

Características químicas, farmacológicas e clínicas do tapinarof: um novo medicamento aprovado para o tratamento da psoríase

Chemical, pharmacological and clinical characteristics of tapinarof: a new drug approved for the treatment of psoriasis

Running title: *Tapinarof in psoriasis treatment*

Ana Luisa Horsth^{1,2}| Ronaldo José Faria^{1,2}| Michael Ruberson Ribeiro da Silva^{1,2}| Jéssica Barreto Ribeiro dos Santos¹

¹ Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde; Grupo de Avaliação, Tecnologia e Economia em Saúde, Alegre, Espírito Santo, Brasil.

² Universidade Federal do Espírito Santo; Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde; Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Alegre, Espírito Santo, Brasil.

***Autor para correspondência:** Rua Felício Alcure, nº75, Apt. 301, Bairro Alto Universitário, Alegre, Espírito Santo, Brasil. CEP: 29.500-000. Telefone: + 55 28 99929-0122. E-mail: alhorsth@gmail.com.

Declaração de conflitos de interesses: Declaramos não haver conflitos de interesse.

doi:

Submetido: 20/11/2025

Aceito: 06/01/2026

RESUMO

A Food and Drug Administration (FDA) aprovou recentemente o tapinarof, um agente tópico que modula a expressão da interleucina-17 e de proteínas responsáveis pela função de barreira da pele. Seu diferencial em relação a outros tratamentos tópicos para o tratamento da psoríase é a ausência de esteroides em sua formulação. O objetivo do estudo foi realizar uma revisão da literatura para avaliar a química, a farmacodinâmica, a farmacocinética, a eficácia, a segurança e o perfil de tolerabilidade do tapinarof para o tratamento da psoríase. As bases de dados utilizadas foram o Medline via PubMed, Embase e Clinical Trials. Além disso, a bula do medicamento aprovada pela United States Food and Drug Administration foi consultada. Foram identificados 70 registros nas bases de dados utilizadas, restando 45 registros para triagem após a remoção das duplicadas. Após a leitura dos títulos e resumos, 15 registros foram selecionados para leitura de texto completo, dos quais 10 foram incluídos no presente estudo. Com isso, foi possível observar que o tapinarof teve melhor eficácia quando comparado ao placebo e ao calcipotriol. O medicamento é seguro e bem tolerado. No geral, não foram observados eventos adversos graves. Estudos que avaliem a eficácia e a segurança do tapinarof a longo prazo são necessários. Além disso, é importante comparar o tapinarof com os outros tratamentos já estabelecidos para a psoríase.

Palavras-Chave: Farmacologia. Psoríase. Revisão. Segurança. Tapinarof.

ABSTRACT

Tapinarof, a topical agent that modulates the expression of interleukin-17 and skin barrier proteins, was recently approved by the Food and Drug Administration (FDA). Its main distinction from other topical treatments for psoriasis is the absence of steroids in its formulation. The objective of this study was to conduct a literature review to assess the chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, efficacy, safety, and tolerability profile of tapinarof for the treatment of psoriasis. The databases used were Medline via PubMed, Embase, and Clinical Trials. In addition, the drug label approved by the United States Food and Drug Administration was consulted. A total of 70 records were identified in the databases; after removing duplicates, 45 records remained for screening. Following the review of titles and abstracts, 15 records were selected for full-text reading, of which 10 were included in this study. The results showed that tapinarof demonstrated superior efficacy compared to placebo and calcipotriol. The drug is safe and well tolerated. Overall, no serious adverse events were reported. Further studies are needed to evaluate the long-term efficacy and safety of tapinarof. Moreover, it is important to compare tapinarof with other established treatments for psoriasis.

Keywords: Efficacy. Pharmacology. Psoriasis. Review. Safety. Tapinarof.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica, caracterizada por manifestações na pele e unhas, podendo atingir as articulações¹. Além disso, é uma doença com curso recidivante e pode ocorrer em qualquer faixa etária². Os fatores desencadeadores da psoríase podem ser o clima frio, estresse, fármacos, infecções e outros^{3,4}.

A doença caracteriza-se pela presença de placas eritemato-escamosas, tais escamas são branco-prateadas, aderidas, secas e deixam aspecto sanguinolento ao serem removidas^{4,5}. Se trata de uma doença com suscetibilidade genética, onde o padrão de herança é poligênico e com maior probabilidade de ser herdada

de familiares de primeiro grau². A psoríase é comumente associada a outras comorbidades como o alcoolismo, a obesidade, a depressão, o diabetes mellitus e outros^{6,7}. Além disso, quando se compara o prejuízo físico e mental dos pacientes com psoríase, observa-se que esses pacientes são muito afetados².

