

# **O IMPACTO DO ESPESOLIMABE NA PSORÍASE PUSTULOSA GENERALIZADA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Ana Luiza Pinheiro Anchite<sup>1</sup>, Alan José Tiradentes de Melo<sup>1</sup>, Fabrizio dos Santos Cardoso<sup>1</sup>

Afiliação:

1. Afya Centro Universitário Itaperuna, Itaperuna, RJ, Brasil

**Autor Correspondente** (este será o orientador)

Fabrizio dos Santos Cardoso (fabrizio.cardoso@uniredentor.edu.br)

Afya Centro Universitário Itaperuna (UniRedentor)

Endereço Institucional: Avenida Presidente Dutra 1155, Cidade Nova, Itaperuna-RJ, Brasil.

CEP: 28300-000

Telefone: (11) 99536-6089

## **Conflito de Interesse**

Não há conflito de interesses.

## **Agradecimentos**

Agradeço, primeiramente, ao meu orientador, pela orientação, disponibilidade e dedicação ao longo de todo o desenvolvimento deste trabalho, contribuindo com conhecimento, paciência e incentivo fundamentais para a conclusão desta pesquisa. Estendo meus agradecimentos à minha irmã, pelo apoio incondicional, carinho e compreensão em todos os momentos, especialmente nos dias mais desafiadores dessa jornada acadêmica.

## Resumo

**Introdução:** A psoríase pustulosa generalizada (GPP) é uma doença inflamatória rara, grave e potencialmente fatal, caracterizada por surtos recorrentes de pústulas estéreis, febre e comprometimento sistêmico, impactando de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes. O manejo clínico da GPP tem sido desafiador, principalmente devido à escassez de terapias direcionadas e à limitada evidência científica disponível. A via interleucina-36 (IL-36) foi identificada como central na fisiopatologia da doença, sendo a ativação do receptor IL-36R um gatilho crítico para a cascata inflamatória. O espesolimabe, anticorpo monoclonal antagonista do IL-36R, surge como uma estratégia terapêutica inovadora, visando modular diretamente os mecanismos imunológicos centrais da GPP. **Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática da literatura na base de dados PubMed, abrangendo o período de janeiro de 2015 a janeiro de 2025. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e clinical trials, publicados gratuitamente. A busca foi realizada utilizando descritores MeSH combinados com operadores booleanos: “psoriasis OR GPP OR von Zumbusch psoriasis OR generalized pustular psoriasis AND spesolimab”. O processo de triagem foi conduzido segundo as diretrizes PRISMA, com avaliação independente por dois revisores de títulos, resumos e textos completos. Estudos que não avaliavam o efeito do espesolimabe na GPP foram excluídos. A análise final incluiu 6 estudos que atenderam aos critérios de inclusão. **Resultados:** Os estudos revisados demonstraram que o espesolimabe induz resposta clínica rápida e sustentada no controle das crises de GPP. Houve melhora significativa nos escores de pustulação, redução do envolvimento cutâneo e melhora da qualidade de vida dos pacientes, medida por instrumentos validados. Estudos de extensão indicaram que a terapia contínua com espesolimabe é promissora na prevenção de recorrências da doença. O perfil de segurança foi considerado aceitável, com eventos adversos geralmente leves a moderados e transitórios. **Conclusão:** O espesolimabe constitui um avanço terapêutico relevante no tratamento da GPP, sendo eficaz tanto em episódios agudos quanto na manutenção a longo prazo. No entanto, ainda são necessários

estudos com maior número de participantes e seguimento prolongado para consolidar a aplicabilidade clínica e refinar protocolos de tratamento.

**Palavras-Chave:** GPP; psoríase; von Zumbusch psoriasis; generalized pustular psoriasis; spesolimab

## 1. Introdução

A psoríase pustulosa generalizada (GPP) constitui uma forma rara, grave e potencialmente fatal de psoríase, caracterizada por surtos agudos de pústulas estéreis, frequentemente associados a febre, mal-estar sistêmico e risco de complicações severas, impactando de maneira significativa a qualidade de vida dos pacientes (Bachelez et al., 2021; Rivera-Díaz et al., 2023; Lee et al., 2024; Hägglund et al., 2024). Essa condição evidencia elevada heterogeneidade clínica e recorrência frequente, representando um desafio considerável para o manejo terapêutico, especialmente em função da escassez de opções terapêuticas específicas e da limitada disponibilidade de evidências clínicas robustas (Burden et al., 2023; Krueger et al., 2021).

