



ARTIGO ORIGINAL

Avaliação da eficácia, segurança e efeitos colaterais do secuquinumabe em pacientes com psoríase moderada a grave: dados de estudo multicêntrico retrospectivo com base na prática clínica ☆,☆☆



İlteris Oguz Topal ^{id a,*}, Sevim Baysak ^{id b}, İlknur Kıvanç Altunay ^{id c},
Asude Kara Polat ^{id d}, Eylem Emel Arıkan ^{id e}, Ezgi Özkur ^{id c}, Sema Aytekin ^{id f},
Bilal Dogan ^{id b}, Tuğba Özkök Akbulut ^{id g}, Filiz Topaloğlu Demir ^{id h}
e Ayşe Serap Karadağ ^{id i}

^a Departamento de Dermatologia e Venereologia, University of Health Sciences, Prof. Dr. Cemil Tascioğlu City Hospital, Istanbul, Turquia

^b Departamento de Dermatologia e Venereologia, University of Health Sciences, Sultan II. Abdulhamid Han Training and Research Hospital, Istanbul, Turquia

^c Departamento de Dermatologia e Venereologia, University of Health Sciences, Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turquia

^d Departamento de Dermatologia e Venereologia, University of Health Sciences, Istanbul Training and Research Hospital, Istanbul, Turquia

^e Departamento de Dermatologia e Venereologia, Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital, Istanbul, Turquia

^f Departamento de Dermatologia e Venereologia, University of Health Sciences, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Istanbul, Turquia

^g Departamento de Dermatologia e Venereologia, University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Istanbul, Turquia

^h Departamento de Dermatologia e Venereologia, Faculdade de Medicina, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turquia

ⁱ Departamento de Dermatologia e Venereologia, Memorial Atasehir Hospital, Istanbul, Turquia

Recebido em 1 de outubro de 2021; aceito em 30 de novembro de 2021

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.11.002>

☆ Como citar este artigo: Oguz Topal I, Baysak S, Altunay IK, Polat AK, Arkan EE, Özkur E, et al. Evaluation of the efficacy, safety, and side effects of secukinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: real-world data from a retrospective multicenter study. An Bras Dermatol. 2022;97:566–74.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia e Venereologia, University of Health Sciences, Prof. Dr. Cemil Tascioğlu City Hospital, Istanbul, Turquia.

* Autor para correspondência.

E-mail: docdrilteris@gmail.com (I. Oguz Topal).

PALAVRAS-CHAVE

Eficácia;
Psoríase;
Segurança

Resumo

Fundamentos: Estudos clínicos demonstraram que a inibição de IL-17A com secuquinumabe é eficaz para melhorar a pele de pacientes com psoríase e tem um perfil de segurança favorável. **Objetivo:** Determinar se o uso de secuquinumabe é eficaz e seguro para o tratamento da psoríase crônica moderada a grave com base na experiência da prática clínica.

Método: Foi realizado um estudo retrospectivo multicêntrico em nove centros de referência avaliando pacientes com psoríase que receberam tratamento com secuquinumabe entre março de 2018 e novembro de 2020. Dados sobre características demográficas, escores do *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) e tratamentos anteriores foram coletados dos prontuários médicos. Os pacientes foram avaliados em 12, 24 e 52 semanas em relação à resposta ao tratamento e efeitos colaterais.

Resultados: No total, 229 pacientes foram recrutados para o estudo. Uma melhora no escore do PASI de ≥ 90 pontos em relação à linha basal foi obtida por 79%, 69,8% e 49,3% dos pacientes nas semanas 12, 24 e 52, respectivamente. Os eventos adversos mais comuns foram infecções por *Candida* e fadiga. No total, 74 (32%) pacientes interromperam o tratamento na semana 52, inclusive em virtude de eventos adversos ou por ineficácia secundária.

Limitações do estudo: Desenho retrospectivo.

Conclusões: Esses achados sugerem que a terapia com secuquinumabe é razoavelmente eficaz em pacientes com psoríase moderada a grave. Comorbidades e tempo de evolução da doença podem afetar a resposta ao tratamento. As taxas de eventos adversos foram altas nessa população de pacientes.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A psoríase é doença inflamatória, imunomediada, sistêmica e crônica.^{1,2} Estudos epidemiológicos em todo o mundo estimaram a prevalência da psoríase em 0,6 a 4,8%.³ Na Turquia, uma prevalência de 0,7 a 1,8% foi relatada em estudos clínicos.^{4,5}

Recentemente, aumentou o uso de terapias direcionadas a citocinas para o tratamento da psoríase moderada a grave. O secuquinumabe é um anticorpo monoclonal IgG1-kappa humano, desenvolvido para bloquear as ações de IL-17A.⁶⁻⁹ Em 2015, um anticorpo anti-IL-17 foi aprovado pela primeira vez para o tratamento de psoríase moderada a grave e artrite psoriásica em pacientes adultos.¹⁰ O secuquinumabe demonstrou alta eficácia no tratamento de psoríase moderada a grave e artrite psoriásica, com início de ação rápido, resposta sustentada e perfil de segurança favorável.^{11,12} Dados dos estudos ERASURE e FIXTURE revelaram que uma dose subcutânea (s.c.) de 300 mg atinge um efeito de pico na semana 16, com eficácia sustentada durante as 52 semanas de tratamento.¹³ Em relação à segurança, os inibidores de IL-17A estão associados a vários efeitos colaterais e a aumento da incidência de infecções por *Candida*.^{11,13} Até o momento, há escassez de dados da prática clínica na literatura em termos de eficácia e segurança do secuquinumabe. O presente estudo analisa a eficácia, a segurança e os efeitos colaterais do secuquinumabe em pacientes com psoríase moderada a grave.