A prevalência mundial da psoríase pode variar de 0,51% a 11,43% em adultos⁸ e no Brasil, foi estimada uma prevalência de 1,31%, sendo maior nas regiões Sul e Sudeste quando comparado às outras regiões⁹.

O diagnóstico da psoríase é realizado por meio da investigação clínica das lesões apresentadas pelos pacientes, sendo necessária a realização de biópsia para confirmar o diagnóstico. A doença pode ser classificada de acordo com a sua gravidade, podendo ser: grave,

moderada a grave, moderada, leve a moderada, leve, quase em remissão e remissão completa¹⁰. A classificação de gravidade da doença é importante para nortear o tratamento².

O tratamento tem como objetivo a remissão prolongada da doença, podendo ser realizado por meio de corticosteroides tópicos, calcipotriol, psoraleno mais fototerapia com ultravioleta A (PUVA) e fototerapia com ultravioleta B (UVB), acitretina, metotrexato (MTX), ciclosporina, adalimumabe, etanercepte, risanquizumabe, secuquinumabe e ustekinumabe².

Além das opções já disponíveis, mais recentemente, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o tapinarof, um agente tópico que modula a expressão da interleucina-17 e de proteínas relacionadas à função de barreira da pele¹¹. Seu principal diferencial em relação aos demais tratamentos tópicos para psoriase é a ausência de esteroides na formulação. Embora os corticosteroides tópicos sejam eficazes, especialmente em casos localizados e de curta duração, seu uso contínuo pode ser limitado por efeitos adversos relacionados à duração do tratamento e ao local de aplicação. A

formulação livre de esteroides do tapinarof contribui para um perfil de segurança maior, permitindo o uso prolongado e regular^{11,12}.

Apesar de já aprovado nos Estados Unidos, o tapinarof ainda não foi autorizado para uso no Brasil. Diante disso, este estudo realiza uma revisão da literatura como forma de monitoramento tecnológico, visando descrever as características químicas do tapinarof, compreender seus mecanismos farmacodinâmicos e farmacocinéticos, e avaliar sua eficácia, segurança e tolerabilidade. Essa análise é relevante diante do potencial de incorporação futura dessa tecnologia no cenário terapêutico brasileiro.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de estudo

Foi realizada uma revisão da literatura buscando informações sobre os parâmetros químicos, farmacodinâmicos, farmacocinéticos, eficácia, segurança e o perfil de tolerabilidade do tapinarof para o tratamento da psoriase.

Fonte de dados e estratégia de busca

As bases de dados utilizadas foram o Medline via PubMed, Embase e

Clinical Trials. Além disso, foi consultada a bula do medicamento aprovado pela United States Food and Drug Administration. A estratégia de busca teve como ferramenta norteadora a utilização dos termos indexadores (por exemplo, o MESH term no Pubmed e EMTREE term no Embase) com seus respectivos sinônimos, bem como no acrônimo PICOT, onde “P” se refere a população a ser estudada, “I” a intervenção, “C” aos comparadores, “O” aos desfechos de interesse e “T” ao tipo de estudo. A população: pacientes diagnosticados com psoríase; a intervenção: tapinarof; o comparador: não foi definido; os desfechos: PGA e PASI; os tipos de estudos: os ensaios clínicos randomizados controlados. Essa é uma etapa fundamental e foi testada previamente para ajustar sua sensibilidade e especificidade (**Tabela suplementar**).

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes com psoríase tratados com tapinarof e ensaios clínicos de fase 1/2/3, sem restrições quanto ao idioma utilizado. Foram excluídos resumos de congressos.