Do ponto de vista imunopatológico, a GPP está fortemente associada à ativação da via da interleucina-36 (IL-36), a qual induz infiltração de neutrófilos, secreção de quimiocinas pró-inflamatórias e inflamação cutânea intensa (Baum et al., 2022; Hawkes et al., 2023; Pascual et al., 2024). Alterações nessa via desempenham papel central na formação das pústulas características da doença, destacando o receptor IL-36 (IL-36R) como um alvo terapêutico promissor. Evidências moleculares demonstram que a inibição seletiva do IL-36R pode modular de forma eficaz a cascata inflamatória, reduzindo tanto a extensão das lesões quanto a atividade inflamatória sistêmica (Baum et al., 2022; Hawkes et al., 2023).

A avaliação da gravidade da GPP em estudos clínicos tem sido sistematizada pelo Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA), um escore validado que mensura a intensidade e a extensão das pústulas, permitindo monitoramento objetivo da resposta terapêutica (Hayama et al., 2023). Quando combinado a indicadores de qualidade de vida, como questionários específicos e relatos de pacientes, o GPPGA evidencia o impacto substancial da doença nas atividades cotidianas e no bem-estar emocional, reforçando a necessidade de intervenções terapêuticas eficazes e direcionadas (Lee et al., 2024; Hägglund et al., 2024; Sato et al., 2025).

O espesolimabe, anticorpo monoclonal humano antagonista do IL-36R, representa uma abordagem terapêutica inovadora na GPP, atuando diretamente

sobre o mecanismo imunológico central da doença. Ensaios clínicos recentes demonstraram que sua administração proporciona resposta clínica rápida e sustentada, com melhora significativa nos escores de pustulação, no GPPGA e na qualidade de vida dos pacientes (Bachelez et al., 2021; Elewski et al., 2023; Burden et al., 2023; Morita et al., 2023). Análises adicionais dos estudos Effisayil 1 e 2 indicam que o espesolimabe não apenas promove remissão das crises agudas, mas também contribui para a prevenção de recorrências quando utilizado em regimes de manutenção subcutânea, assegurando controle prolongado da doença (Gordon et al., 2025; Burden et al., 2023; Morita et al., 2023; Chang et al., 2024).

Os eventos adversos reportados nos estudos foram predominantemente leves a moderados, sugerindo um perfil de segurança aceitável e compatível com a prática clínica em surtos agudos e estratégias de manutenção (Baum et al., 2022; Elewski et al., 2023; Hawkes et al., 2023).

Diante do contexto de lacuna terapêutica, gravidade clínica e impacto significativo na qualidade de vida, a presente revisão sistemática tem como objetivo analisar criticamente as evidências disponíveis acerca da eficácia e segurança do espesolimabe, fornecendo subsídios para sua aplicação clínica tanto em surtos agudos quanto em regimes de manutenção a longo prazo, contribuindo para o avanço do manejo da GPP.

## **2. Materiais e Métodos**

### **2.1 Tipo de revisão**

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al., 2010), visando analisar evidências sobre a eficácia e segurança do spesolimab no manejo da psoríase pustulosa generalizada (GPP).