Métodos

Pacientes e local

Pacientes com idade ≥ 18 anos, tratados com secuquinumabe para psoríase em nove centros de dermatologia entre março de 2018 e novembro de 2020, foram incluídos no presente estudo. Os pacientes que não receberam terapia com secuquinumabe e aqueles com idade < 18 anos foram excluídos. Os dados foram analisados retrospectivamente. As características sociodemográficas dos pacientes (idade, sexo, índice de massa corporal [IMC], comorbidades, tabagismo, e etilismo) e características relacionadas à doença (tratamentos convencionais anteriores [se houvesse], agentes biológicos anteriores, duração da doença e escore no *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI] antes de iniciar o uso de secuquinumabe) foram coletadas dos prontuários médicos. O secuquinumabe foi administrado de acordo com um regime de dosagem padrão (300 mg s.c., uma vez por semana durante cinco semanas e, subsequentemente, uma vez por mês). A resposta ao tratamento com secuquinumabe foi determinada com base no escore PASI em 12, 24 e 52 semanas. A eficácia do tratamento foi indicada pelas taxas de resposta PASI 50, PASI 75, PASI 90 e PASI 100.

Quando o secuquinumabe foi descontinuado, o motivo da descontinuação (falta de eficácia do tratamento, eventos adversos, problemas financeiros ou outras causas) foi registrado. Eventos adversos como infecções, neoplasias

malignas e neutropenia também foram registrados. Na ocorrência de infecção por *Candida*, características clínicas como o local de ocorrência, extensão do envolvimento e se a terapia sistêmica era necessária foram avaliadas.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local (Número: 439, Data: 17/11/2020) e todos os pacientes deram seu consentimento informado antes da participação.

Análise estatística

O *software* NCSS (LLC, Kaysville, UT, EUA) foi utilizado para as análises estatísticas.

Além da estatística descritiva (média, desvio-padrão, mediana, frequência e proporção), o teste de Shapiro-Wilk e *box-plots* foram utilizados para avaliar a normalidade da distribuição dos dados. Os grupos foram comparados por meio do teste Qui-Quadrado, teste U de Mann-Whitney, teste exato de Fisher e análise de correlação de Spearman; $p < 0,05$ foi aceito como estatisticamente significativo. As avaliações de eficácia foram analisadas "conforme observado", e os pacientes que não eram elegíveis para avaliação não foram incluídos na análise. A sobrevida do medicamento foi analisada pelo método de Kaplan-Meier, enquanto as diferenças entre os grupos foram detectadas com o teste de log-rank.

Resultados

Características demográficas dos pacientes

No total, 229 pacientes (139 [60,7%] do sexo masculino e 90 [39,3%] do feminino) foram incluídos no estudo. A média de idade dos pacientes era de 19 ± 78 anos; a duração média da doença foi de $215,4 \pm 129,4$ meses; 71 (31%) apresentavam $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Artrite psoriásica estava presente em

Tabela 1 Características demográficas dos pacientes

Característica	Total de pacientes (n = 229)
Idade (anos)	19 ± 78
Sexo masculino, n (%)	139 (60,7)
Média do IMC (kg/my)	$28,3 \pm 5,4$
$IMC \geq 30 \text{ kg/my}$, n (%)	71 (31)
Tabagismo, n (%)	93 (40,6)
Etilismo, n (%)	29 (12,7)
Artrite psoriásica, n (%)	78 (34,1)
Tempo de evolução da psoríase, meses	$215,4 \pm 129,4$
Escore PASI na linha basal	$12 \pm 42,5$
Comorbidades n (%)	
Hipertensão	41 (17,9)
Hiperlipidemia	28 (12,23)
Diabetes <i>mellitus</i>	26 (11,35)
Asma	15 (6,55)
Doença cardíaca	7 (3,06)
Tratamentos sistêmicos anteriores, n (%)	
Metotrexato	207 (90,39)
Acitretina	121 (52,84)
Ciclosporina	69 (30,13)
Fototerapia	83 (36,24)
Pacientes <i>bio-naive</i>	111 (48,4)
Pacientes <i>bio-switched</i>	118 (51,5)
Terapia biológica anterior, n (%)	
Adalimumabe	78 (34,06)
Etanercepte	38 (16,59)
Ustekinumabe	38 (16,59)
Infliximabe	18 (7,86)
Certolizumabe	1 (0,44)
Golimumabe	1 (0,44)

