







Agradecimentos

À farmacêutica Karina de Sá Pedras, da farmácia de manipulação Amphora, pelo fornecimento da antralina abaixo do preço de custo e padronização do material fornecido, sempre o mesmo lote, embalador e tipo de embalagem.

Referências

1. You HR, Kim SJ. Factors Associated with Severity of Alopecia Areata. *Ann Dermatol.* 2017;29:565–70.
2. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: a long-term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:438–41.
3. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines – Part II National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:440–7.
4. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: part I Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:177–88.
5. Lee S, Kim BJ, Lee YB, Lee WS. Hair Regrowth Outcomes of Contact Immunotherapy for Patients With Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018;154:1145–51.
6. Fiedler-Weiss VC, Buys CM. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol.* 1987;123:1491–3.
7. Duarte I, Yoshino J. Treatment of alopecia areata with anthralin: comparative study of results obtained among children and adults. *An Bras Dermatol.* 1995;70(5).

8. Özdemir M, Balevi A. Bilateral Half-Head Comparison of 1% Anthralin Ointment in Children with Alopecia Areata. *Pediatr Dermatol.* 2017;34:128–32.
9. Ngwanya MR, Gray NA, Gumede F, Ndyenga A, Khumalo NP. Higher concentrations of dithranol appear to induce hair growth even in severe alopecia areata. *Dermatol Ther.* 2017;30(4.).
10. Fiedler VC, Wendrow A, Szpunar GJ, Metzler C, DeVilleville RL. Treatment-resistant alopecia areata Response to combination therapy with minoxidil plus anthralin. *Arch Dermatol.* 1990;126:756–9.

Vanessa Barreto Rocha ^{a,b,*}, Priscila Kakizaki ^{a,b},
Aline Donati ^b, Carla Jorge Machado ^c,
Mario Cezar Pires ^a e Leticia Arsie Contin ^b

^a Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital do Servidor Municipal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, MG, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: vanessabarreto.vbr@gmail.com (V.B. Rocha).

Recebido em 21 de outubro de 2019; aceito em 16 de junho de 2020

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2020.06.019>

2666-2752 / © 2021 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/>).

Sobrevida de drogas imunobiológicas na psoríase: dados preliminares da experiência em Hospital Terciário no Sul do Brasil^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

O desenvolvimento de agentes imunobiológicos teve grande impacto no tratamento da psoríase. A sobrevida de droga é o período de tempo entre o início do tratamento até sua interrupção.¹ Como a principal razão para a descontinuação dos medicamentos é a perda de eficácia, a sobrevida de droga pode ser considerada uma medida da probabilidade de sucesso dos agentes biológicos nos pacientes com psoríase moderada a grave.² Estudos que avaliem a sobrevida

de drogas imunobiológicas na população brasileira devem ser incentivados.

Apresentamos uma coorte retrospectiva que incluiu pacientes com psoríase que fizeram uso de agentes biológicos, no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de junho de 2007 a março de 2018. Prontuários eletrônicos foram revisados. Os critérios de inclusão foram: pacientes que iniciaram adalimumabe (ADA), infliximabe (IFX), etanercepte (ETN), ustekinumabe (UST) ou secuquinumabe (SEC), como primeira, segunda, terceira ou quarta linha de tratamento biológico no período observado. Ixequizumabe, guselcumabe e risanzumabe não foram incluídos na análise pois ainda não estavam disponíveis no Brasil. Os cursos de tratamento foram considerados individualmente; pacientes que receberam mais de um imunobiológico ao longo de sua participação no registro foram incluídos mais de uma vez na análise, considerando cada agente biológico ou linha de tratamento como uma nova inclusão. Pacientes que não descontinuaram o tratamento até a finalização do estudo foram censurados.

