

DEUCRAVACITINIBE, UM NOVO TRATAMENTO PARA PACIENTES COM PSORÍASE

¹ Kaique Aguiar Souza; ² Leonardo Pinho Amaral; ³ Francisca Kaline dos Santos Araújo; ⁴ Francisco Douglas Oliveira Matias; ⁵ Ana Gabrielle da Silva Mendes ⁶ Diva de Aguiar Magalhães⁷

¹²³⁴⁵ Graduando em Biomedicina na Universidade Federal do Delta do Parnaíba; ⁶ Pós-graduanda no Programa de Pós-graduação em Biotecnologia na Universidade Federal do Piauí (UFPI);

Área temática: Inovações em Farmácia e Farmacologia

Modalidade: Comunicação Oral Presencial

E-mail dos autores: kaiqueaguiar279@gmail.com¹; ² leonardopinho@ufdpar.edu.br; ³ fkalinearaujo@ufpi.edu.br; ⁴ douglasmatias@ufpi.edu.br; ⁵ gabriellemendes090@gmail.com; ⁶ divamagalhaes737@gmail.com⁷

RESUMO

INTRODUÇÃO: A psoríase é uma doença inflamatória de origem autoimune, no qual afeta a pele e as articulações, e tem-se como uma das principais sintomatologias a extrema descamação da pele. Pesquisas recentes demonstram que citocinas específicas sintetizadas durante o processo inflamatório se ligam e ativam os receptores tirosina-quinase 2 (TYK2), sendo estes responsáveis pela transmissão de sinais pró-mitóticos nos queratinócitos. O deucravacitinibe é um novo fármaco administrado via oral com propriedades de se ligar a sítios alostéricos do TYK2, responsáveis por modular a enzima tirosina quinase. Dessa forma, tal medicamento inibe a formação de segundos mensageiros responsáveis pela sinalização intracelular que promovem a divisão celular. **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia do tratamento com o medicamento deucravacitinibe em pacientes com psoríase. **MÉTODOS:** Esse estudo trata-se de uma revisão de literatura de carácter narrativo, realizada a partir da busca nas bases de dados: PUBMED, BVS e EMBASE com os descritores “Psoriasis” “Deucravacitinib” e “Efficacy” com os filtros de ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados nos últimos 5 anos e inscritos em inglês. **RESULTADOS:** Foram encontrados na busca 38 artigos no total, mas apenas 19 preencheram o critério de inclusão, 19 artigos foram excluídos por motivos de duplicatas em outras bases, não estarem condizentes com o assunto pesquisado ou por se tratarem de artigos de revisão. O deucravacitinibe em estudos duplos cegos de fase 3, mostrou-se ser um efetivo e seguro tratamento por reduzir complicações clínicas de pacientes com psoríase em placas moderada a grave, por agir diminuindo significativamente o índice de área e severidade da psoríase em relação ao placebo e ao apremilast (fármaco de referência para o tratamento da psoríase). **CONCLUSÃO:** O deucravacitinibe é um promissor tratamento para a psoríase por inibir os principais aspectos clínicos observados na patologia. Contudo, é necessário novos ensaios para comprar a eficácia deste fármaco em relação às terapias padrão disponíveis no mercado.

Palavras-chave: Psoríase; Deucravacitinibe; Eficácia.

1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória de origem autoimune, a qual estima se afetar cerca de 2 a 3% da população mundial, de acordo com a National Psoriasis Foundation. Tal patologia tem

como principais sintomatologias a extrema descamação resultante da hiperplasia do estrato espinhoso e córneo da epiderme. Ademais, a psoríase é cada vez mais reconhecida como uma inflamação sistêmica e sendo associada a outras comodidades, como a artrite, alterações gastrointestinais e problemas renais (Takeshita *et al.*, 2017).

