



ARTIGO ORIGINAL

Níveis séricos elevados de IL-6 predizem a interrupção do tratamento em pacientes com psoríase moderada a grave: estudo de coorte de seis anos no mundo real^{☆,☆☆}



Natália Ribeiro de Magalhães Alves ^{ID a}, Patrícia Shu Kurizky ^{ID a,b},
 Licia Maria Henrique da Mota ^{ID a,c,d}, Cleandro Pires de Albuquerque ^{ID a,c},
 Juliana Tomaz Esper ^{ID a,b}, Aridne Souza Costa Campos ^{ID a,b},
 Vitoria Pereira Reis ^{ID a}, Henrique Metzker Ferro ^{ID a}, Natalia Gil-Jaramillo ^{ID e},
 Joaquim Pedro Brito-de-Sousa ^{ID f}, Luana Cabral Leão ^{ID a},
 Otávio de Toledo Nóbrega ^{ID a}, Carla Nunes de Araújo ^{ID a,e},
 Agenor de Castro Moreira dos Santos Júnior ^{ID a,g}, Gladys Aires Martins ^{ID b},
 Olindo Assis Martins Filho ^{ID h} e Ciro Martins Gomes ^{ID a,d,g,*}

^a Programa de Pós-Graduação de Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^b Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^c Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^d Programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^e Laboratório de Interação Patógeno-Hospedeiro, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^f Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

^g Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal, Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil

^h Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Fiocruz Minas, Belo Horizonte, MG, Brasil

Recebido em 17 de novembro de 2022; aceito em 11 de março de 2023

PALAVRAS-CHAVE

Alergia e imunologia;
 Biomarcadores;

Resumo

Fundamentos: Dados primários do mundo real sobre o tratamento da psoríase são escassos, especialmente no que diz respeito ao papel dos biomarcadores solúveis como preditores de resultados.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.03.002>

[☆] Como citar este artigo: Alves NR, Kurizky PS, da Mota LM, de Albuquerque CP, Esper JT, Campos AS, et al. Elevated serum IL-6 levels predict treatment interruption in patients with moderate to severe psoriasis: a 6-year real-world cohort study. An Bras Dermatol. 2024;99:34–42.

^{☆☆} Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário de Brasília, Brasília, DF, Brasil; Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Fiocruz Minas, Belo Horizonte, MG, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: cirogomes@unb.br (C.M. Gomes).

Doenças autoimunes;
Psoríase;
Terapia de
imunossupressão

Objetivo: Foi avaliada a utilidade das citocinas séricas Th1/Th17 juntamente com as características clínicas como preditores de sobrevida de medicamentos no tratamento da psoríase.

Métodos: Foram incluídos consecutivamente participantes com psoríase moderada a grave que foram acompanhados por seis anos. Níveis basais de interferon- α , fator de necrose tumoral- α e interleucina (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10 e IL-17A foram medidos utilizando matriz de esferas citométricas; dados clínicos foram avaliados. Foram calculadas as taxas de risco (HR, do inglês *hazard ratios*) para a sobrevida de medicamentos usando modelo de risco proporcional de Cox.

Resultados: Foram incluídos 262 pacientes, a maioria em uso de imunossupressores sistêmicos ou biológicos. No modelo multivariado, qualidade de vida ruim medida pelo *Dermatology Life Quality Index* (HR = 1,04; IC95% 1,01–1,07; $p = 0,012$) e IL-6 basal elevada (HR = 1,99; IC95% 1,29–3,08; $p = 0,002$) estavam associados à interrupção do tratamento.

Limitações do estudo: A principal limitação de qualquer estudo de coorte é a presença de fatores de confusão que não puderam ser detectados na avaliação clínica.

Conclusões: A má qualidade de vida e o nível sérico basal elevado de IL-6 previram a interrupção do tratamento em pacientes com psoríase moderada a grave. Embora a IL-6 não seja o mediador mais importante da via inflamatória no ambiente cutâneo, é um biomarcador candidato interessante para prever a resposta ao tratamento da psoríase.

© 2023 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

A psoríase é doença crônica que afeta entre 1% e 3% da população global.^{1,2} A revolução no desenvolvimento de novos medicamentos biológicos e pequenas moléculas é apoiada por ensaios clínicos de alta qualidade.^{3,4} Esses medicamentos agem por meio do bloqueio modulado de citocinas envolvidas na patogênese da psoríase, reduzindo a ocorrência de eventos adversos e alcançando resultados melhores em comparação aos imunossupressores clássicos.^{5,6} Como novos medicamentos estão constantemente sendo lançados no mercado, a necessidade de dados direcionados à farmacovigilância de imunossupressores para o tratamento da psoríase está sendo constantemente enfatizada.^{7,8} O número de registros ativos para monitoramento de eventos adversos ainda é insuficiente.^{9,10}

A psoríase é doença que afeta a pele e outros órgãos por meio de inflamação sistêmica.¹¹⁻¹³ A doença também tem impacto significativo na qualidade de vida do paciente.¹⁴ Em geral, os dados de farmacovigilância são escassos nos países em desenvolvimento.¹⁵ O Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro é responsável pela prestação de cuidados de saúde e assistência farmacêutica a mais de 200 milhões de pessoas;¹⁶ portanto, o SUS brasileiro constitui cenário privilegiado para a farmacovigilância.¹⁷ O protocolo nacional referente à sequência de medicamentos utilizados na psoríase não é diferente da maioria das recomendações internacionais.¹⁸

O objetivo do presente estudo foi avaliar a sobrevida de medicamentos na psoríase moderada a grave, além de avaliar se as citocinas séricas podem ser utilizadas para prever a falha terapêutica na psoríase e a ocorrência de infecção grave.