As análises estatísticas incluíram as descontinuações de tratamento por qualquer causa; também foram feitas análises censurando as interrupções como resultado de causas que não estivessem diretamente associadas à eficácia e tolerância no tratamento (desejo do paciente, plano de gestação, interrupção de recebimento). A sobrevida dos agentes biológicos foi analisada por meio das curvas de Kaplan-Meier e foi comparada pelo teste de log rank. Os

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2020.08.011>

[☆] Como citar este artigo: Lima EC, Boza JC, Palominos PE, Xavier RM, Cestari TF. Survival of immunobiological drugs in psoriasis: preliminary data from a Tertiary Hospital experience in Southern Brazil. *An Bras Dermatol.* 2021;96:376–9.

^{☆☆} Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tabela 1 Características dos pacientes com psoríase tratados com agentes imunobiológicos – primeira linha de tratamento

	Droga					
	ADA	ETN	IFX	UST	SEC	Total
Quantidade de pacientes (% total)	30 (40,0)	10 (13,3)	2 (2,6)	26 (43,6)	7 (9,3)	75 (100)
Relação Homens/mulheres (% homens)	19 / 11 (63,3)	5 / 5 (50,0)	1 / 1 (50,0)	17 / 9 (65,4)	5 / 2 (71,4)	47 / 28 (62,7)
Idade em anos (média ± DP)	53,7 (11,2)	51,2 (16,1)	52,5 (17,6)	45,9 (12,7)	48,8 (12,2)	50,2 (12,8)
Tempo de doença ^a (média ± DP)	19,5 (8,6)	26,3 (17,3)	15,5 (3,5)	18,6 (8,4)	16,8 (6,7)	19,7 (9,9)
Nível socioeconômico n (%)						
Baixo	28 (93,3)	9 (90,0)	2 (100)	25 (96,2)	2 (28,6)	66 (88,0)
Intermediário	2 (6,7)	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	5 (71,4)	9 (12,0)
Comorbidades, n (%)						
0	1 (3,3)	3 (30,0)	0 (0,0)	5 (19,2)	1 (14,3)	10 (13,3)
1	9 (30,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	12 (46,2)	4 (57,1)	27 (36,0)
2	6 (20,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	4 (15,4)	2 (28,6)	13 (17,3)
≥ 3	14 (46,7)	4 (40,0)	0 (0,0)	5 (19,2)	0 (0,0)	25 (33,3)
Artrite psoriásica, n (%)	24 (80,0)	5 (50,0)	2 (100)	3 (11,5)	2 (28,6)	36 (48,0)
Obesidade, n (%)	7 (23,3)	2 (20,0)	2 (100)	8 (30,8)	1 (14,3)	20 (26,7)
Tabagismo ativo, n (%)	5 (16,7)	1 (10,0)	0 (0,0)	3 (11,5)	1 (14,3)	10 (13,3)
Diabetes mellitus, n (%)	8 (26,7)	2 (20,0)	1 (50,0)	8 (30,8)	1 (14,3)	20 (26,7)
Depressão, n (%)	7 (23,3)	3 (30,0)	0 (0,0)	3 (11,5)	1 (14,3)	14 (18,7)
Hipertensão, n (%)	12 (40,0)	4 (40,0)	1 (50,0)	8 (30,8)	2 (28,6)	27 (36,0)
Dislipidemia, n (%)	9 (30,0)	1 (10,0)	1 (50,0)	3 (11,5)	0 (0,0)	14 (18,7)
DCV, n (%)	3 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (5,3)
Tratamentos Prévios ^b , n (%)						
0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (1,3)
1	16 (53,3)	1 (10,0)	2 (100)	1 (3,8)	0 (0,0)	20 (26,6)
2	7 (23,3)	3 (30,0)	0 (0,0)	13 (50,0)	2 (28,6)	25 (33,3)
3	2 (6,7)	6 (60,0)	0 (0,0)	8 (30,8)	1 (14,3)	17 (22,6)
4	5 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,5)	3 (42,9)	11 (14,6)
5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (1,3)
Metotrexato ^c , n (%)	18 (60,0)	4 (40,0)	0 (0,0)	3 (11,5)	0 (0,0)	25 (33,3)
Ciclosporina ^c , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,5)	0 (0,0)	3 (4,0)

ADA, adalimumabe; ETN, etanercepte; IFX, infliximabe; UST, ustequinumabe; SEC, secuquinumabe; DCV, doença cardiovascular.