Seleção dos estudos e extração dos dados

Portanto, foram excluídos 35 estudos, sendo os principais motivos de exclusão:

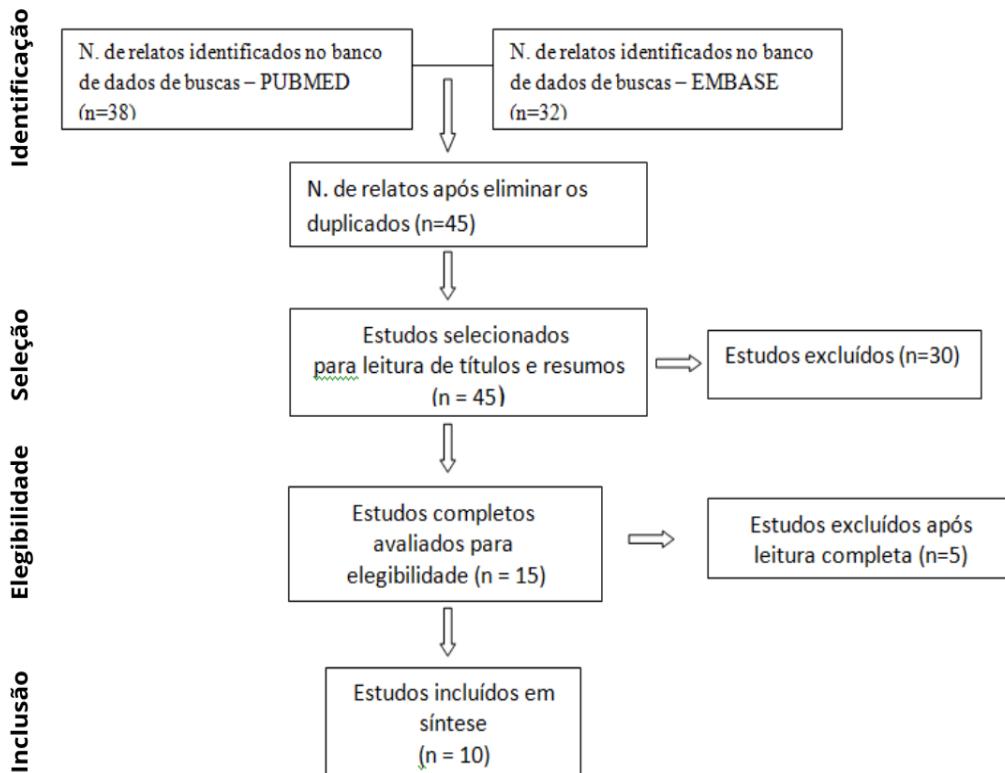
A seleção dos estudos foi realizada em duplicata, ou seja, cada artigo analisado passou por avaliação de dois revisores independentes. A primeira fase da seleção constituiu da leitura de títulos e resumos e a segunda etapa foi relativa à leitura do texto completo dos artigos incluídos na primeira fase. Nos casos de discordância entre os analistas, as divergências eram resolvidas por consenso. A extração dos dados foi realizada por dupla checagem, em que dois pesquisadores realizaram a coleta dos dados de interesse de forma independente. Uma tabela com os dados coletados nos estudos foi elaborada e validada previamente pelo grupo de pesquisa, com o objetivo de garantir que todos os dados de interesse fossem adequadamente extraídos.

RESULTADOS

Foram identificados 70 registros nas bases de dados utilizadas, restando 45 registros para triagem após a remoção das duplicadas. Após a leitura dos títulos e resumos, 15 registros foram selecionados para leitura de texto completo, dos quais 10 foram incluídos no presente estudo (**Figura 1**).

- 1) 25 estudos não eram ensaio clínico; 2)
- 1 era a bula do medicamento; 3) 1 era um

resumo de congresso; 4) 1 era um relato de caso; 5) 3 não avaliaram o tapinarof; 6) 4 eram comentários sobre a aprovação do tapinarof no FDA.



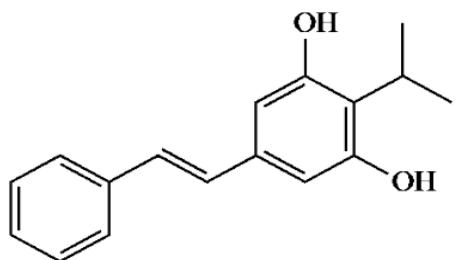
Fonte: Produção da autora.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos.

Características químicas

O tapinarof é um agonista do receptor de hidrocarboneto arílico. Se apresenta na forma de pó, cuja coloração varia de branco a marrom pálido. Sua nomenclatura é 3, 5-dihydroxy-4-

isopropyl-trans-stilbene, mas também é conhecido como (E)-2-isopropyl-5-styrylbenzene-1,3-diol. Além disso, possui fórmula empírica C₁₇H₁₈O₂ e possui peso molecular de 254,32 12. Sua fórmula estrutural é apresentada na **Figura 2**.



Fonte: FDA, 2022.

Figura 2 - Fórmula química do tapinarof.