Métodos

De janeiro de 2016 a dezembro de 2017, foram incluídos consecutivamente pacientes atendidos no Ambulatório de

Psoríase do Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, Brasil. Esse principal hospital de referência atende uma área urbana com mais de três milhões de habitantes em Brasília. Essa estratégia garantiu a validação interna das frequências. Avaliações adicionais, incluindo preditores e efeitos de risco, foram implementadas de acordo com estratégia *post-hoc*.

Critério de inclusão

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de psoríase moderada a grave estabelecido por meio de avaliação clínica por dois dermatologistas certificados. Sempre que necessário, foram realizadas biópsias de pele. Foram excluídos pacientes com diagnóstico concomitante de artrite psoriásica ou outras doenças autoimunes.

Avaliação basal

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação inicial composta por formulário padronizado para informações demográficas, informações sobre o tratamento atual e sobre tratamentos anteriores. De acordo com a literatura atual e a classificação internacional de doenças, os pacientes que apresentavam o padrão mais comum de psoríase em placas, associado ou não a lesões palmoplantares, ungueais ou no couro cabeludo, foram classificados como portadores de psoríase em placa. Os pacientes classificados como psoríase do couro cabeludo, psoríase ungueal, psoríase pustulosa palmoplantar, psoríase gutata e psoríase invertida apresentavam lesões exclusivamente nessas localizações. Os medicamentos utilizados no momento da inclusão foram considerados como os medicamentos basais. O Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI, Psoriasis Area and Severity Index), a área de superfície corporal (ASC), o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI, Dermatology Life Quality Index) e o Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index)

foram avaliados sempre que possível. Dados retrospectivos sobre medicamentos e histórico de doenças antes da inclusão apresentaram perdas importantes, e essas informações foram retiradas da avaliação dos resultados.

O sangue total foi coletado por venopunção cubital. O soro de cada paciente foi isolado, e Interleucina-2 (IL-2), IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, interferon (IFN)- γ e fator de necrose tumoral (TNF)- α foram medidos usando o BD™ Cytometric Bead Array (CBA) Human Th1/Th2/Th17 Cytokine Kit (Becton Dickinson, Franklin Lakes, EUA) com citômetro de fluxo FACSVerse (Becton Dickinson). Todas as análises foram feitas em triplicata, e os valores foram normalizados e comparados com os obtidos de 47 controles saudáveis (média de idade = 42 anos e 3 meses, 18 homens e 29 mulheres recrutados na mesma instituição).

Consultas de seguimento

Os pacientes foram acompanhados até dezembro de 2021 (até seis anos) por dermatologista por meio de consulta clínica a cada três a seis meses.

Desfecho primário

A sobrevida do medicamento foi medida de acordo com o tempo de interrupção da medicação basal (mudança ou suspensão). O desfecho primário foi considerado a ocorrência de interrupção do medicamento.¹⁰

Desfechos secundários

Como desfechos secundários, foram consideradas as ocorrências de falha terapêutica ou infecção grave. A falha terapêutica foi definida como a necessidade de modificação do tratamento em decorrência do mau controle da doença (escores PASI, ASC, DLQI e NAPSI acima de 10). Infecção grave foi definida como qualquer infecção que levasse à suspensão do tratamento clínico por mais de um mês. A incidência de desfechos adicionais, como reações adversas, também foi avaliada.

Preditores

As características basais clínicas e laboratoriais relevantes que foram avaliadas como candidatos a preditores de sobrevida do medicamento incluíram sexo, idade, tabagismo e abuso de álcool, bem como citocinas pró-inflamatórias (IL-2, IL-6, IL-17A, IFN- γ TNF- α) e anti-inflamatórias (IL-4, IL-10). Na linha basal, os pacientes que estavam em uso apenas de biológicos e que nunca haviam utilizado outros medicamentos biológicos foram classificados como "naïve".

Análise estatística

Os preditores foram avaliados utilizando testes de log-rank. A censura de dados foi definida para ocorrer quando os pacientes fossem perdidos no seguimento. As variáveis numéricas não foram categorizadas na análise univariada. Para a análise ajustada, os níveis de citocinas foram categorizados de acordo com o valor mediano da população

global ou como positivo/negativo se mais de 30% dos pacientes apresentassem resultados negativos. As demais variáveis numéricas foram categorizadas apenas para geração de gráficos. Os valores de PASI e ASC foram calculados apenas para pacientes com psoríase em placas. Os dados ausentes não foram substituídos, e os pacientes com dados ausentes foram excluídos de análises específicas.

Para o desfecho primário, foi utilizado modelo multivariado ajustado. Preditores que atingiram baixo limiar de evidência ($p \leq 0,100$) com base na análise univariada foram incluídos. Foram calculadas as taxas de risco (HRs, do inglês *hazard ratios*) utilizando modelo de risco proporcional de Cox. Todas as suposições foram cuidadosamente avaliadas. Foram utilizados os pacotes *survival* e *survminer* do R Studio (R Studio, Viena, Áustria). Para desfechos secundários, foi utilizada uma estratégia de análise de subgrupo. A comparação gráfica dos níveis de citocinas foi realizada usando GraphPad Prism versão 8.0.0 para Windows (GraphPad Software, San Diego, EUA). A significância estatística foi definida por valor de $p < 0,05$ e um intervalo de confiança de 95% (IC95%) apropriado.

Ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Todos os pacientes foram incluídos após a assinatura do termo de consentimento informado.

Resultados

Foram acompanhados 262 pacientes com psoríase; 133 (50,76%) do sexo masculino e 129 (49,24%) do sexo feminino. A maioria dos pacientes apresentava psoríase em placas ($n=222$; 84,73%). Também foram incluídos pacientes com psoríase do couro cabeludo ($n=12$; 4,58%), ungueal ($n=5$; 1,91%), pustulosa palmoplantar ($n=8$; 3,05%), gutata ($n=13$; 4,96%) e psoríase invertida ($n=2$; 0,76%; tabela 1).

No presente estudo, 71 (27,10%) pacientes não faziam uso de imunossupressores sistêmicos [nove (3,44%) estavam sem nenhum tratamento, cinco (1,91%) faziam fototerapia isolada, 50 (19,08%) faziam uso de corticoide tópico e sete (2,67%) faziam uso de acitretina]; 96 (36,64%) pacientes utilizavam imunossupressores clássicos [94 (35,88%) utilizavam metotrexato e dois (0,76%) corticoides sistêmicos]; 75 pacientes (28,63%) faziam uso de biológicos anti-TNF [22 (8,39%) usavam adalimumabe, 29 (11,07%) usavam etanercepte e 24 (9,16%) usavam infliximabe]; e 20 pacientes (7,63%) faziam uso de medicamentos anti-IL [nove (3,44%) utilizavam ustekinumabe e 11 (4,19%) secuquinumabe].

O tempo médio de seguimento foi de 4,88 anos (intervalo = 1-6 anos). Interrupção da medicação antes do final do tempo de seguimento do estudo foi identificada em 122 (46,56%) pacientes; 88 (33,58%) pacientes tiveram falha terapêutica isolada identificada, e 18 (6,87%) tiveram infecção grave isolada que levou à suspensão do tratamento. Dezesesseis pacientes (6,11%) interromperam o tratamento por infecção grave simultânea e falha terapêutica. No total, 34 (12,97%) pacientes apresentaram infecções graves (25

Tabela 1 Análise univariada e multivariada para preditores de interrupção de medicamento no tratamento da psoríase

Variável	Desfecho		Total (n = 262)	p-valor	p-valor (teste <i>log-rank</i>)	HR IC95% (regressão de risco proporcional de Cox)	p-valor (regressão de risco proporcional de Cox)
	Interrupção de tratamento (n = 122)	Sem interrupção de tratamento (n = 140)					
Sexo							
M, n (%)	63 (51,64%)	70 (50,00%)	133 (50,76%)	0,888	0,760	-	-
F, n (%)	59 (48,36%)	70 (50,00%)	129 (49,23%)				
Idade: média (DP)	48,17 (14,75)	52,79 (14,58)	50,64 (14,81)	0,012	-	0,99 (0,98–1,01)	0,302
Hábito de tabagismo, n (%)	27 (22,13%)	19 (13,57%)	46 (17,56%)	0,104	0,063	1,29 (0,80–2,08)	0,294
Abuso de álcool, n (%)	24(19,67%)	37 (26,43%)	61 (23,28%)	0,239	0,270	-	-
Níveis de IL-2: mediana (IIQ)	0,19 (2,36)	0,00 (1,46)		0,081	-	1,03 (0,68–1,56)	0,890 ^a
Níveis de IL-4: mediana (IIQ)	0,53 (1,67)	0,12 (1,55)		0,255	-	-	-
Níveis de IL-6: mediana (IIQ)	3,69 (3,83)	2,40 (3,27)		0,002	-	1,99 (1,29–3,08)	0,002 ^b
Níveis de IL-10: mediana (IIQ)	1,11 (1,08)	0,97 (0,90)		0,312	-	-	-
Níveis de IL-17A: mediana (IIQ)	3,13 (6,65)	1,44 (7,54)		0,344	-	-	-
Níveis de IFN: mediana (IIQ)	0,30 (1,73)	0,20 (1,55)		0,478	-	-	-
Níveis de TNF: mediana (IIQ)	0,10 (1,74)	0,04 (0,74)		0,335	-	-	-
Medicamentos associados, n (%)	5 (4,09%)	11 (7,86%)	16,00 (6,11%)	0,313	0,180	-	-
Falhas terapêuticas anteriores: mediana (IIQ)	1,00 (1,75)	1,00 (1,25)	1,00 (1,75)	0,964	-	-	-
Bioexclusivos, n (%)	32 (26,23%)	36 (25,71%)	68 (25,95%)	1,000	0,760	-	-
Classificação da psoríase							
Placas, n (%)	109 (89,34%)	113 (80,71%)	222 (84,73%)	0,462	0,810	-	-
Couro cabeludo n (%)	4 (3,28%)	8 (5,71%)	12 (4,58%)				
Ungueal n (%)	1 (0,82%)	4 (2,86%)	5 (1,91%)				
Palmoplantar n (%)	2 (1,64%)	6 (4,29%)	8 (3,05%)				
Gutata n (%)	5 (4,10%)	8 (5,71%)	13 (4,96%)				
Invertida n (%)	1 (0,82%)	1 (0,71%)	2 (0,76%)				
ASC basal, média (DP)	12,65 (18,71)	8,17 (16,00)		0,056	-	-	-
PASI basal, média (DP)	5,66 (6,58)	4,01 (6,02)		0,038	-	0,99 (0,96–1,03)	0,739
DLQI basal, média (DP)	7,57 (7,79)	4,42 (6,10)		< 0,001	-	1,04 (1,01–1,07)	0,012
NAPSI basal, média (DP)	3,79 (7,76)	1,08 (3,50)		< 0,001	-	1,02 (0,99–1,05)	0,113

ASC, área de superfície corporal; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; DLQI, Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia.