Quanto à etiopatogênese, a psoríase é uma doença genética de causa multifatorial estando diretamente relacionada a mutações de genes associados a modulação inflamatória, bem como a fatores ambientais, por exemplo, o alcoolismo, tabagismo e a infecções bacterianas. Estudos recentes demonstraram mais de 60 loci de genes de suscetibilidade à psoríase, cujo os principais são as mutações presentes nos genes *IL23R* e *IL12B*, responsáveis pela sinalização da interleucina 23 e na promoção de uma resposta TH17, além de genes associados a apresentação de antígenos (Tsoi *et al.*, 2017). Dessa forma, esta doença apresenta vários fatores, os quais culminam na apresentação errônea de autoantígenos e o início de um processo inflamatório com destaque na sensibilização dos linfócitos T.

Após a apresentação de antígenos, ocorre a diferenciação de TCD4⁺ em Th-1 e Th-17, em que ambos estimulam uma resposta de caráter celular com migração para o sítio inflamatório e a hiperprodução de citocinas pró-inflamatórias específicas, como a IL-23 e IL-17 (Schön *et al.*, 2019). Pesquisas recentes demonstraram que tais mediadores estão diretamente relacionadas a promover o estímulo pró-inflamatório, ainda promove a alteração do epitélio por meio da hiperplasia dos queratinócitos através do envio de sinais intracelulares pró mitóticos ao núcleo, culminando assim, na formação das placas observadas na maioria dos casos em pacientes com psoríase (Lee *et al.*, 2019).

Os receptores tirosina-quinases são os principais receptores extracelulares responsáveis por regular a transdução de sinais oriundos das citocinas. Ao ocorrer o contato, ocorre a mudança conformacional, na qual ativa as enzimas Janus Quinases (JAK) e promove a expressão genética de proteínas específicas por meio de uma cascata de segundos mensageiros que enviam sinais do citoplasma para o núcleo (Jo *et al.*, 2022). A Tirosina Kinase 2 (TYK2) é a principal enzima que está diretamente relacionada à sinalização das citocinas observadas superexpressas no processo patogênico da psoríase (Banerjee *et al.*, 2017).

Nesse contexto, tem-se o deucravacitinibe, um novo princípio ativo de administração via oral com propriedades de se ligar a sítios alostéricos do TYK2, responsáveis por modular a enzima

tirosina quinase. O ponto relevante de tal ligação é a seletividade por se ligar ao domínio pseudoquina ou regulatório ao invés de se ligar a região conservada da proteína janus quinase. Dessa forma inibindo a ação da TYK2 sem interferir em outras isoformas dos JAKs, responsáveis por diversas finalidades fisiológicas, como funções hematopoéticas (Catlett., 2021; Jo *et al.*, 2022). Por conseguinte, o deucravacitinibe age interferindo no eixo de sinalização da IL-17 e IL-23, e diminuindo a alteração epitelial observada na psoríase.

2 OBJETIVO

Avaliar a eficácia do tratamento com o medicamento deucravacitinibe em pacientes com psoríase através do estado da arte.

3 MÉTODO

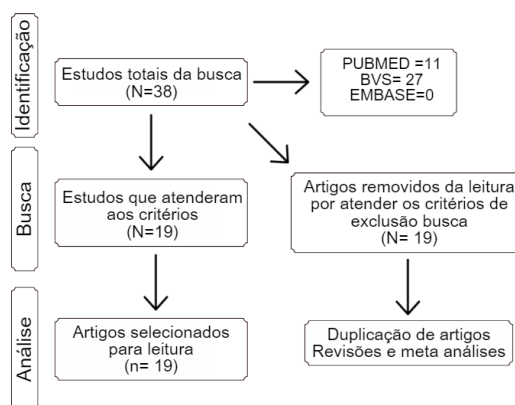
Esse trabalho trata-se de uma revisão de literatura de carácter narrativo, realizada a partir da busca nas bases de dados: PUBMED, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EMBASE, de acordo com os padrões de busca de cada base, os descritores utilizados para a pesquisa foram os termos: “*Psoriasis*” “*Deucravacitinib*” e “*Efficacy*”, após a pesquisa foram definidos alguns filtros como a seleção de trabalhos que estivessem disponíveis integralmente e de forma gratuita, que foram escritos e publicados na língua inglesa, se caracterizam como ensaio clínico randomizados e escritos nos últimos 5 anos.