## **2.2 Estratégia de busca**

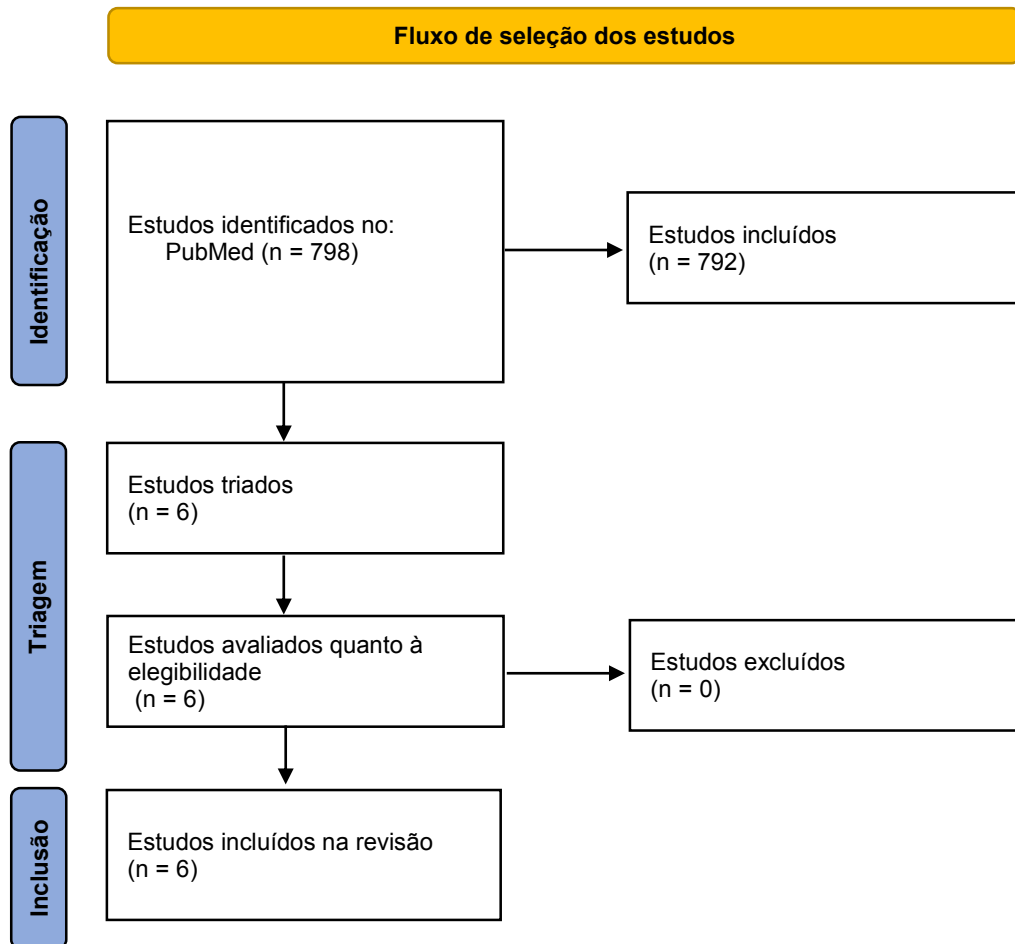
A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, abrangendo o período de janeiro de 2015 a janeiro de 2025. Foram aplicados os filtros: artigos gratuitos, ensaios clínicos randomizados (RCTs) e clinical trials. Os descritores foram selecionados a partir dos termos MeSH e operadores booleanos “AND” e “OR”, conforme a seguinte estratégia: “psoriasis OR GPP OR von Zumbusch psoriasis OR generalized pustular psoriasis AND spesolimab”. Do total de artigos encontrados (n = 798), realizou-se a triagem inicial por título e resumo, seguida pela análise do texto completo.

## **2.3 Seleção e extração de dados**

A seleção e extração de dados foram realizadas de forma independente por dois revisores, sendo eventuais divergências resolvidas por consenso. As informações extraídas de cada estudo incluíram o autor e o ano de publicação, o país e a população estudada, o desenho metodológico, o número total de participantes, o esquema de administração do spesolimabe (com detalhamento da dose, via e frequência), os desfechos clínicos e laboratoriais avaliados, os eventos adversos relatados e os principais resultados observados.

## **2.4 Síntese dos dados**

Os estudos incluídos foram analisados e sintetizados de forma qualitativa, permitindo a comparação entre os principais aspectos investigados. Foram avaliadas a resposta clínica do spesolimabe durante as crises agudas de psoríase pustulosa generalizada, sua eficácia na manutenção terapêutica e na prevenção de recorrências, além do perfil de segurança associado ao tratamento. O processo de seleção e inclusão dos estudos está representado no fluxograma da Figura 1, elaborado conforme as recomendações da diretriz PRISMA.



**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos artigos

### 3. Resultados

A busca sistemática na base de dados PubMed identificou 798 artigos. Após a triagem por títulos, resumos e critérios de inclusão/exclusão, 6 estudos foram selecionados para a síntese qualitativa, todos envolvendo pacientes com psoríase pustulosa generalizada (GPP) tratados com espesolimabe. O processo de seleção está representado no fluxograma PRISMA (Figura 1).