Farmacodinâmica e farmacocinética

A farmacodinâmica do tapinarof é desconhecida¹². Em relação à farmacocinética, observou-se que após a administração cutânea do tapinarof não houve observação de acúmulo na pele¹². O medicamento obteve concentração plasmática abaixo dos limites quantificáveis em 68% das amostras farmacocinéticas do ensaio. Em análise *in vitro* durante o processo de distribuição o tapinarof ligou-se a aproximadamente 99% das proteínas plasmáticas humanas. Em relação a sua eliminação/metabolismo, o tapinarof sofreu metabolização no fígado por diversas vias, sendo elas: oxidação, glucuronidação e sulfatação¹².

Outros em estudos *in vitro* mostraram que o tapinarof demonstrou não interagir com as enzimas do citocromo P450 (CYP), não inibindo CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CRP2D6 ou

CYP3A4/5, além disso, não foi um induzor de CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 (FDA, 2022). Em sistemas de transporte, o tapinarof não foi um inibidor de BCRP, MATE1, MATE-2K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ou P-gp. Adicionalmente, ele não demonstrou ser um substrato para BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ou P-gp¹².

Na **Tabela 1** estão descritas as informações sobre as características dos estudos de fase 1, fase 2 e fase 3, respectivamente, que foram incorporados no presente estudo. A tabela apresenta informações como os autores responsáveis, o tipo do estudo conduzido, a natureza das intervenções e seus comparadores, os desfechos investigados e, por fim, o financiamento que sustentou essas pesquisas.

Tabela 1 - Características dos estudos de fase 1, 2 e 3 incluídos na revisão de literatura.

Autor	Alex et al. (2018)	Jett et.al (2022)	Zhao L. et al. (2014)	
Tipo de estudo	Fase 1	Fase 1	Fase 1	
Intervenção	Tapinarof creme 1%	Tapinarof creme 1% Veículo, lauril sulfato de sódio 0,2% (SLS, controle positivo) e solução salina 0,9%	Tapinarof (0,5–2,0%)	
Comparador	Não		Não	
Desfechos	Investigar a biodistribuição espacial e residência de tapinarof na epiderme e derme, usando microscopia de imagem de fluorescência vitalícia (FLIM).	Avaliar a pontuação média cumulativa de irritação (média das pontuações observadas do dia 2 ao dia 22).	A segurança e a tolerabilidade foram avaliadas através do monitoramento de eventos adversos e parâmetros laboratoriais.	
Financiamento	GlaxoSmithKline	Dermavant Sciences, Inc	National Science	
Autor	Jett et al. (2021)	Stein et al. (2021)	Robbins et al. (2019)	Bissonnette et al. (2012)
Tipo de estudo	Fase 2	Fase 2	Fase 2	Fase 2
Intervenção	Tapinarof creme 1%	Tapinarof creme 0,5% ou 1%	Tapinarof creme 0,5% ou 1%	Tapinarof creme a 1,0%
Comparador	Não	Veículo	Creme veículo não contendo princípio ativo	Placebo
Desfechos	Análise da alteração média desde o início do intervalo QT corrigido para FC usando a fórmula de Fridericia ($\Delta QTcF$); e avaliações cardiodinâmicas adicionais obtidas a partir de leituras contínuas de Holter.	PGA de 0 ou 1 na semana 12 e uma melhoria de 2 graus em relação ao valor basal. Análises adicionais incluíram avaliação de melhoria $\geq 75\%$ da área de psoríase e índice de gravidade e alteração percentual média na área de psoríase e índice de gravidade e envolvimento da área de superfície corporal.	Incluiu PGA de 0 ou 1 na semana 12 e uma melhoria de 2 graus em relação ao valor basal.	Alteração da linha de base (Dia 0) na PGA na semana 12.