^a Duração da psoríase em anos desde o início dos sintomas.

^b Número de tratamentos sistêmicos prévios não biológicos, incluindo fototerapia.

^c Uso concomitante ao biológico.

fatores de risco para a descontinuação foram identificados por regressão de Cox. Para todos os testes, o nível de significância estipulado foi de 0,05.

Um total de 106 cursos de tratamento com ADA (n = 36), ETN (n = 13), IFX (n = 8), UST (n = 36) e SEC (n = 13) foram administrados em 75 pacientes com psoríase moderada a grave. As características dos pacientes encontram-se na [tabela 1](#). Vinte e um pacientes (28,0%) fizeram uso de mais de um curso de tratamento.

Dos 106 cursos iniciados, 38 foram descontinuados. A causa mais comum de descontinuação das terapias biológicas foi perda de eficácia (n = 23; 60,5%), seguida por descontinuação decorrente de eventos adversos (n = 7; 18,4%) e por interrupção do recebimento das medicações por questões governamentais e burocráticas (n = 5; 13,1%) ([tabela 2](#)). Dentre os efeitos adversos, o mais comum foi o desenvolvimento de quadros infecciosos (n = 4; 57%).

A mediana calculada de sobrevida das drogas imunobiológicas (IQ 25/75) em meses foi de 28,5 (8,0/52,0) para o ADA, 23,0 (4,5/48,0) para o ETN, 24,5 (9,0/52,0) para o IFX, 19,0 (11,0/34,0) para UST e 12,0 (8,0/15,5) para o SEC. As maiores medianas encontradas para os inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) refletem o tempo

maior que essas substâncias estão no mercado. UST e SEC tiveram menor mediana de sobrevida de droga como esperado, pois estão a menos tempo disponíveis no mercado. No entanto, apresentaram número absoluto e percentual de descontinuações de tratamento consideravelmente inferior, conforme observado na [tabela 2](#). Contabilizando apenas as causas diretamente associadas à eficácia e tolerância no tratamento contínuo, os anti-TNF foram responsáveis por 86,6% das descontinuações, *versus* 13,3% do UST e 0,0% do SEC.

O tempo até a interrupção foi maior para pacientes em uso de UST em comparação com o grupo de pacientes que utilizou anti-TNF (teste de log rank p = 0,039) ([fig. 1](#)). Porém, quando o UST foi comparado com cada substância anti-TNF isoladamente, houve diferença estatística apenas na comparação entre UST e ETN, com o UST apresentando maior sobrevida de droga (log rank p = 0,008). Quando as interrupções por causas não diretamente associadas à eficácia e tolerância no tratamento contínuo foram censuradas, os resultados foram semelhantes, com o UST novamente apresentando maior tempo até a interrupção em relação ao grupo combinado de anti-TNF (log rank p = 0,037) e também em relação ao ETN isoladamente (log rank p = 0,018). No entanto, essa análise também identificou maior sobrevida do

Tabela 2 Razões de descontinuação de 106 cursos de tratamentos com agentes imunobiológicos para psoríase

	Droga					
	Nº total de cursos	ADA	ETN	INF	UST	SEC
Perda de eficácia, n (%)	23 (60,5)	11 (61,1)	6 (66,7)	3 (75,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Efeitos adversos, n (%)	7 (18,4)	4 (22,2)	1 (11,1)	1 (25,0)	1 (16,7)	0 (0,0)
Decisão do paciente, n (%)	2 (5,3)	1 (5,6)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Desejo de gestar, n (%)	1 (2,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Interrupção do recebimento, n (%)	5 (13,1)	1 (5,6)	1 (11,1)	0 (0,0)	2 (33,3)	1 (100)
Nº total de descontinuações	38 (100)	18 (100)	9 (100)	4 (100)	6 (100)	1 (100)

ADA, adalimumabe; ETN, etanercepte; IFX, infliximabe; UST, ustequinumabe; SEC, secuquinumabe.