^a Ponto de corte definido como resultado positivo ou negativo.

^b Ponto de corte definido como valor abaixo, acima ou igual ao valor da mediana da população global.

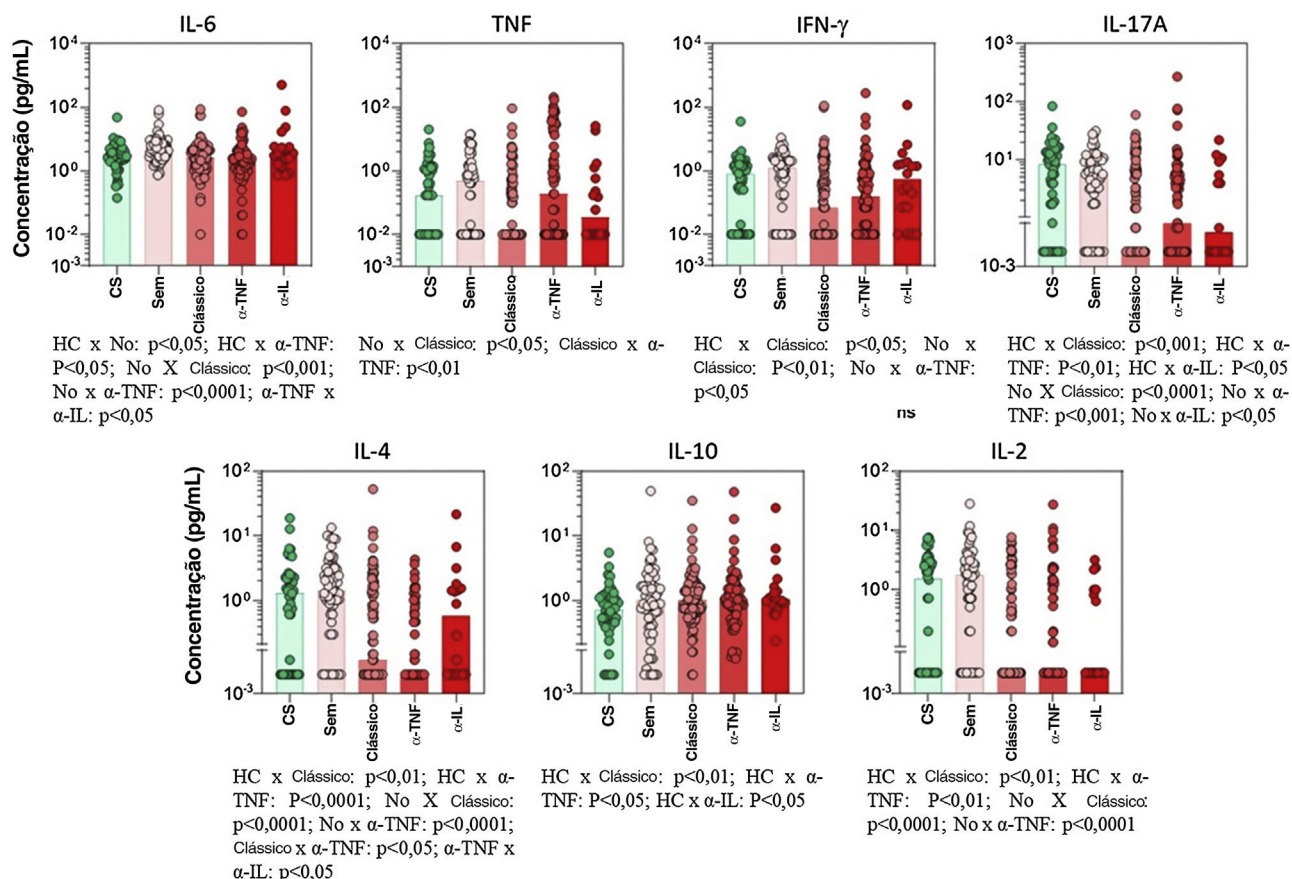


Figura 1 Níveis séricos de citocinas em pacientes com psoríase de acordo com o tipo de terapia imunossupressora basal no momento da inclusão. Os dados são mostrados como distribuição de dispersão de valores individuais em gráficos de barras representando níveis de medianas de cada citocina. *IL*, interleucina; *TNF*, fator de necrose tumoral; *IFN*, interferon; *CS*, controles saudáveis; *Sem*, pacientes com psoríase sem uso de imunossupressores sistêmicos; *Clássico*, pacientes com psoríase em uso de imunossupressores clássicos; *α -TNF*, pacientes com psoríase em uso de agentes antifator de necrose tumoral; *α -IL*, pacientes com psoríase em uso de agentes anti-IL. Os valores de p para todos os grupos que apresentaram diferença significativa são mostrados na parte inferior de cada gráfico. Valores de p não significantes ($> 0,05$) não são representados.

tiveram infecções de vias aéreas superiores não identificadas, oito pacientes tiveram diagnóstico de COVID-19 e um paciente teve infecção gastrointestinal grave). Além disso, os dados de apenas cinco pacientes foram censurados (considerados perda de seguimento) em decorrência de outros eventos adversos relatados. Esses eventos foram avaliados apenas de maneira descritiva em virtude do baixo número de eventos. Um paciente desenvolveu hidradenite supurativa durante o tratamento com acitretina, dois pacientes apresentaram sinais de neuropatia durante o uso de metotrexato, um paciente apresentou dispnéia durante o uso de metotrexato e um paciente apresentou sinais de insuficiência renal inicial durante o uso de infliximabe.