Financiamento	Dermavant Sciences, Inc.	Dermavant Sciences, Inc.	GSK	Welichem Biotech Inc.
Autor	Alex et al. (2018)	Jett et.al (2022)		Zhao L. et al. (2014)
Tipo de estudo	Extensão de Fase 3 - Aberto	Fase 3		Fase 3
Intervenção	Tapinarof creme 1%	Tapinarof creme 1%		Tapinarof creme 1%
Comparador	Não	Creme veículo Resposta PGA, definida como uma pontuação PGA de 0 (limpo) ou 1 (quase claro) e uma diminuição da linha de base de pelo menos 2 pontos na escala PGA de 5 pontos na semana 12; Percentual de pacientes que tiveram redução de pelo menos 75% na pontuação do Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (PASI 75); a porcentagem de pacientes com pontuação PGA de 0 ou 1 na semana 12; a alteração média na percentagem da área de superfície corporal total afetada desde o início até à semana 12; e a percentagem de doentes que tiveram uma redução de pelo menos 90% na pontuação PASI (PASI 90) desde o início até à semana 12.		Pomada de calcipotriol 0,005% e placebo
Desfechos	O tratamento foi baseado na pontuação da Avaliação Global do Médico (PGA). As avaliações de segurança e tolerabilidade incluíram incidência e frequência de EAs, tolerabilidade local avaliada pelo paciente e pelo investigador, sinais vitais, exames físicos e testes laboratoriais.			Porcentagem de pacientes com uma redução de 75% ou mais em relação ao valor basal; Reduções na pontuação PASI de linha de base de 50% ou mais (PASI 50) e 90% ou mais.
Financiamento	Dermavant Sciences, Inc	Dermavant Sciences.		Beijing Wenfeng Tianji Pharma Ltd.

Fonte: Produção da autora.

* Previsto acompanhamento de 12 semanas.

Ensaios clínicos de fase 1

O estudo de Alex et al. (2018)¹³ avaliou a biodistribuição espacial e a permanência do tapinarof dentro da epiderme e derme em homens saudáveis. Cada participante recebeu 3mg/cm² do creme de tapinarof 1% aplicado nos antebraços por 7 dias. A microscopia de imagem de fluorescência vitalícia (FLIM) permitiu observar que uma maior concentração do creme permaneceu na camada do estrato córneo e se acumulou nas cristas da pele. Não houve observação de fluorescência média da droga abaixo de 60 µm. Após a biópsia perfurada das regiões tratadas, a concentração do fármaco foi de 172,5 ± 46,132 ng por grama do fármaco após 24 horas da última aplicação e 20,9 ± 20,937 ng por grama após 48 horas. O limite inferior de quantificação (LLQ) foi de aproximadamente 25 ng por grama de tecido¹³.

O estudo de fase 1 realizado por Jett et al. (2022)¹⁴ avaliou a segurança dérmica do tapinarof a 1% e contou com a participação de 376 indivíduos. Realizando o teste de irritação cumulativa, o tapinarof foi classificado com um potencial leve para irritação cumulativa. Não houve relato de fotossensibilização, sensibilização ou fototoxicidade e a droga foi bem tolerada¹⁴. Já o estudo realizado por

Zhao L. et al. (2014)¹⁵ avaliou a segurança, a tolerabilidade e a farmacocinética do tapinarof em um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, de dose múltipla em 56 voluntários que receberam tapinarof (0,5 - 2,0%) ou creme placebo uma ou duas vezes ao dia. As doses foram aumentadas de 5 a 30 mg por dia em seis coortes. Os resultados indicaram que as doses de até 30 mg foram bem toleradas, sem gerar alterações laboratoriais e eletrocardiográficas significativas. Os eventos adversos foram leves e foram observados em voluntários que receberam tapinarof 5mg uma vez ao dia (q.d) e com duas aplicações. Em menos de 5% das amostras de plasma houve concentração de tapinarof¹⁵.

Ensaios clínicos de fase 2

O estudo de Jett et al. (2022)¹⁴ avaliou a segurança, a tolerabilidade e a farmacocinética do tapinarof 1% em 21 pacientes com psoríase em placas extensivas. Os resultados indicaram que o creme é seguro e bem tolerado, com eventos adversos mais comuns de folliculite e cefaleia. A eficácia foi avaliada em 90,5% dos pacientes, com a maioria apresentando melhora no escore Avaliação Global pelo Médico (PGA) e no escore Índice de Gravidade da Área de Psoríase (PASI). Dos 90,5% dos

pacientes incluídos, 14 (73,7%) pacientes tiveram uma melhora \geq 1 grau no escore PGA e 6 (31,6%) pacientes tiveram uma melhora \geq 2 graus. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes em outros parâmetros de eletrocardiograma (ECG), exceto por um pequeno efeito negativo em $\Delta QTcF$ (refere-se a variação no intervalo QT corrigido pela fórmula de Fridericia, indicando a mudança na atividade elétrica do coração em relação ao valor inicial). As concentrações plasmáticas do tapinarof foram baixas e a adesão ao tratamento foi de 95%¹⁶.