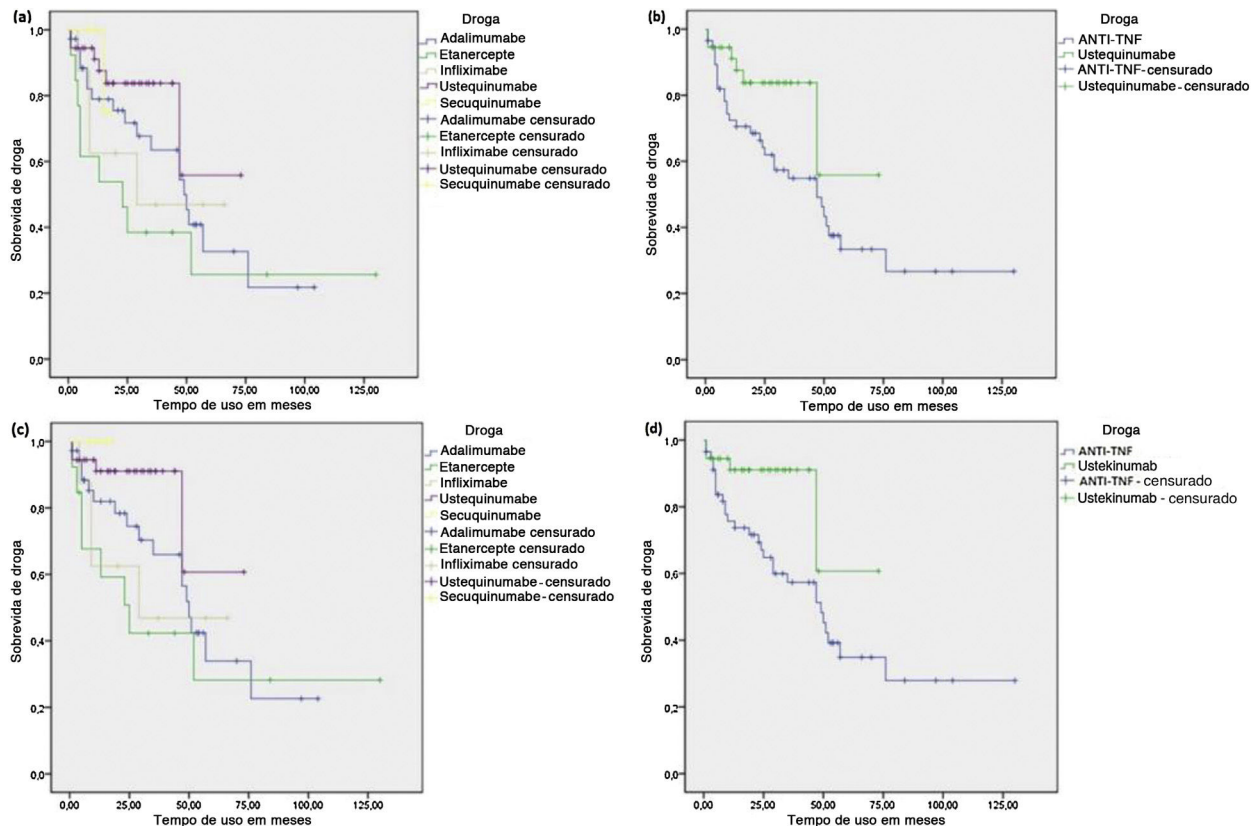


Figura 1 Kaplan-Meier – Análise de sobrevida de agentes biológicos na psoríase. (a) Sobrevida de droga para cada agente biológico, considerando todos os cursos de tratamento. (b) Sobrevida de droga comparando ustequinumabe (UST) e inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF), considerando todos os cursos de tratamento. (c) Sobrevida de droga para cada agente biológico, censurando interrupções por causas não diretamente associadas à eficácia e tolerância no tratamento. (d) Sobrevida de droga comparando UST e anti-TNF, censurando interrupções por causas não diretamente associadas à eficácia e tolerância no tratamento.