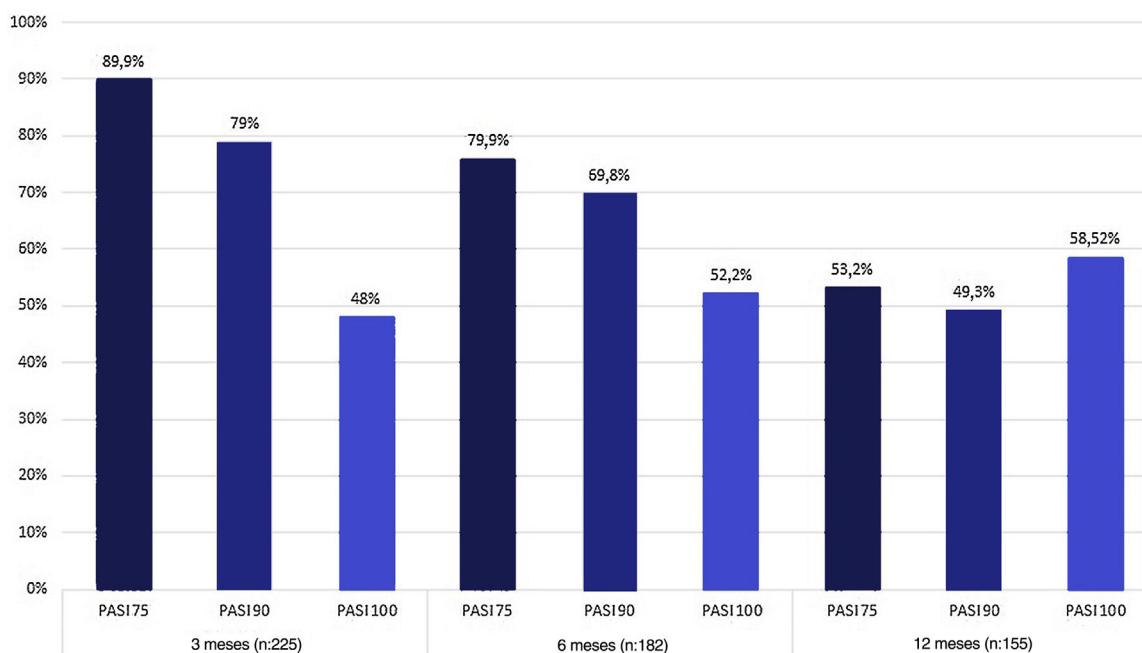


Figura 1 Taxa de resposta "conforme observada" com o uso de secuquinumabe 300 mg.

78 (34,1%) pacientes; tabagismo foi relatado por 93 (40,6%) pacientes. Comorbidades estavam presentes em 104 pacientes (45,41%), e as mais comuns foram hipertensão (17,9%), hiperlipidemia (12,23%) e diabetes *mellitus* (11,35%). As características demográficas dos pacientes são mostradas na [tabela 1](#).

Enquanto 118 de 229 (51,5%) pacientes não eram *naïve* (virgens de tratamento) em relação ao uso de agentes biológicos, 111 (48,4%) não haviam recebido tratamento biológico anteriormente (*bio-naïve*; [tabela 1](#)). Os tratamentos anteriores estão listados na [tabela 1](#).

Eficácia

A média do escore PASI dos pacientes antes do tratamento era de $12 \pm 42,5$. Na semana 12 de tratamento, 89,9% dos pacientes atingiram PASI 75, 79% atingiram PASI 90 e 48% atingiram PASI 100. As taxas de resposta PASI 75, 90 e 100 em 24 e 52 semanas estão resumidas na [figura 1](#). Em 12, 24 e 52 semanas, não houve diferença significativa na melhora dos escores PASI entre pacientes *bio-naïve* e *bio switched* (que haviam usado outro biológico anteriormente) ($p > 0,5$). Enquanto 182 (79,4%) pacientes atingiram a semana 24 de tratamento com secuquinumabe, 155 (68%) atingiram a semana 52 ([fig. 1](#)). Não foi encontrada diferença significativa na taxa de resposta PASI 75, 90 e 100 após o tratamento entre os grupos com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ e $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ ($p > 0,5$). Além disso, nenhuma diferença significativa foi encontrada em relação à taxa de resposta PASI 75, PASI 90 ou PASI 100 entre pacientes com e sem artrite ($p > 0,5$).

O escore PASI médio foi menor nos pacientes sem comorbidades em 12 semanas do que em pacientes com comorbidades, de acordo com o teste U de Mann-Whitney ($p = 0,034$; [fig. 2](#)).

Houve associação significativa entre o escore PASI e o tempo de evolução da doença em 24 semanas. A menor duração da doença foi associada à maior redução do PASI de acordo com a análise de correlação de Spearman ($p = 0,016$).

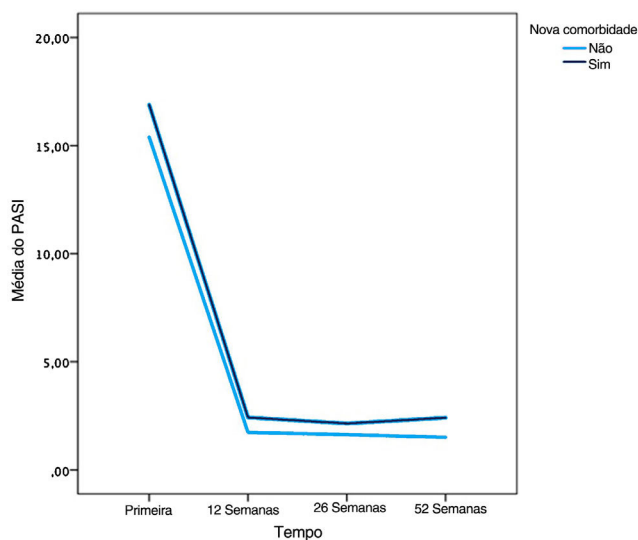


Figura 2 Média do escore PASI de acordo com as comorbidades.