### 3.1. Característica dos estudos

Os seis estudos selecionados compreenderam ensaios clínicos randomizados e estudos de extensão, todos voltados para a avaliação da eficácia e segurança do espesolimabe em pacientes adultos com diagnóstico de psoríase pustulosa generalizada (GPP). O ensaio clínico fase 2 de Bachelez et al. (2021) foi o primeiro a demonstrar que o bloqueio do receptor de interleucina-36 (IL-36R) com espesolimabe proporciona melhora clínica rápida e significativa durante surtos agudos de GPP. Em continuidade, Elewski et al. (2023) evidenciaram que a resposta obtida após a infusão inicial se mantém por até 12 semanas, com reduções expressivas nos escores GPPGA e DLQI. Estudos complementares como Burden et al. (2023) e Morita et al. (2023) reforçaram a eficácia e segurança do fármaco em diferentes subgrupos populacionais, incluindo pacientes asiáticos e análises específicas de idade, sexo e gravidade inicial. Em um contexto translacional, Baum et al. (2022) elucidaram o mecanismo molecular do espesolimabe, confirmando sua ação inibitória seletiva sobre a via IL-36, principal mediadora da inflamação neutrofílica na GPP. Mais recentemente, Gordon et al. (2025) apresentaram dados do estudo Effisayil 2, que avaliou o uso de espesolimabe subcutâneo como terapia de manutenção, demonstrando controle sustentado da doença e redução significativa na frequência de recorrências. Essas evidências em conjunto indicam que o espesolimabe é uma intervenção direcionada ao mecanismo imunológico central da GPP, com benefícios tanto no manejo de crises agudas quanto na prevenção de novos surtos. As informações referentes a autor/ano, número de participantes, características do imunomodulador e principais achados estão apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Resumo dos estudos envolvendo o uso do Espesolimabe em pacientes com GPP

<b>Autor/Ano</b>	<b>Participantes</b>	<b>Características do Imunomodulador</b>	<b>Principais achados</b>
<b>Bachelez et al., 2021</b>	53 pacientes (35 receberam Espesolimabe e 18 placebo)	Espesolimabe 900 mg IV, dose única	Melhora significativa do escore GPPGA em 1 semana; resposta clínica rápida e duradoura; boa tolerabilidade.
<b>Baum et al., 2022</b>	Amostras biológicas humanas e modelos celulares (sem pacientes)	Anticorpo monoclonal antagonista do IL-36R	Confirmou a via IL-36 como principal mediadora da inflamação neutrofilica na GPP; ação seletiva e específica do Espesolimabe.
<b>Elewski et al., 2023</b>	53 pacientes do Effisayil 1 em extensão de 12 semanas	Espesolimabe 900 mg IV; seguimento até 12 semanas	Melhora sustentada dos escores de pustulação e qualidade de vida; baixa incidência de eventos adversos.
<b>Burden et al., 2023</b>	53 pacientes (35 receberam Espesolimabe e 18 placebo)	Espesolimabe 900 mg IV	Eficácia e segurança consistentes entre subgrupos (idade, sexo e região geográfica)
<b>Morita et al., 2023</b>	29 pacientes (16 receberam Espesolimabe e 13 placebo)	Espesolimabe 900 mg IV, dose única	Resposta clínica semelhante à população global; perfil de segurança favorável.
<b>Gordon et al., 2025</b>	132 pacientes com GPP em remissão	Espesolimabe 600 mg SC + 300 mg SC a cada 4 semanas	Redução significativa das recorrências; controle sustentado da doença; segurança compatível com uso prolongado.

#### 4. Discussão

A psoríase pustulosa generalizada (PPG) é uma condição dermatológica rara, potencialmente grave e debilitante, caracterizada por surtos recorrentes de pústulas estéreis, eritema difuso e sintomas sistêmicos como febre, mal-estar e leucocitose. Até recentemente, o manejo dessa doença era limitado a terapias inespecíficas e de eficácia variável, como corticosteroides sistêmicos, metotrexato e ciclosporina, que frequentemente apresentavam resposta lenta e efeitos adversos significativos. A introdução do espesolimabe, um anticorpo monoclonal humanizado antagonista do receptor da interleucina-36 (IL-36R), representou um marco no tratamento da PPG ao direcionar-se especificamente ao mecanismo imunológico central da doença.