O ensaio clínico realizado por Stein et al. (2021)¹⁷ avaliou a eficácia secundária e os resultados relatados pelo paciente. O estudo envolveu 290 pacientes com psoríase, os quais foram randomizados para diferentes grupos de tratamento com o creme tapinarof ou veículo (controle). Os resultados mostraram que todas as doses de tapinarof foram superiores ao veículo em relação à melhora no escore PGA e PASI. As taxas de resposta foram mantidas por quatro semanas após o final do tratamento. Houve uma redução significativa nos sintomas de psoríase em comparação com o grupo de veículo, incluindo prurido, descamação, ressecamento e aparência. Os eventos adversos foram leves a moderados, e a tolerabilidade do

tratamento foi boa em ambos os grupos, sem evidência de atrofia da pele¹⁷.

Já o estudo realizado por Robbins et al. (2019)¹⁸ realizou a determinação da dose de tapinarof para o tratamento da psoríase em placas. No estudo, os pacientes foram avaliados quanto à gravidade da condição e os grupos foram tratados com tapinarof ou veículo. Os resultados mostraram que o sucesso do tratamento foi maior nos grupos tratados com tapinarof em comparação com o grupo do veículo, e este sucesso foi mantido por 4 semanas após o tratamento. No entanto, eventos adversos do tratamento foram mais frequentes em pacientes tratados com tapinarof, embora tenham variado de leves a moderados. Os eventos adversos graves foram relatados em todos os grupos de tapinarof, exceto no grupo de 0,5% uma vez ao dia. Os eventos adversos mais comuns foram foliculite, irritação no local de aplicação, dermatite alérgica, diminuição da contagem de monócitos e dor de cabeça. Já os eventos adversos graves foram pancreatite alcoólica, desidratação, melanoma maligno, síndrome hemolítico urêmica, doença arterial coronariana, úvula aumentada, insuficiência cardíaca aguda e fibrilação atrial. Entretanto, nenhum desses eventos adversos graves esteve relacionado ao tratamento¹⁸.

Bissonnette et al. (2012)¹⁹ avaliaram a eficácia e a segurança do tapinarof em pacientes com psoríase leve a moderada. O estudo foi realizado em 61 pacientes com psoríase em placas, os pacientes receberam o creme contendo tapinarof ou placebo, aplicado duas vezes ao dia por 12 semanas. Os resultados mostraram uma melhora significativa no escore PGA na semana 12 para pacientes que receberam tapinarof em comparação com placebo. A proporção de pacientes que atingiram uma PGA limpa ou quase limpa e a melhora média na área de superfície corporal (BSA) também foram significativamente maiores no grupo que recebeu o tapinarof. Houve mais reações adversas no grupo que recebeu o tapinarof, mas todas foram de intensidade leve ou moderada. Desse modo, observou-se melhora significativa com o uso tópico do tapinarof em pacientes com psoríase em placas¹⁹.

Ensaios clínicos de fase 3

O ensaio clínico realizado por Strober et al. (2022)²⁰ avaliou a segurança e a eficácia do creme tapinarof para o tratamento da psoríase em placas em um ano de acompanhamento. Participaram do estudo 763 pacientes. A porcentagem média do BSA foi de 4,7% e a média do PASI foi de 4,8. Os eventos

adversos (EAs) emergentes mais frequentes foram foliculite, dermatite de contato e infecção do trato respiratório superior. A incidência e a gravidade da foliculite e da dermatite de contato não aumentaram com o tratamento de longo prazo, e as taxas de descontinuação devido a esses EAs foram baixas. Mais de 90% dos pacientes não apresentaram irritação em todas as visitas do estudo. A eliminação da doença (PGA = 0) foi alcançada por 40,9% dos pacientes pelo menos uma vez durante o estudo, e 34,3% dos pacientes com $\text{PGA} \geq 1$ atingiram uma resposta completa. No geral, 58,2% dos pacientes com $\text{PGA} \geq 2$ atingiram uma resposta de $\text{PGA} = 0$ ou 1 pelo menos uma vez durante o estudo. A durabilidade da resposta à terapia manteve-se estável ao longo do tempo. Os pacientes que entraram no estudo com uma pontuação PGA de 0 tiveram uma duração média de 188,3 dias fora da terapia. Para os pacientes que entraram no estudo com $\text{PGA} = 1$, a duração média foi de 134,1 dias. Além disso, o estudo mostrou que o efeito remissivo persistiu por 24 semanas após o tratamento com tapinarof para todos os pacientes²⁰. O PGA 0 indica que o paciente não apresenta lesões aparentes 21. Entretanto, a psoríase é uma doença crônica e sem cura, com períodos de remissão dos sintomas. Assim, o

tratamento contínuo com medicamentos pode ser necessário para manter a remissão da doença. A manutenção do tratamento da psoríase pode ser realizada com emolientes, pomada de alcatrão ou ácido salicílico².