Perfil de citocinas

O uso de imunossupressores clássicos, principalmente o metotrexato, foi associado a importante supressão de citocinas pró-inflamatórias (fig. 1). Para alguns mediadores, como IL-17 e TNF- α , o efeito supressor do metotrexato foi ainda maior do que o observado em pacientes em uso de biológicos anti-TNF ou anti-IL. Os níveis basais de IL-6 aumentaram

significamente em pacientes com taxas de sobrevida da medicação mais baixas (fig. 2).

Análise de sobrevida de medicamento

A análise univariada (tabela 1) mostrou que os valores basais de PASI ($p = 0,038$), DLQI ($p < 0,001$) e NAPSI ($p < 0,001$) foram significamente maiores nos pacientes que interromperam o tratamento sistêmico. A IL-6 foi o único marcador inflamatório significamente elevado nos pacientes que interromperam a medicação basal ($p = 0,002$).

No presente modelo multivariado, foi observado que cada elevação de um ponto no escore de DLQI elevou a chance de mudança de tratamento em 1,04 vezes com IC95% muito estreitos (HR = 1,04; IC95% 1,01–1,07; $p = 0,012$). Além disso, pacientes que apresentavam níveis basais de IL-6 iguais ou acima do valor mediano da população total tiveram chance quase duas vezes maior de interromper o tratamento sistêmico do que pacientes com níveis mais baixos do marcador pró-inflamatório (HR = 1,99; IC95% 1,29–3,08; $p = 0,002$; fig. 3). Informações detalhadas relacionadas à

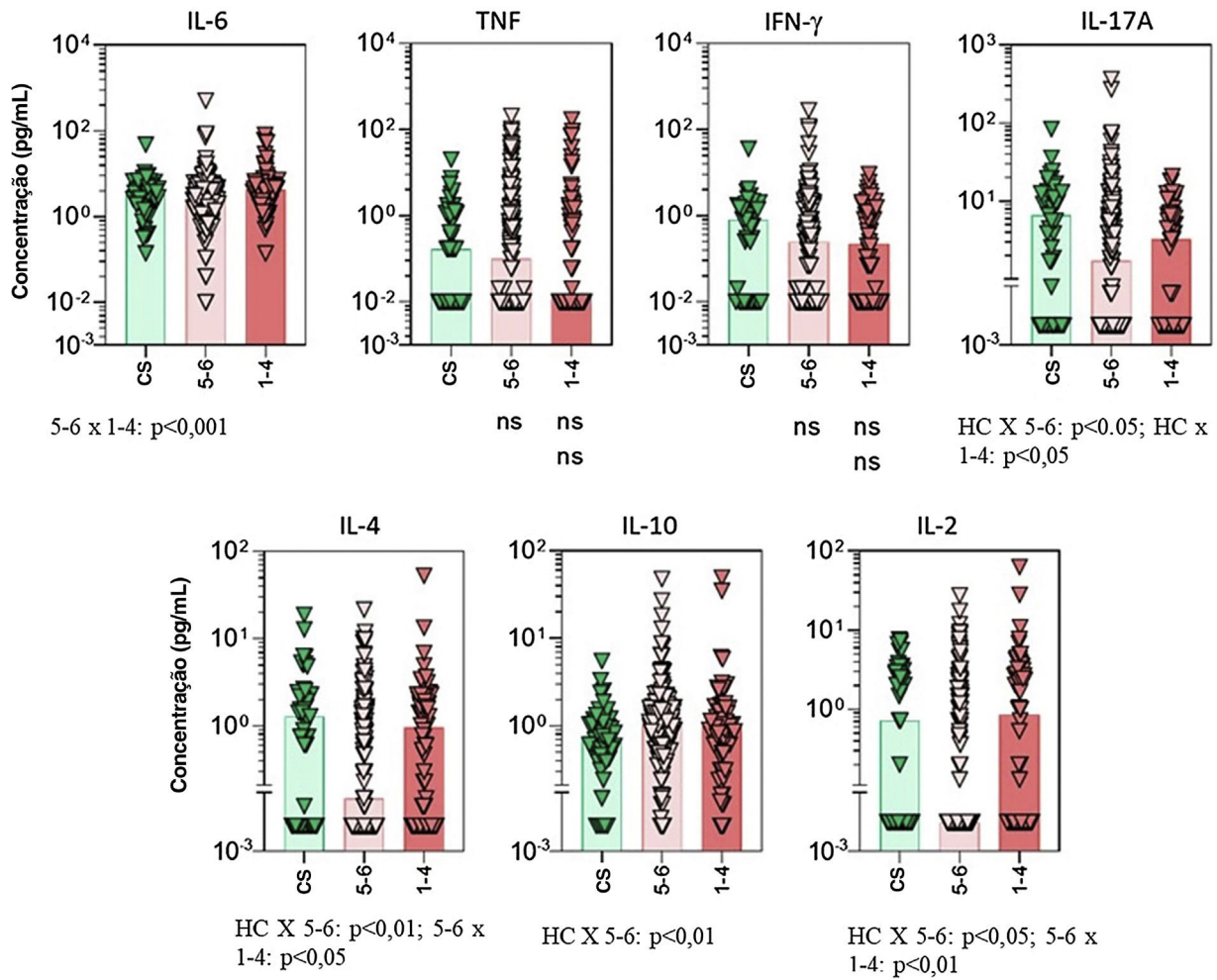


Figura 2 Níveis séricos de citocinas em pacientes com psoríase de acordo com a sobrevida do medicamento estratificada por 1 a 4 anos e 5 a 6 anos. Os dados são mostrados como distribuição de dispersão de valores individuais em gráficos de barras representando níveis médios de cada citocina. IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral; IFN, interferon; CS, controles saudáveis. Os valores de p para todos os grupos que apresentaram diferença significativa são mostrados na parte inferior de cada gráfico. Valores de p não significantes ($> 0,05$) não são representados.