Tabela 2 Eventos adversos mais comuns em pacientes tratados com secuquinumabe

Evento adverso	n (%)
Infeções por <i>Candida</i>	23 (10,4)
Candidíase vaginal	9 (3,93)
Candidíase intertriginosa	9 (3,93)
Candidíase orofaríngea	4 (1,75)
Onicomicose	3 (1,31)
<i>Erosio interdigitalis blastomycetica</i>	3 (1,31)
Fadiga	17 (7,42)
Nasofaringite	16 (6,99)
Artrite paradoxal	13 (5,68)
Bronquite	4 (1,75)
Artralgia	4 (1,75)
Prurido	3 (1,31)
Aumento de peso corporal	3 (1,31)

Tabela 3 Razões para descontinuação em pacientes tratados com secuquinumabe

Razões para descontinuação	N = 74 (32%)
Eventos adversos	24 (10,48)
Ineficácia secundária	20 (8,73)
Não adesão ao tratamento	12 (5,24)
Solicitação do paciente	12 (5,24)
Ineficácia primária	2 (0,87)
Outros	2 (0,87)
Gravidez	1 (0,44)
Problemas financeiros	1 (0,44)

Idade, sexo e quantidade de medicamentos biológicos utilizados antes do secuquinumabe não tiveram impacto significativo na resposta terapêutica ao secuquinumabe ($p > 0,5$).

Segurança e efeitos colaterais

Efeitos colaterais foram observados em 135 (58,9%) pacientes em uso de secuquinumabe. O evento adverso mais comum foi infecção por *Candida* (10,4%), seguido de fadiga (7,42%) e nasofaringite (6,99%; [tabela 2](#)). Dos 229 pacientes, 23 (10,04%) apresentaram infecções mucocutâneas por *Candida*, comumente apresentando-se como candidíase vulvovaginal e intertriginosa ([tabela 2](#)). Dos 23 pacientes, 14 foram tratados com cremes antifúngicos tópicos. Apenas cinco pacientes foram tratados com terapia antifúngica sistêmica, dos quais quatro (1,75%) interromperam o tratamento com secuquinumabe. Nos 74 (32%) pacientes que descontinuaram o secuquinumabe, os motivos da descontinuação incluíram vários eventos adversos em 24 (10,48%), ineficácia secundária em 20 (8,73%), não adesão ao tratamento em 12 (5,24%), solicitação do paciente em 12 (5,24%) e ineficácia primária em dois casos (0,87%; [tabela 3](#)).

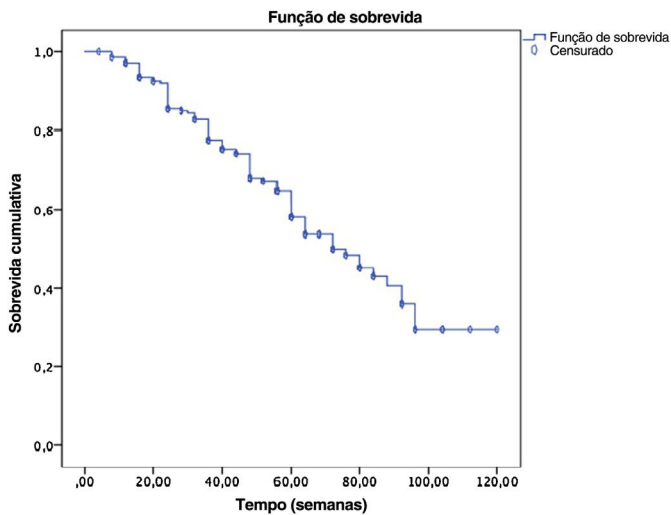


Figura 3 Sobrevivência do medicamento secuquinumabe em 120 semanas (30% [IC 95% 68,2.81], TMS: 74,6 semanas), 52 semanas (68% [IC 95% 43,7.47], TMS: 45,4 semanas).

Sobrevivência do medicamento

A duração média do seguimento dos pacientes foi de 47 semanas (4-120 semanas). A [figura 3](#) demonstra a curva de Kaplan-Meier de sobrevivência do medicamento nessa coorte de pacientes. A sobrevivência do medicamento foi de 68% na semana 52 (155 pacientes) e 30% (68 pacientes) na semana 120 ([fig. 3](#)).

Também foi realizada uma subanálise considerando eventos adversos ou ineficácia secundária como causa de descontinuação. Em relação a eventos adversos, não houve diferença significativa em relação à persistência na terapia entre o grupo que continuou com o tratamento e o que não continuou. A persistência na terapia foi de 62% (mediana do tempo de sobrevivência = 52 semanas), 10% (mediana do tempo de sobrevivência = 45 semanas) para esses pacientes, respectivamente.

Em relação à ineficácia secundária, a comparação da taxa de sobrevivência do medicamento entre o grupo que continuou o tratamento e o que não continuou não mostrou diferenças significativas.

De acordo com a análise de Kaplan-Meier, sexo, idade (< 50 anos ou > 50 anos), IMC (< 30 ou \geq 30), presença de artrite psoriásica ou comorbidades, e tratamento biológico recebido anteriormente não parecem ter afetado de maneira significativa a sobrevivência global do secuquinumabe.

Discussão

O secuquinumabe é medicamento biológico utilizado para o tratamento da psoríase que atua inibindo a IL-17A.¹⁴ Vários estudos de prática clínica já relataram a eficácia e a segurança do uso de secuquinumabe na psoríase ([tabela 4](#)). Em um estudo multicêntrico prospectivo recente que incluiu 158 pacientes, as proporções de pacientes que atingiram PASI 75 nas semanas 12, 24 e 52 foram de 83,5%, 89% e 78,5%, respectivamente; as proporções que atingiram PASI 90 nos mesmos momentos foram 62%, 64,6% e 63,2%.¹⁵ Foram

encontradas respostas PASI 75 e PASI 90 de 79,9% e 69,8% na semana 24 e 53,2% e 49,3% na semana 52, respectivamente. As proporções que atingiram o PASI 100 nos mesmos pontos foram de 52,2% e 58,52%, respectivamente.