Lebwohl et al. (2021) realizaram ensaios de fase 3 do creme tapinarof para psoríase em placas. O estudo foi realizado em dois ensaios clínicos que envolveram um total de 1.366 pacientes com psoríase. Desses, 510 pacientes foram randomizados no ensaio 1 e 515 no ensaio 2. Os pacientes foram designados para receber tapinarof creme a 1% ou creme veículo. As características dos pacientes no início do estudo foram semelhantes nos dois grupos em cada ensaio. A não adesão ao experimento foi observada em ambos os ensaios, porém, de modo geral, a adesão foi considerada satisfatória. Devido aos protocolos relacionados à pandemia de Covid-19 algumas visitas foram perdidas e houve modificações de visitas clínicas¹¹.

O grupo que recebeu tapinarof teve uma taxa de resposta PGA maior do que o grupo placebo ($P<0,001$). Também foram relatadas outras melhorias para os desfechos resposta PASI 75, porcentagem de pacientes com pontuação PGA de 0 ou 1, alteração média da área total da superfície corporal

afetada pela psoríase, resposta PASI 90, pontuação total do PP-NRS (Escala Numérica de Avaliação de Pico de Prurido) e pontuação total do Dermatology Life Quality Index. O medicamento foi bem tolerado pelos pacientes e os eventos adversos foram semelhantes entre os dois grupos.

Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação aos valores laboratoriais, sinais vitais, eletrocardiogramas ou exames físicos. Os eventos adversos foram mais comuns no grupo tapinarof, mas nenhum evento adverso grave foi considerado relacionado ao tapinarof ou ao creme veículo em nenhum dos ensaios. Foliculite e dermatite de contato foram os eventos adversos mais comuns relatados pelo grupo tapinarof. A irritação geral no local de aplicação avaliada pelo investigador foi mínima em ambos os grupos de estudo. Os sintomas de queimação, ardor e coceira relatados pelos pacientes também foram baixos em ambos os grupos, com pontuações médias variando de 1,1 a 2,0 nos dois grupos estudados.

Outro estudo de fase 3 realizado por Cai et al. (2020) envolveu 732 pacientes com psoríase em placas leve a moderada, que foram divididos aleatoriamente em três grupos: um grupo que recebeu creme tapinarof 1%, um grupo que recebeu

pomada calcipotriol 0,005% e um grupo placebo. As características demográficas e clínicas iniciais dos pacientes foram semelhantes nos três grupos. Os resultados mostraram que o grupo que recebeu tapinarof apresentou maior eficácia do que o grupo calcipotriol e o grupo placebo, com 50,4% dos pacientes alcançando PASI 75 na semana¹². Os pacientes tratados com tapinarof também apresentaram mais eventos adversos, principalmente doenças cutâneas e subcutâneas. No entanto, a maioria dos sintomas foi transitória e leve, e não foram observadas diferenças significativas entre os três grupos em relação a eventos adversos graves²².

DISCUSSÃO

A psoríase é uma doença crônica que gera impacto direto na vida do indivíduo, pois além de gerar lesões cutâneas pode estar presente na forma articular, sendo a artrite psoriásica. É uma doença incapacitante e as lesões dificultam a inserção social dos portadores de psoríase, portanto apresentam um risco maior de desenvolver ansiedade, depressão e outros²³⁻²⁵.

O tratamento da doença varia conforme a gravidade da mesma, podendo incluir o uso de medicamentos tópicos ou sistêmicos. O tratamento

tópico pode ser realizado através de componentes emolientes e ceratolíticos, inibidores da calcineurina e corticoides tópicos. Em relação aos eventos adversos, os corticosteroides tópicos podem causar atrofia cutânea, taquifilaxia e efeito rebote com a retirada do medicamento. Portanto, o medicamento deve ser utilizado por um período restrito^{26,27}. Os componentes emolientes e ceratolíticos podem estar presentes na formulação de cremes, pomadas e hidratantes. São exemplos: ácido salicílico, uréia, manteiga de karité, manteiga de cacau, óleo de oliva, entre outros. Eles podem ser utilizados como terapia de manutenção em associação outras terapias. Como eventos adversos podem causar: ardência, irritação, acne, vermelhidão, ressecamento, queimadura, foliculite e outros^{28,29}.