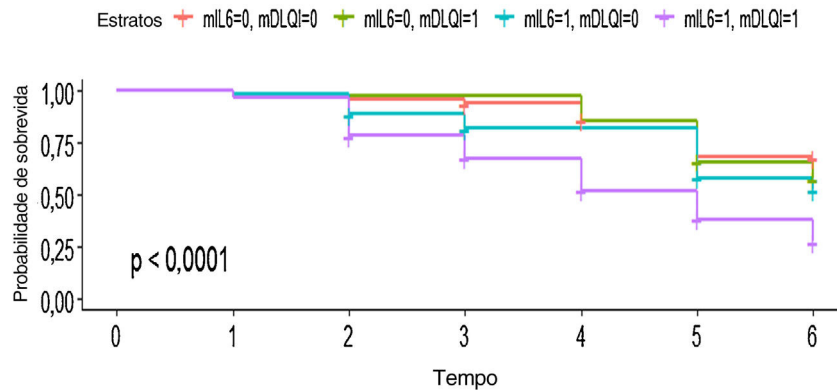


Figura 3 Curva de sobrevida mostrando o efeito conjunto dos dois principais preditores de interrupção da medicação: a interleucina (IL)-6 e o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI). Pode-se observar que os pacientes com níveis mais elevados de DLQI e IL-6 tiveram quase 75% de chance de mudança do tratamento sistêmico no período de seguimento. *mIL6*, escores medianos de IL-6 da população atual (0 = abaixo do valor mediano; 1 = acima do valor mediano). *mDLQI*, escore DLQI da população atual; 0 = abaixo de 5; 1 = acima ou igual a 5.

análise de subgrupos podem ser encontradas no Arquivo Suplementar 1 (tabelas A e B).

Discussão

A psoríase é doença inflamatória complexa.¹⁹ É didático considerar que o início da cascata inflamatória é causado conjuntamente por estímulos de fatores ambientais associados à suscetibilidade genética.^{20,21} Esses estímulos ativam células apresentadoras de antígenos, macrófagos e células dendríticas para produzir citocinas coordenadoras (TNF, IL-23, IFN).²⁰ Subsequentemente, a ativação das vias Th1 e Th17 resulta na ativação de citocinas finais, como IL-17.²² Por fim, queratinócitos inflamados também expressam mediadores inflamatórios.¹⁹

A utilidade de medir citocinas no sangue de pacientes com doenças da pele está em debate. Embora a maioria dos estudos destaque os efeitos autócrinos e parácrinos desses mediadores na psoríase, praticamente todas as citocinas envolvidas têm efeito semelhante ao endócrino.^{23,24} Cataldi et al. descobriram que os mediadores plasmáticos da via Th17 eram significativamente maiores em uma população de 70 pacientes com psoríase do que em um grupo de controle.²⁵

No presente estudo, a elevação de IL-6 foi o marcador pró-inflamatório mais consistente para interrupção do tratamento. Embora a IL-6 seja um mediador pró-inflamatório, o uso de tocilizumabe, um biológico humanizado recombinante anti-IL-6, levou a resultados imprevisíveis na psoríase.^{26,27} Estudos que avaliaram o ambiente inflamatório da pele não incluíram a expressão da IL-6 na principal via patogênica da psoríase. Nakajima et al., em 2010, descobriram que a IL-6 não era crucial para o desenvolvimento de dermatite semelhante à psoríase independente de células T em um modelo murino.²⁸ O mesmo resultado foi encontrado para IL-17, um dos principais alvos modernos para o tratamento da psoríase, mostrando que o perfil inflamatório humano pode ser imprevisível.²⁸

Curiosamente, em concordância com os achados do presente estudo, dados anteriores que avaliaram populações menores reforçam o papel da IL-6 circulante na previsão da resposta ao tratamento na psoríase. Zalewska et al. descobriram que os níveis plasmáticos de IL-6 eram consistentemente elevados em 106 pacientes com psoríase não tratados e que níveis elevados desses mediadores estavam relacionados a uma resposta insatisfatória ao tratamento.²⁹ Além disso, vários estudos relacionaram os níveis de IL-6 circulante ao perfil de inflamação sistêmica de pacientes com psoríase, incluindo a ocorrência de artrite psoriásica e dislipidemia.³⁰⁻³⁷

É possível que a IL-6 não seja muito importante para desencadear a cascata inflamatória da psoríase no ambiente cutâneo, mas seu efeito supressor nas células T reguladoras pode explicar por que esse mediador é um marcador muito importante para a resposta ao tratamento.³⁸ Além disso, estudos anteriores mostraram que a IL-6 é um dos mediadores inflamatórios com os efeitos sistêmicos mais importantes.²³ A modulação conjunta de IL-6 e outras citocinas, como a obtida por inibidores de Janus quinase, pode ser estratégia interessante para casos refratários, como demonstrado por ensaios clínicos de fase dois.³⁹