Georgakopoulos et al. sugeriram que menos pacientes com psoríase na prática clínica do mundo real mantêm resultados eficazes na semana 52 do que aqueles incluídos em estudos randomizados controlados.¹⁶ Embora a resposta PASI 75/90 tenha diminuído gradualmente ao longo de 52 semanas de uso de secuquinumabe, a taxa de resposta PASI 100 foi maior na presente coorte.

Em outro estudo, foram avaliados 69 pacientes com psoríase que iniciaram o tratamento com secuquinumabe principalmente por falha no tratamento com anti-TNF e/ou anti-IL12-23. Na semana 12, 66,7% dos pacientes ainda em uso de secuquinumabe apresentaram uma redução de pelo menos 50% no PASI (PASI 50) em relação à linha basal.¹⁷ No presente estudo, 225 (98%) pacientes ainda estavam recebendo tratamento na semana 12, e aproximadamente 50% deles alcançaram PASI 100.

No estudo de Notario et al., as porcentagens de pacientes com IMC \geq 30 kg/m² que alcançaram respostas PASI 75 e PASI 90 foram significativamente menores do que aqueles com IMC < 30 kg/m².¹⁸ Em outro estudo, uma análise de todos os pacientes que receberam 300 mg de secuquinumabe por 12 semanas mostrou que a proporção de respondedores PASI 75 foi menor entre aqueles com IMC > 25 kg/m² do que naqueles com IMC < 25 kg/m².¹⁹ Em contraste, Schwensen et al. relataram que os escores PASI basais não eram diferentes em relação ao status de obesidade (o indivíduo com IMC > 25 kg/m² foi considerado obeso).¹⁷ De maneira similar a Schwensen et al., não foi detectada nenhuma associação entre IMC e resposta PASI no presente estudo.

Galluzzo et al. mostraram que pacientes mais jovens responderam ao tratamento mais rapidamente: as taxas de PASI 75, PASI 90 e PASI 100 foram maiores em pacientes na semana 4. Outros parâmetros, como sexo e o escore PASI na linha basal, não foram associados às taxas de resposta PASI 75, PASI 90 e PASI 100.²⁰ Da mesma maneira, Huang et al. observaram que a idade mais jovem estava associada a uma melhor resposta clínica ao secuquinumabe.²¹ Houve associação significativa entre a resposta PASI e o tempo de evolução da doença no presente estudo. Uma duração mais curta da doença foi associada a escores PASI mais baixos na semana 24 ($p=0,016$), mas tais associações não ocorreram com idade ou sexo. Em outro estudo, a resposta PASI 75 encontrada foi mais baixa em pacientes com artrite psoriásica quando comparada a pacientes sem artrite psoriásica.²² Ortiz-Salvador et al. mostraram que as taxas de resposta PASI 75 e PASI 90 não estavam associadas ao escore PASI basal, idade, sexo, tabagismo ou presença de artrite psoriásica ou dislipidemia.¹⁵ O grau de melhora no escore PASI não teve associação com artrite psoriásica na presente coorte, mas o escore PASI médio foi menor em pacientes sem comorbidades na semana 12 ($p=0,034$).

Galluzzo et al. recrutaram 107 pacientes (75% do sexo masculino) com psoríase, com média de idade de 47,5 anos, em seu estudo retrospectivo. Aproximadamente 51,3% dos pacientes apresentavam comorbidades; as mais frequentes foram obesidade (23,4%), hipertensão (15%), hiperlipidemia (13,1%) e diabetes *mellitus* tipo 2 (10,3%).²⁰ Do mesmo modo, no presente estudo, as comorbidades mais observadas

Tabela 4 Estudos de prática clínica sobre a eficácia do secuquinumabe

Estudo	Desenho	Número de pacientes	Baseline characteristics				Eficácia			Efeitos colaterais (%)
			Idade (anos, média)	Sexo masculino (%)	Artrite psoriásica (%)	Comorbidades (%)	Escore PASI 75/ 90/ 100 em 12 semanas (%)	Escore PASI 75/ 90/ 100 em 24 semanas (%)	Escore PASI 75/ 90/ 100 em 52 semanas (%)	
Schwensen et al. (2017)	Retrospectivo	69	48 (40,5-57,5)	-	43,5	-	52,9/ 35,3	-	-	26,1
Momose et al. (2017)	Retrospectivo	83	57,3 ± 15,2	68,7	14,4	-	80/ 64/ 53	77/ 65/ 51	76/ 58/ 43	-
Galluzzo et al. (2018)	Retrospectivo	107	47,5 ± 12,8	75	14,9	51,3	80/ 67,5/ 55	76,8/ 71/ 58	92/ 81,6/ 78,9	9,3
Notario et al. (2019)	Retrospectivo	136	49 ± 12,7	71,3	33,1	-	67,2/ 53,7 (16 semanas)	-	69/ 46	-
Ortiz-Salvador et al. (2019)	Prospectivo	158	28 ± 17,7	57	34,8	-	83,5/ 62	89/ 64,6	78,5/ 63,2	17,7
Romboti et al. (2019)	Retrospectivo	83	48,0 (21-76)	51	43,9	-	83,8/ 70/ 46,3 (16 semanas)	-	92/ 86/ 40	7,2
Ger et al. (2019)	Retrospectivo	118	48,0 ± 13,8	74,5	39,8	-	64/ 28	63/ 32	53,7/ 27,8 (48 semanas)	61
Carpentieri et al. (2020)	Retrospectivo	120	49,8 ± 13,5	64,2	38,3	47,5	-	-	-	23,3
Huang et al. (2020)	Retrospectivo	81	40,1 ± 11,1	67,9	19,8	-	91,1/ 73/ 38,3 (16 semanas)	-	-	42
Zhao et al. (2021)	Retrospectivo	106	39,6 ± 12,2	64,1	14,1	79,2	93,2/ 81,4/ 76,2	91,5/ 86,4/ 79,9	-	47,2
Presente estudo	Retrospectivo	229	19 ± 78	60,7	34,1	45,41	89,9/ 79/ 48	79,9/ 69,8/ 52,2	53,2/ 49,3/ 58,52	58,9

