:576-86.
41. AlRuthia Y, Alfakhri AH, Alharbi I, Alghamdi FA, Alanazi MA, Alrabiah AA, et al. Comparative effectiveness and cost evaluation of Risankizumab and Adalimumab in the management of psoriasis: a real-world study in Saudi Arabia. *Cost Eff Resour Alloc.* 2023;21:95.
42. Fu H, Guo J. Efficacy of guselkumab compared with adalimumab for psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022;39:953-8.
43. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltiMMA-1 and UltiMMA-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392:650-61.
44. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2017;376:1551-60.
45. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2018;178:114-23.
46. Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. 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. *J Immunol Res.* 2019;2019, 2546161.
47. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol.* 2021;184:50-9.
48. Crowley JJ, Langley RG, Gordon KB, Pinter A, Ferris LK, Rubant S, et al. Efficacy of Risankizumab versus Secukinumab in patients with moderate-to-severe Psoriasis: subgroup analysis from the IMMerge study. *Dermatol Ther.* 2022;12:561-75.
49. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394:831-9.
50. Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, Crowley JJ, Guenther LC, Gooderham M, et al., IXORA-R Study Group. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol.* 2021;184:1047-58.
51. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, Cameron GS, Erickson J, Zhang L, Secrest RJ, Ball S, Braun DK, Osuntokun OO, Heffernan MP, Nickoloff BJ, Papp K. UNCOVER-2 and UNCOVER-3 investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386:541-51.
52. Van Muijen ME, Thomas SE, Groenewoud HMM, Otero ME, Ossenkoppele PM, Njoo MD, et al. Direct comparison of real-world effectiveness of biologics for psoriasis using absolute and relative psoriasis area and severity index scores in a prospective multicentre cohort. *Acta Derm Venereol.* 2022;102, adv00712.
53. Pinter A, Puig L, Schäkel K, Reich A, Zaheri S, Costanzo A, et al. Comparative effectiveness of biologics in clinical practice: week 12 primary outcomes from an international observational psoriasis study of health outcomes (PSoHO). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:2087-100.
54. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:60-9, e9.
55. Lee MG, Huang YH, Lee JH, Lee SC, Kim TG, Aw DC, et al. Secukinumab demonstrates superior efficacy and a faster response in clearing skin in Asian subjects with moderate to severe plaque psoriasis compared with ustekinumab: subgroup analysis from the CLEAR study. *J Dermatol.* 2019;46:752-8.