Os medicamentos clássicos, principalmente o metotrexato, foram associados a níveis mais baixos de TNF e IL-17 (figs. 1 e 2). Considerando que o metotrexato é clinicamente menos eficaz do que os biológicos, levantou-se a hipótese de que uma supressão intensa dos dois principais mediadores da psoríase não está diretamente correlacionada com as respostas ao tratamento. Por outro lado, pacientes que respondem ao metotrexato podem apresentar quadros mais leves de psoríase e, conseqüentemente, níveis mais baixos de TNF e IL-17. Infelizmente, no presente estudo não foram medidas as citocinas inflamatórias em diferentes momentos. A avaliação seriada de longo prazo desses marcadores pode oferecer melhores pistas para a patogênese da psoríase.

Além disso, no presente estudo, escores ruins de marcadores clínicos tradicionais, incluindo PASI, DLQI e NAPS1, foram significativamente relacionados à redução da sobrevida do medicamento. Esse resultado era esperado, uma vez que esses parâmetros são preditores internacionalmente reconhecidos de troca de medicamentos. O índice de qualidade de vida (DLQI) teve a maior influência na sobrevida medicamentosa entre os escores clínicos avaliados. A principal limitação de qualquer estudo de coorte é a presença de fatores de confusão que não podem ser tratados por randomização. Entretanto, os resultados de IL-6 foram consistentes na análise laboratorial, na análise univariada e no modelo multivariado. Esse resultado também representa uma reprodução de estudos anteriores em populações menores.³¹ Além disso, o objetivo do presente estudo foi apenas medir os níveis basais de citocinas como marcadores de longo prazo para a gravidade da psoríase. Múltiplas medidas em diferentes momentos podem ajudar a elucidar o papel dos marcadores séricos na evolução da psoríase e seu tratamento.

Conclusão

O presente estudo mostrou que a qualidade de vida reduzida e os níveis séricos elevados de IL-6 foram preditores da baixa sobrevida de medicamento em pacientes com psoríase moderada a grave. Também pode-se concluir que, embora a IL-6 não seja o mediador mais importante da via inflamatória no ambiente cutâneo, é um biomarcador candidato interessante para prever a resposta sistêmica ao tratamento da psoríase.

Suporte financeiro

A pesquisa recebeu suporte financeiro da Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF); Números de concessão: FINATEC 7044 e 7155; e da Fundação La Roche Posay.

Contribuição dos autores

Natália Ribeiro de Magalhães Alves: Investigação, redação – rascunho original, redação – revisão e edição.

Patrícia Shu Kurizky: Investigação, redação – rascunho original, redação – revisão e edição, administração do projeto, supervisão.

Licia Maria Henrique da Mota: Investigação, redação – revisão e edição, supervisão.

Cleandro Pires de Albuquerque: Investigação, redação – revisão e edição.

Juliana Tomaz Esper: Investigação.

Aridne Souza Costa Campos: Investigação.

Vitória Pereira Reis: Investigação.

Henrique Metzker Ferro: Investigação.

Natalia Gil-Jaramillo: Investigação.

Joaquim Pedro Brito-de-Sousa: Investigação.

Luana Cabral Leão Leal: Investigação.

Otávio de Toledo Nóbrega: Investigação, redação – revisão e edição, supervisão.

Carla Nunes de Araújo: Investigação, redação – rascunho original, supervisão.

Agenor de Castro Moreira dos Santos Júnior: Investigação, redação – rascunho original.

Gladys Aires Martins: Investigação, supervisão.

Olindo Assis Martins Filho: Investigação, redação – rascunho original, redação – revisão e edição, supervisão.

Ciro Martins Gomes: Investigação, redação – revisão e edição, administração do projeto, obtenção de financiamento.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os funcionários da Universidade de Brasília pelo apoio incondicional à equipe de pesquisa.

Anexo. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.abdp.2023.09.003](https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.09.003).