foram obesidade (31%), hipertensão (17,9%), hiperlipidemia (12,23%) e diabetes *mellitus* (11,35%). Galluzzo et al. também mostraram que PASI 75, PASI 90 e PASI 100 foram alcançados com mais frequência por pacientes *bio-naive* nas semanas 12 e 24. No total, 55 (51,4%) pacientes haviam sido tratados anteriormente com outras terapias biológicas e 52 (48,6%) eram *bio-naive* em relação ao tratamento com produtos biológicos.²⁰ Da mesma maneira, em outro estudo, a exposição anterior a ≥ 1 terapia biológica foi associada a uma resposta terapêutica diminuída ao secuquinumabe na semana 16.¹⁸ No estudo de Ger, as taxas de resposta PASI 50 e PASI 75 nas semanas 12 e 24 em pacientes sem falha biológica anterior também foram significativamente maiores do que aqueles com falha biológica anterior.²³ No presente estudo, enquanto 111 (48,4%) pacientes eram *bio-naive*, 118 (51,5%) eram *bio-switched*, ou seja, haviam usado outro medicamento biológico anteriormente. Em relação à resposta PASI, não houve diferença significativa entre os pacientes *bio-naive* e *bio-switched* ($p > 0,5$). Em outro estudo, não foi observada diferença significativa na eficácia entre pacientes *bio-naive* e *bio-switched*.²⁴

Carpentieri et al. dividiram seus pacientes recebendo secuquinumabe em *bio-naive*, história de ineficácia de um agente biológico e não respondentes a ≥ 2 grupos de agentes biológicos. Ao final do estudo, eles relataram que os escores PASI haviam diminuído em três e 12 meses em todos os grupos.²⁵ Também analisamos pacientes que receberam um ou mais agentes biológicos. Após o tratamento, o escore PASI diminuiu em ambos os grupos em 12, 24 e 52 semanas.

Carpentieri et al. relataram que 18 dos 120 pacientes (15%) descontinuaram o uso de secuquinumabe (oito pacientes em virtude de eventos adversos e dez por falta de eficácia).²⁵ Notario et al. relataram uma taxa de descontinuação de 21,3% (29/136). Os motivos citados para a descontinuação incluíram eventos adversos graves, falta de eficácia, perda de seguimento, gravidez e cirurgia de grande porte.¹⁸ Em outro estudo, os pacientes que descontinuaram e aqueles que mantiveram o tratamento receberam secuquinumabe por uma mediana de tempo de 25,5 e 99,9 semanas, respectivamente. Dos 91 pacientes, 22 (24,2%) descontinuaram o secuquinumabe por perda de eficácia (14 pacientes, 15%), eventos adversos (cinco pacientes, 5,4%), desejo de engravidar (dois pacientes) e perda de seguimento (um paciente).²⁶ No estudo de Ortiz-Salvador et al., 27 (17,1%) pacientes interromperam o tratamento por falta de eficácia (oito pacientes), perda de eficácia (15 pacientes) ou interrupção do seguimento (quatro pacientes).¹⁵

Em nosso estudo, 155 (68%) pacientes atingiram a 52ª semana de tratamento e 74 (32%) descontinuaram o tratamento. Os motivos da descontinuação incluíram vários eventos adversos (10,48%), ineficácia secundária (8,73%), não adesão ao tratamento (5,24%) e solicitação do paciente (5,24%), entre outros motivos. Os eventos adversos mais comuns relacionados à descontinuação foram fadiga, nasofaringite e infecções por *Candida*.

Em estudos de prática clínica, a taxa de eventos adversos para o uso de secuquinumabe variou de 7,2 a 61%.^{22,23} Os eventos adversos relatados por Zhao et al. incluíram nasofaringite, infecções bacterianas superficiais da pele, prurido, urticária e eczema.²⁷ Ortiz-Salvador et al. relataram eventos adversos em 28 pacientes (17,7%) – os mais frequentes foram cefaleia (5,7%), nasofaringite (5,7%) e hipertensão (3,8%).¹⁵

No estudo SIGNATURE, que investigou a eficácia do secuquinumabe em pacientes nos quais a terapia com inibidor de TNF- α havia falhado, eventos adversos decorrentes do tratamento ocorreram em 83,7% dos casos; entretanto, a maioria dos eventos foi de gravidade leve ou moderada.²⁸

Recentemente, analisamos os efeitos adversos dos agentes biológicos utilizados no tratamento da psoríase. A taxa de efeitos adversos foi de 67,4% nos pacientes em uso de anti-TNF- α e de 55,3% naqueles em uso de inibidores de IL (ustequinumabe e secuquinumabe). Entretanto, as taxas de efeitos adversos graves foram semelhantes (4,8% no grupo anti-TNF- α e 3% nos inibidores de IL, mas menos frequentes no grupo secuquinumabe [1,6%]).²⁹

No estudo atual, não houve eventos adversos graves no tratamento com secuquinumabe por até 52 semanas. A taxa de eventos adversos foi de 58,9% (135 pacientes), e o efeito adverso mais comumente observado foi infecção por *Candida* (10,04%), seguido de fadiga (7,42%).