A via IL-36 é parte integrante da família de citocinas IL-1 e exerce papel essencial na resposta inflamatória cutânea. Em condições normais, a IL-36

contribui para a defesa da pele contra agentes externos e participa na regulação do ciclo inflamatório. Contudo, em indivíduos com mutações ou disfunção da via IL-36RN, ocorre ativação exagerada dessa cascata, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-17, que atraem e ativam neutrófilos na epiderme. Essa hiperativação resulta na formação de pústulas características da PPG e no quadro inflamatório sistêmico que acompanha a doença.

O espesolimabe atua bloqueando a ligação da IL-36 ao seu receptor (IL-36R), interrompendo a sinalização que desencadeia a inflamação. Assim, impede a ativação de neutrófilos e a amplificação da resposta inflamatória, promovendo melhora clínica rápida e expressiva. Essa ação foi detalhadamente explorada por Baum et al. (2022), que confirmaram, em nível molecular, que o antagonismo de IL-36R é capaz de reverter o ciclo autossustentável de inflamação epidérmica e sistêmica observado na PPG.

O estudo pioneiro de Bachelez et al. (2021), ensaio clínico de fase 2, foi o primeiro a demonstrar o potencial clínico desse mecanismo, evidenciando melhora significativa nos escores GPPGA (Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment) já na primeira semana de tratamento. O GPPGA é uma escala validada que avalia a gravidade da PPG com base em parâmetros como eritema, pústulas e descamação, variando de 0 (sem lesões) a 4 (doença grave). A rápida redução desses escores indica não apenas o controle da inflamação cutânea, mas também o impacto direto do bloqueio da IL-36 na fisiopatologia da doença.

Os estudos subsequentes reforçaram esses achados. Elewski et al. (2023) demonstraram que uma única infusão intravenosa de espesolimabe proporcionou melhora clínica sustentada por até 12 semanas, com perfil de segurança favorável e eventos adversos leves a moderados, como cefaleia e fadiga. Já Burden et al. (2023), em uma subanálise do Effisayil 1, confirmaram que a eficácia do tratamento se mantém consistente em diferentes subgrupos de pacientes, independentemente de idade, sexo, gravidade inicial ou histórico de imunossupressão, reforçando a robustez dos resultados.

Em populações asiáticas, Morita et al. (2023) observaram resultados semelhantes, com altas taxas de resposta GPPGA 0/1 e rápida resolução das pústulas, corroborando a reprodutibilidade da eficácia do espesolimabe em diferentes etnias. Por sua vez, Gordon et al. (2025), ao avaliarem o uso subcutâneo em regime de manutenção no estudo Effisayil 2, demonstraram que o tratamento contínuo é capaz de prevenir recorrências e manter o controle da doença a longo prazo, com estabilidade dos escores clínicos e melhora progressiva da qualidade de vida.

A melhora na qualidade de vida é um aspecto particularmente relevante. Pacientes com PPG sofrem não apenas com o desconforto físico das lesões e sintomas sistêmicos, mas também com o impacto psicológico e social da doença, que pode incluir ansiedade, depressão e estigma. A rápida resolução dos sintomas com o espesolimabe traduz-se em ganho expressivo de bem-estar, funcionalidade e reintegração social, conforme relatado por vários dos estudos incluídos.

Além disso, a segurança do espesolimabe tem se mostrado consistente. A maioria dos eventos adversos relatados foi leve e não levou à descontinuação do tratamento, o que é um avanço relevante considerando-se o perfil de toxicidade das terapias sistêmicas tradicionais.

Apesar dos resultados promissores, algumas limitações merecem destaque. O número de participantes nos estudos ainda é reduzido, reflexo da raridade da doença, e o tempo de acompanhamento é relativamente curto, o que limita a avaliação de eventos tardios e da eficácia sustentada em longo prazo. Ademais, ainda não há consenso sobre o regime ideal de manutenção nem sobre o manejo em casos refratários ou recorrentes.