Referências

- Huerta C, Rivero E, Rodríguez LAG. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol.* 2007;143:1559–65.
- Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1029–72.
- 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.
- Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD011535.
- Mahil SK, Smith CH. Psoriasis biologics: a new era of choice. *Lancet.* 2019;394:807–8.
- Bellinato F, Gisondi P, Girolomoni G. Latest advances for the treatment of chronic plaque psoriasis with biologics and oral small molecules. *Biologics.* 2021;15:247–53.
- Schmitt-Egenolf M. Psoriasis therapy in real life: the need for registries. *Dermatology.* 2006;213:327–30.
- Chen YC, Huang YT, Yang CC, Lai ECC, Liu CH, Hsu CK, et al. Real-world efficacy of biological agents in moderate-to-severe plaque psoriasis: An analysis of 75 patients in Taiwan. *PLoS One.* 2020;15:e0244620.
- Eissing L, Rustenbach SJ, Krensler M, Zander N, Spehr C, Radtke MA, et al. Psoriasis registries worldwide: systematic overview on registry publications. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1100–6.
- 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.
- Boehncke WH. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Front Immunol.* 2018;9:579.
- Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol.* 2020;182:840–8.
- Christophers E, van de Kerkhof PCM. Severity, heterogeneity, and systemic inflammation in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:643–7.
- Kurizky PS, Martins GA, Carneiro JN, Gomes CM, Mota LMH. Evaluation of the occurrence of sexual dysfunction and general quality of life in female patients with psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2018;93:801–6.
- Olsson S, Pal SN, Stergachis A, Couper M. Pharmacovigilance activities in 55 low- and middle-income countries: a questionnaire-based analysis. *Drug Saf.* 2010;33:689–703.
- Lupatini EO, Zimmermann IR, Barreto JOM, Silva EN. How long does it take to translate research findings into routine health-care practice? – the case of biological drugs for rheumatoid arthritis in Brazil. *Ann Transl Med.* 2022;10:738.
- Romiti R, Fabrício LHZ, Souza CS, Galvão LO, Castro CCS, Terena AC, et al. Assessment of psoriasis severity in Brazilian patients with chronic plaque psoriasis attending outpatient clinics: a multicenter, population-based cross-sectional study (APPISOT). *J Dermatolog Treat.* 2018;29:775–85.
- antigo-conitec [Internet]. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. [citado em 8 fev. 2023]. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2021/20211021_Relatorio_652.PCDT_Psoríase.pdf.
- Ni X, Lai Y. Keratinocyte: a trigger or an executor of psoriasis? *J Leukoc Biol.* 2020;108:485–91.
- Ayrolidi E, Bastianelli A, Cannarile L, Petrillo MG, Delfino DV, Fierabracci A. A pathogenetic approach to autoimmune skin disease therapy: psoriasis and biological drugs, unresolved issues, and future directions. *Curr Pharm Des.* 2011;17:3176–90.
- Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: Implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:3–11.
- Furiati SC, Catarino JS, Silva MV, Silva RF, Estevam RB, Teodoro RB, et al. Th1, Th17, and Treg responses are differently modulated by TNF- α inhibitors and methotrexate in psoriasis patients. *Sci Rep.* 2019;9:7526.
- Papanicolaou DA, Vgontzas AN. Interleukin-6: the endocrine cytokine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1331–3.
- Miossec P. Local and systemic effects of IL-17 in joint inflammation: a historical perspective from discovery to targeting. *Cell Mol Immunol.* 2021;18:860–5.
- Cataldi C, Mari NL, Lozovoy MAB, Martins LMM, Reiche EMV, Maes M, et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in psoriasis: use as laboratory biomarkers and disease predictors. *Inflamm Res.* 2019;68:557–67.
- Hughes M, Chinoy H. Successful use of tocilizumab in a patient with psoriatic arthritis. *Rheumatology.* 2013;52:1728–9.
- Hayakawa M, Izumi K, Higashida-Konishi M, Ushikubo M, Tsukamoto M, Akiya K, et al. Tocilizumab-induced psoriasis-like eruption resolved by shortening the dose interval in a patient

- with rheumatoid arthritis: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2019;39:161–6.
28. Nakajima A, Matsuki T, Komine M, Asahina A, Horai R, Nakae S, et al. TNF, but not IL-6 and IL-17, is crucial for the development of T cell-independent psoriasis-like dermatitis in IL1rn^{-/-} mice. *J Immunol.* 2010;185:1887–93.
 29. Zalewska A, Głowacka E, Wyczółkowska J, Tchórzewski H, Narbutt J, Sysa-Jedrzejowska A. Interleukin 6 and 8 levels in plasma and fibroblast cultures in psoriasis. *Mediators Inflamm.* 2006;2006:81767.
 30. Muramatsu S, Kubo R, Nishida E, Morita A. Serum interleukin-6 levels in response to biologic treatment in patients with psoriasis. *Mod Rheumatol.* 2017;27:137–41.
 31. Pietrzak A, Chabros P, Grywalska E, Pietrzak D, Kandzierski G, Wawrzycki BO, et al. Serum concentration of interleukin 6 is related to inflammation and dyslipidemia in patients with psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37:41–5.
 32. Klebow S, Hahn M, Nikoalev A, Wunderlich FT, Hövelmeyer N, Karbach SH, et al. IL-6 signaling in myelomonocytic cells is not crucial for the development of IMQ-induced psoriasis. *PLoS One.* 2016;11:e0151913.
 33. Tanaka R, Ichimura Y, Kubota N, Saito A, Nakamura Y, Ishitsuka Y, et al. Activation of CD8 T cells accelerates anti-PD-1 antibody-induced psoriasis-like dermatitis through IL-6. *Commun Biol.* 2020;3:571.
 34. Sobolev VV, Denisova EV, Chebysheva SN, Geppe NA, Korsunskaya IM. IL-6 gene expression as a marker of pathological state in psoriasis and psoriatic arthritis. *Bull Exp Biol Med.* 2022;173:77–80.
 35. Fujishima S, Watanabe H, Kawaguchi M, Suzuki T, Matsukura S, Homma T, et al. Involvement of IL-17F via the induction of IL-6 in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2010;302:499–505.
 36. Xu H, Liu J, Niu M, Song S, Wei L, Chen G, et al. Soluble IL-6R-mediated IL-6 trans-signaling activation contributes to the pathological development of psoriasis. *J Mol Med.* 2021;99:1009–20.
 37. Saggini A, Chimenti S, Chiricozzi A. IL-6 as a druggable target in psoriasis: focus on pustular variants. *J Immunol Res.* 2014;2014:964069.
 38. Goodman WA, Levine AD, Massari JV, Sugiyama H, McCormick TS, Cooper KD. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells. *J Immunol.* 2009;183:3170–6.
 39. Krueger J, Clark JD, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Cueto I, Wang CQ, et al. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: a randomized phase 2 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1079–90.