A via da IL-17 regula a imunidade na infecção por *Candida*, provavelmente via up-regulação de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e quimiocinas recrutadoras de neutrófilos), entre outras ações. O uso de inibidores de IL-17 tem sido associado a um risco aumentado de candidíase mucocutânea.³⁰ A taxa de infecção por *Candida* com o uso de secuquinumabe varia entre 0,0% e 5,0%.³¹ Em um estudo japonês, a infecção por *Candida* foi detectada em apenas um de 52 pacientes com psoríase e foi completamente resolvida em 14 dias, sem interrupção do tratamento.³² Entretanto, em outro estudo com 91 pacientes recebendo secuquinumabe, o tratamento foi interrompido em um paciente com candidíase oral.²² Em dois outros estudos, as taxas de infecção por *Candida* foram idênticas (3,7%).^{15,18}

Um estudo recente relatou infecções por *Candida* em 16 pacientes com psoríase tratados com secuquinumabe 300 mg por 12 meses. Todos os pacientes foram avaliados clinicamente, e amostras de *swab* e coprocultura para infecção por *Candida* foram obtidas durante a terapia. *Swabs* orais foram positivos para *Candida albicans* em dois pacientes, e a coprocultura foi positiva em um paciente. Após 12 meses de terapia com secuquinumabe, todos os pacientes foram negativos para infecção por *Candida*, embora nenhuma terapia antifúngica tenha sido prescrita, e nenhum paciente apresentou sinais clínicos de infecção por *Candida*.³³

Em outro estudo, a infecção por *Candida* foi relatada em 5,7% dos pacientes. As formas mais comuns de candidíase foram oral (3,6%), vulvovaginal (0,9%), genital (0,3%) e esofágica (0,6%).³⁴

No presente estudo, infecção por *Candida* foi observada em 23 pacientes (10,04%). Essa alta taxa pode estar relacionada aos exames realizados de maneira metódica, principalmente para *Candida*. Na maioria dos casos, a candidíase foi vulvovaginal, intertriginosa ou orofaríngea. O tratamento tópico foi suficiente para a maioria dos pacientes; terapia sistêmica foi utilizada em apenas cinco casos. Quatro desses pacientes (1,75%) descontinuaram o tratamento com secuquinumabe em virtude da infecção por *Candida*; a maioria apresentava envolvimento da mucosa.

Reações paradoxais, como psoríase palmoplantar e psoríase inversa, têm sido descritas na literatura em associação com inibidores anti-TNF- α , secuquinumabe e ustequinumabe. A artrite paradoxal pode ser desencadeada pelo

ustequinumabe, mas raramente foi relatada em associação com o uso de secuquinumabe.^{24,35} Curiosamente, artrite paradoxal se desenvolveu em 13 dos pacientes do presente estudo (5,68%) com psoríase. Suspeita-se que a artrite tenha ocorrido como resultado de alterações no equilíbrio de citocinas e devido ao uso anterior de outros agentes biológicos.

As limitações do presente estudo incluem seu desenho retrospectivo, o que causou algumas dificuldades em relação ao acesso aos dados. Além disso, em razão do pequeno número de pacientes em alguns grupos, a análise de pequenas diferenças não foi possível.

Conclusão

Neste estudo, as taxas de resposta PASI 90 e PASI 100 foram altas em pacientes com psoríase moderada a grave. Ao contrário de outros estudos, foi demonstrado que os escores PASI diminuíram mais rapidamente em pacientes com curta duração da doença em 24 semanas, e escores PASI médios mais baixos foram alcançados em pacientes sem comorbidades em 12 semanas. Esses resultados mostram que fatores como a presença de comorbidades e o tempo de evolução da doença podem afetar negativamente as respostas PASI. Assim como em outros estudos, eventos adversos como fadiga e nasofaringite ocorreram nessa coorte. Entretanto, as taxas de infecção por *Candida* e artrite paradoxal foram maiores na população de pacientes do presente estudo em comparação com outros estudos de prática clínica.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Ilteris Oguz Topal: Concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito, aprovação da versão final do manuscrito.

Sevim Baysak: Obtenção e/ou processamento de dados, investigação.

Ilknur Kivanc Altunay: Revisão crítica do manuscrito, redação do manuscrito, análise e interpretação dos dados.

Asude Kara Polat: Obtenção e/ou processamento de dados, metodologia.

Eylem Emel Arıkan: Obtenção e/ou processamento de dados.

Ezgi Özkur: Obtenção e/ou processamento de dados, revisão da literatura.

Sema Aytakin: Obtenção e/ou processamento de dados, revisão da literatura.

Bilal Dogan: Obtenção e/ou processamento de dados.

Tuğba Özkök Akbulut: Obtenção de dados e curadoria.

Filiz Topaloğlu Demir: Obtenção de dados e curadoria.