Os critérios de exclusão foram: trabalhos publicados a mais de 5 anos, que não estivessem na língua inglesa, que não fossem ensaios clínicos randomizados, duplicados, ou que após a leitura do título e resumo não fizessem parte do objetivo de pesquisa do trabalho. Já os critérios de inclusão, foram: todos os artigos que apresentaram relevância ao tema, como também estudos que fizessem referência a eficiência do Deucravacitinibe, fármaco em revisão. Após a pesquisa, aplicação dos critérios de inclusão e exclusão seguiu-se para a leitura completa dos artigos, com o intuito de retirar dados importantes para a realização da revisão.

4 RESULTADOS

O Fluxograma 1 apresenta o processo de busca e seleção dos artigos. Inicialmente, foram identificados 38 estudos nas bases de dados PubMed (11), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) (27) e EMBASE (0). Em seguida, realizou-se a triagem por título e resumo, aplicando os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Ao final desse processo, 19 artigos foram selecionados para a

análise completa. Os outros 19 artigos foram excluídos por se tratarem de duplicatas ou não estarem de acordo com o objetivo em questão, também os artigos de revisão.



Fluxograma 1 fonte: Autoria própria

Os estudos selecionados demonstram a melhora clínica superior a 70% valores iniciais do índice de área e severidade da psoríase (PASI) na maioria dos pacientes que foram tratados com deucravacitinibe ao longo do estudo em comparação ao grupo placebo e aos fármacos de referência com exclusividade do apremilaste.

Quanto à segurança, os estudos relataram que os principais Eventos Adversos (EAs) foram a nasofaringite e acne em uma pequena parcela dos pacientes tratados com o fármaco analisado. Ademais, não foi observados nos ensaios a presença de EAs comuns de serem observados em indivíduos, no qual utilizam medicações a base de inibidores das isoformas 1,2 e 3 da enzima Janus Quinase, como os eventos de categoria cardiovascular ou infecções graves.

5 DISCUSSÃO

Os estudos de Armstrong *et al.*, 2023 (POETYK PSO-1 - NCT03624127) e Strober *et al.*, 2023 (POETYK PSO-2 - NCT03611751) são ensaios clínicos randomizados em fase 3, ambos com duração de 52 semanas, no qual visam comprovar a eficácia e segurança do deucravacitinibe em relação ao placebo e ao apremilast, um fármaco de referência para o tratamento da psoríase.

No ensaio POETYK PSO-2 de Strober *et al.*, 2023 , o deucravacitinibe demonstrou-se superior tanto ao grupo placebo quanto ao apremilast na 16ª semana em pacientes com psoríase moderada a grave. Fato este foi demonstrado com melhora clínica analisada pelos avaliadores de desfecho clínico entre os pacientes, no qual receberam 6 mg de deucravacitinibe versus placebo, no

qual houve uma redução superior a 75% do Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI) em relação ao valor basal em cerca de 53% dos pacientes do grupo do medicamento comparado a apenas 9,4% observado no placebo.

De forma semelhante, no mesmo estudo foi observado na 24ª semana uma significativa diferença entre os grupos do fármaco a ser testado em comparação ao de referência, no qual 58,7% dos pacientes apresentaram a mesma redução do PASI contra 37,8% do grupo apremilaste na dose de 30 mg. Deste modo, é notório que o deucravacitinibe mostrou-se superior tanto ao placebo quanto ao apremilaste em reduzir as complicações clínicas das placas moderadas a grave e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Com os resultados positivos obtidos no ensaio POETKY, surgiram novos estudos clínicos para avaliar a eficácia do deucravacitinibe. Imafuku *et al.*, 2024 descreveu o ensaio clínico de fase III POETKY PSO-4 (NCT03924427), no qual avaliou a eficácia do medicamento avaliado também na concentração de 6 mg uma vez ao dia e no mesmo intervalo de tempo em comparação ao placebo em pacientes japoneses adultos com diferentes graus de psoríase. Foi observado no estudo a melhora clínica entre as semanas com o aumento dos valores percentuais dos PASI 75, 90 e 100.