Em síntese, os achados desta revisão apontam o espesolimabe como uma inovação terapêutica de grande relevância no tratamento da psoríase pustulosa generalizada, ao oferecer uma abordagem direcionada ao mecanismo imunológico central da doença, com resposta rápida, sustentada e perfil de segurança favorável. O bloqueio da via IL-36 representa não apenas um avanço científico, mas também um passo importante rumo à melhoria da qualidade de vida e do prognóstico desses pacientes. Estudos futuros, com amostras maiores

e seguimento prolongado, são necessários para consolidar essas evidências e definir o papel do espesolimabe como tratamento de primeira linha para a PPG.

## 5. Conclusão

Com base nos estudos analisados, o espesolimabe mostrou eficácia rápida, sustentada e segura no tratamento da psoríase pustulosa generalizada. A inibição do receptor de IL-36 demonstrou controle significativo das crises e melhora da qualidade de vida dos pacientes. Os resultados reforçam que o uso do espesolimabe é eficaz tanto na fase aguda quanto na prevenção de recorrências, configurando-se como uma nova e promissora opção terapêutica.

## 6 Referências

BACHELEZ, H. et al. Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 26, p. 2431–2440, 2021.

BAUM, P. et al. Pustular psoriasis: molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 149, n. 4, p. 1402–1412, 2022.

BURDEN, A. D. et al. Efficacy of spesolimab for the treatment of generalized pustular psoriasis flares across pre-specified patient subgroups in the Effisayil 1 study. *Experimental Dermatology*, v. 32, n. 8, p. 1279–1283, 2023.

CHANG, Y. H. et al. Spesolimab rapidly improves quality of life in patients with generalized pustular psoriasis: data from the Effisayil 2 trial. *Skin: The Journal of Cutaneous Medicine*, v. 8, n. 1, p. 55–64, 2024.

ELEWSKI, B. E. et al. Rapid and sustained improvements in Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment scores with spesolimab for treatment of generalized pustular psoriasis flares in the randomized, placebo-controlled Effisayil 1 study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 89, n. 1, p. 36–44, 2023.

GORDON, K. B. et al. Effect of spesolimab on sustained disease control in patients with generalized pustular psoriasis: post hoc analysis of the EFFISAYIL 2 study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2025.

HÄGGLUND, H. et al. Health-related quality of life in patients with generalized pustular psoriasis: a Swedish register study. *Annals of Medicine*, v. 56, n. 2, p. 245–257, 2024.

HAWKES, J. E. et al. The role of the interleukin-36 axis in generalized pustular psoriasis: a review of the mechanism of action of spesolimab. *Journal of Dermatology*, 2023.

HAYAMA, K. et al. Validation of the Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA) score: development of a specific measure of GPP disease activity. *British Journal of Dermatology*, v. 189, n. 1, p. 138–147, 2023.

KRUEGER, G. et al. Pustular psoriasis: a narrative review of recent developments in pathophysiology and therapeutic options. *Dermatology and Therapy*, v. 11, n. 5, p. 1327–1343, 2021.

LEE, M. S. et al. Qualitative investigation of disease course, characteristics and lived experience of generalized pustular psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*, v. 49, n. 11, p. 1362–1372, 2024.

MORITA, A. et al. Efficacy and safety of spesolimab in Asian patients with a generalized pustular psoriasis flare: results from the randomized, double-blind, placebo-controlled Effisayil™ 1 study. *The Journal of Dermatology*, v. 50, n. 2, p. 183–194, 2023.

PASCUAL, J. C. et al. Pustular psoriasis: molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, v. 151, n. 3, p. 213–220, 2024.

REAL-WORLD SAFETY DATA. Real-world safety of spesolimab in generalized pustular psoriasis: evidence from an expanded access program in Argentina. *Skin: The Journal of Cutaneous Medicine*, 2024.

RIVERA-DÍAZ, R. et al. Generalized pustular psoriasis: a review on clinical characteristics, diagnosis, and treatment. *Dermatology and Therapy (Heidelb)*, v. 13, n. 3, p. 673–688, 2023.

SATO, T. et al. Generalized pustular psoriasis: a multicentric study on patient characteristics and clinical burden. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 20, n. 4, p. 1–11, 2025.

SPE SOLIMAB FOR THE TREATMENT OF GENERALIZED PUSTULAR PSORIASIS. *Drugs*, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com>. Acesso em: 28 out. 2025.

PUSTULAR PSORIASIS: Molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis. *Experimental Dermatology / Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2022.