Ayse Serap Karadağ: Revisão crítica do manuscrito, obtenção de dados.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9:136-9.
2. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826-50.
3. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol.* 2007;25:535-46.
4. Aykol C, Mevlitoğlu İ, Özdemir M, Ünal M. Evaluation of Clinical and Sociodemographic Features of Patients with Psoriasis in the Konya Region. *Turk J Dermatol.* 2011;5:71-4.
5. Turan H, Acer E, Aliğaoğlu C, Uslu E, Albayrak H, Özşahin M. The Evaluation of the Sociodemographic and Clinical Features of Patients with Psoriasis. *Turk J Dermatol.* 2013;7:76-80.
6. Roman M, Madkan VK, Chiu MW. Profile of secukinumab in the treatment of psoriasis: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1767-77.
7. Lønnberg AS, Zachariae C, Skov L. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;15(7):251-9.
8. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:585-600.
9. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72Suppl2:ii116-23.
10. Sanford M, Mackeage K. Secukinumab: first global approval. *Drugs.* 2015;75:329-38.
11. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety, and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *The Br J Dermatol.* 2015;172:484-93.
12. Abrouk M, Gandy J, Nakamura M, Lee K, Brodsky M, Singh R, et al. Secukinumab in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *Skin Therapy Lett.* 2017;22:1-6.
13. Armstrong AW, Papp K, Kircik L. Secukinumab: Review of Clinical Evidence from the Pivotal Studies ERASURE, FIXTURE, and CLEAR. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9:S7-12.
14. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9:5-21.
15. Ortiz-Salvador JM, Saneleuterio-Temporal M, Magdaleno-Tapiál J, Velasco-Pastor M, Pujol-Marco C, Sahuquillo-Torralba A, et al. A prospective multicenter study assessing effectiveness and safety of secukinumab in a real-life setting in 158 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:427-32.
16. Georgakopoulos JR, Ighani A, Phung M, Yeung J. Drug survival of secukinumab in real-world plaque psoriasis patients: A 52-week, multicenter, retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:1019-20.
17. Schwensen JF, Clemmensen A, Sand C, Gniadecki R, Skov L, Zachariae C, et al. Effectiveness and safety of secukinumab in 69 patients with moderate to severe plaque psoriasis: A retrospective multicenter study. *Dermatol Ther.* 2017;30:e12550.
18. Notario J, Deza G, Vilarrasa E, Valentí F, Muñoz C, Mollet J, et al. Treatment of patients with plaque psoriasis with secukinumab in a real-life setting: a 52-week, multicenter, retrospective study in Spain. *J Dermatolog Treat.* 2019;30:424-9.
19. Wu NL, Hsu CJ, Sun FJ, Tsai TF. Efficacy and safety of secukinumab in Taiwanese patients with moderate to severe plaque

- psoriasis: Subanalysis from ERASURE phase III study. *J Dermatol.* 2017;44:1129–37.
20. Galluzzo M, Talamonti M, Simone C, D'Adamio S, Moretta G, Tambone S, et al. Secukinumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: a multi-center, retrospective, real-life study up to 52 weeks observation. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18:727–35.
 21. Huang H, Cai ML, Hong XJ, Zheng LJ, Hu ZL, Yuan T, et al. Real-world data on the use of secukinumab as treatment for moderate-to-severe psoriasis in Chinese patients. *Eur J Dermatol.* 2020;30:554–60.
 22. Rompoti N, Katsimbri P, Kokkalis G, Boumpas D, Ikonomidis I, Theodoropoulos K, et al. Real world data from the use of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis, including scalp and palmoplantar psoriasis: A 104-week clinical study. *Dermatol Ther.* 2019;32:e13006.
 23. Ger TY, Huang YH, Hui RC, Tsai TF, Chiu HY. Effectiveness and safety of secukinumab for psoriasis in real-world practice: analysis of subgroups stratified by prior biologic failure or reimbursement. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10, 2040622319843756.
 24. Momose M, Asahina A, Umezawa Y, Nakagawa H. Long-term clinical efficacy and safety of secukinumab for Japanese patients with psoriasis: A single-center experience. *J Dermatol.* 2018;45:318–32.
 25. Carpentieri A, Mascia P, Fornaro M, Beylot-Barry M, Taieb A, Foti C, et al. Effectiveness and safety of secukinumab in patients with moderate-severe psoriasis: A multicenter real-life study. *Dermatol Ther.* 2020;33:e14044.
 26. Ferrières L, Konstantinou MP, Bulai Livideanu C, Hegazy S, Tauber M, Amelot F, et al. Long-term continuation with secukinumab in psoriasis: association with patient profile and initial psoriasis clearance. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44:e230–4.
 27. Zhao Y, Cai L, Liu XY, Zhang H, Zhang JZ. Efficacy and safety of secukinumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a real-life cohort study. *Chin Med J (Engl).* 2021;134:1324–8.
 28. Warren RB, Barker JNWB, Finlay AY, Burden AD, Kirby B, Armandariz Y, et al. Secukinumab for patients failing previous tumour necrosis factor- α inhibitor therapy: results of a randomized open-label study (SIGNATURE). *Br J Dermatol.* 2020;183:60–70.
 29. Demir FT, Akbulut TÖ, Altunay İK, Aytakin S, Topal İO, Polat AS, et al. Evaluation of the adverse effects of biological agents used in the treatment of psoriasis: A multicenter retrospective cohort study. *Dermatol Ther.* 2020;33:e14216.
 30. Hay RJ. Candida infections and interleukin-17 inhibitors used in dermatology. *Br J Dermatol.* 2017;177:10–1.
 31. Saunte D, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in psoriasis and psoriatic arthritis patients treated with IL-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol.* 2017;177:47–62.
 32. Okubo Y, Ohtsuki M, Morita A, Yamaguchi M, Shima T, Tani Y, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: 3-year results of a double-blind extension study. *J Dermatol.* 2019;46:186–92.
 33. Papini M, Natalini Y. Candida infections in psoriatic patients on anti-IL17 therapy: a case series. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:3–4.
 34. 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.
 35. Čarija A, Ivić I, Marasović-Krstulović D, Puizina-Ivić N. Paradoxical psoriatic arthritis in a patient with psoriasis treated with ustekinumab. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:2114–6.