UST em relação ao IFX (log rank $p = 0,045$). Adicionalmente, a análise ainda mostrou que o SEC também teve maior sobrevida de droga em relação ao ETN (log rank $p = 0,047$) e ao IFX isoladamente (log rank $p = 0,042$) (fig. 1). Maior tempo até a interrupção também foi visto na análise do SEC em relação ao grupo combinado de anti-TNF, apesar de não ter sido encontrada significância estatística (log rank $p = 0,090$).

Dentre as variáveis testadas por regressão de Cox, o maior número de comorbidades (HR 1,735; IC 95% 1,04-2,28; $p = 0,032$) e o uso de um biológico prévio (HR 2,013; IC 95% 1,03-2,87; $p = 0,039$) foram preditores positivos, estatisti-

camente significativos, para a probabilidade de interrupção do tratamento.

Nossos resultados confirmam observações anteriores de aumento da sobrevida de drogas imunobiológicas em pacientes tratados com UST e SEC.¹⁻⁹ A menor taxa de descontinuação da medicação em comparação aos anti-TNF é, provavelmente, atribuível a múltiplos fatores, entre eles: maior eficácia, perfil de efeito secundário favorável, intervalo de dosagem menos frequente e baixa imunogenicidade.^{2,10}

Assim como em outros estudos independentes, a principal causa de descontinuidade durante o tratamento em

longo prazo foi a perda gradual de eficácia. Eventos adversos foram mais frequentes no grupo ADA, corroborando o que foi visto em estudos prévios.¹⁻⁷ E assim como em nosso estudo, o desenvolvimento de infecções também foi descrito por Gniadecki et al. como o evento adverso mais comum.⁶

Este estudo confirma os achados prévios de maior sobrevida dos imunobiológicos anti-interleucinas UST e SEC em relação aos anti-TNF no tratamento da psoríase. A presença de maior número de comorbidades e a exposição prévia a um agente biológico confirmaram, mais uma vez, serem preditores negativos para a manutenção do tratamento.^{3,6,7} Estudos com maior número de pacientes e maior tempo de seguimento são necessários.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Elis Costa de Lima: Análise estatística; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Juliana Catucci Boza: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Penélope Esther Palominos: Análise estatística; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Ricardo Machado Xavier: Revisão crítica do manuscrito.

Tania Ferreira Cestari: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.






Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Vilarrasa E, Notario J, Bordas X, López-Ferrer A, Gich IJ, Puig L. ORBIT (Outcome and Retention Rate of Biologic Treatments for Psoriasis): A retrospective observational study on biologic drug survival in daily practice. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:1066-72.
2. No DJ, Inkeles MS, Amin M, Jashin J, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:460-6.

3. Shalom G, Cohen AD, Ziv M, Eran CB, Feldhamer I, Freud T, et al. Biologic drug survival in Israeli psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:662-9.
4. Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1148-58.
5. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZ, 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.
6. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2015;172:244-52.
7. Iskandar IYK, Warren RB, Lunt M, Mason KJ, Evans I, McEthone K, et al. Differential Drug Survival of Second-Line Biologic Therapies In Patients with Psoriasis: Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2018;138:775-84.
8. Augustin M, Jullien D, Martin A, Peralta C. Real-world evidence of secukinumab in psoriasis treatment – a meta-analysis of 43 studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:1174-85.
9. Yiu ZZN, Mason KJ, Hampton PJ, Reynolds NJ, Smith CH, Lunt M, et al. Drug Survival of Adalimumab Ustekinumab and Secukinumab in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study From the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR). *Br J Dermatol.* 2020;183:294-302.
10. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol.* 2015;14:706-14.

Elis Costa de Lima ^{a,*}, Juliana Catucci Boza ^a,
Penélope Esther Palominos ^b,
Ricardo Machado Xavier ^b e Tania Ferreira Cestari ^a
^a Departamento de Dermatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil
^b Departamento de Reumatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: elislimadermatologia@gmail.com (E.C. Lima).

Recebido em 18 de janeiro de 2020; aceito em 13 de agosto de 2020

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2020.08.010>
2666-2752/ © 2021 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/>).