No estudo de Imafuku *et al.*, 2024 ocorreu o acompanhamento de 16 semanas. O tratamento com deucravacitinibe demonstrou alta eficácia em pacientes com diferentes graus de psoríase. Quase 78% dos pacientes apresentaram uma melhora superior a 75% nos valores iniciais do índice de área e severidade da psoríase (PASI). Dentre esses, 47% e 19% alcançaram uma redução de 90% e 100% no PASI, respectivamente. Após 52 semanas, a melhora clínica se manteve significativa, com 86,7% dos pacientes atingindo o PASI 75, 66,7% o PASI 90 e 31,7% o PASI 100.

O mesmo estudo demonstrou a segurança do deucravacitinibe por meio da observação de Eventos Adversos (EAs). Ao todo 7,2% dos pacientes apresentaram EAs sendo os mais presentes na nasofaringite e acne e houve apenas 4 relatos de infecções leves no trato respiratório superior e um caso de linfoma de Hodgkin associado ao vírus Epstein-Barr. Ademais, não foi observado no estudo a presença de EAs de categoria cardiovascular ou infecções graves, casos estes relatados em inibidores das isoformas 1,2 e 3 da enzima Janus Quinase. Dessa forma, é notório que o medicamento mostrou-se ser eficaz em inibir seletivamente o sítio alostérico da TYK2, sem alterar funções fisiológicas das outras isoformas da proteína (Imafuku *et al.*, 2024).

6 CONCLUSÃO

O deucravacitinibe é um promissor tratamento para a psoríase por inibir os principais aspectos clínicos observados na patologia sem interferir nas funções fisiológicas de outras isoformas da enzima JK. Contudo, é necessário novos ensaios para comprovar a eficácia deste fármaco em relação às terapias padrão disponíveis no mercado.

REFERÊNCIAS

ARMSTRONG, A. W. et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 88, n. 1, p. 29–39, 2023.

BANERJEE, S. et al. Erratum to: JAK–STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: Current and future prospects. **Drugs**, v. 77, n. 11, p. 1261–1261, 2017.

CATLETT, I. M. et al. Molecular and clinical effects of selective tyrosine kinase 2 inhibition with deucravacitinib in psoriasis. **The journal of allergy and clinical immunology**, v. 149, n. 6, p. 2010– 2020.e8, 2022.

IMAFUKU, S. et al. Deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 inhibitor, in Japanese patients with moderate to severe plaque, erythrodermic, or generalized pustular psoriasis: Efficacy and safety results from an open-label, phase 3 trial. **The journal of dermatology**, v. 51, n. 3, p. 365–379, 2024.

JO, C. E.; GOODERHAM, M.; BEECKER, J. TYK 2 inhibitors for the treatment of dermatologic conditions: the evolution of JAK inhibitors. **International journal of dermatology**, v. 61, n. 2, p. 139–147, 2022.

LEE, W.-S. et al. Alleviating psoriatic skin inflammation through augmentation of Treg cells via CTLA-4 signaling peptide. **Frontiers in immunology**, v. 14, 2023.

SCHÖN, M. P. Adaptive and innate immunity in psoriasis and other inflammatory disorders. **Frontiers in immunology**, v. 10, 2019.

STROBER, B. et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 88, n. 1, p. 40–51, 2023.

TAKESHITA, J. et al. Psoriasis and comorbid diseases. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 3, p. 377–390, 2017.

TSOI, L. C. et al. Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. **Nature communications**, v. 8, n. 1, 2017.