Além disso, os inibidores da calcineurina devem ser recomendados quando o uso de corticosteroides tópicos se torna ineficiente ou a localização da lesão possa levar a efeitos colaterais que estejam relacionados a corticoterapia, os principais inibidores da calcineurina utilizados de forma tópica são o pimecrolimo e tacrolimo. Os principais eventos adversos relatados foram sensação de prurido e ardor³⁰. Diante disso, o tapinarof mostra-se como mais

uma opção de tratamento tópico para psoríase, em que o paciente deve aplicar uma fina camada do medicamento nas regiões afetadas. O diferencial desse medicamento é a ausência de esteroides em sua formulação, o que é benéfico, visto que possuem restrições em relação à duração do tratamento e local de aplicação¹¹.

Os eventos adversos do tapinarof encontrados nos ensaios clínicos foram nasofaringite, foliculite, dermatite atópica, infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça, acne, impetigo, dor nas costas, prurido, náuseas, dermatite de contato e outros. Entretanto, estes não foram considerados graves¹¹.

Nos ensaios clínicos de fase 1, observou-se a presença de tapinarof creme no estrato córneo, havendo acúmulo do fármaco nas cristas da pele. Além disso, o estudo mostra a ausência de fluorescência média da droga abaixo de 60 µm, o que indica que o tapinarof não atinge profundamente a derme¹³. Avaliando o perfil de segurança do tapinarof, o mesmo foi classificado com um potencial leve para irritação cumulativa, o que mostra que o medicamento é bem tolerado quando aplicado na pele. Além disso, não foi relatado casos de fotossensibilização, sensibilização ou fototoxicidade, o que é um fato considerável, visto que essas

reações adversas podem ser um grande problema nos tratamentos dermatológicos¹⁴. As doses de até 30 mg do fármaco são bem toleradas, não resultando em alterações laboratoriais ou eletrocardiográficas, o que reforça a segurança do tapinarof¹⁵.

Nos ensaios clínicos de fase 2, o tratamento com tapinarof mostrou-se bem tolerado, os eventos adversos mais comuns foram foliculite e cefaleia, sendo eventos adversos leves o que é importante ainda mais quando se trata de terapias de longo prazo. Além disso, a melhora significativa nos escores de PGA e PASI, demonstrando a eficácia do tapinarof. No entanto, é importante monitorar de perto o pequeno efeito negativo em ΔQTcF, apesar de não ter sido clinicamente relevante¹⁶.

Os resultados sugerem que o tapinarof em relação a sua eficácia que pode proporcionar alívio contínuo aos pacientes mesmo após a interrupção do tratamento, o que ocorreu por quatro semanas após o final do tratamento. A redução significativa nos sintomas de psoríase, como prurido, descamação, ressecamento e aparência, é de grande importância para a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, foi verificada uma boa tolerabilidade do tratamento, o qual não teve evidência de atrofia da pele¹⁷.

Alguns estudos relataram a ocorrência de eventos adversos graves, como por exemplo: pancreatite alcoólica, desidratação, melanoma maligno, síndrome hemolítico urêmica, doença arterial coronariana e outros. Entretanto, estes não foram diretamente atribuídos ao tratamento. Isso ressalta a importância de avaliar os eventos adversos ao usar tapinarof, além de determinar a dose mais apropriada para minimizar riscos, visto que no grupo que recebeu tapinarof cuja concentração era 0,5% e uma vez ao dia não foram relatados eventos adversos graves¹⁸. Em relação a eficácia do tapinarof em pacientes com psoríase leve a moderada, observa-se uma melhora significativa na PGA e a maior proporção de pacientes que alcançaram uma PGA limpa ou quase limpa e melhora na BSA sugerem que o tapinarof pode ser particularmente benéfico para pacientes com essa gravidade de psoríase¹⁹.

Nos ensaios clínicos de fase 3, observou-se que a eliminação da doença (PGA=0) foi alcançada por quase metade dos pacientes e que a durabilidade da resposta se manteve estável ao longo do tempo. Além disso, a baixa taxa de eventos adversos graves relacionados ao tapinarof é um fator positivo, destacando a segurança do tratamento a longo prazo²⁰.

Outros estudos reforçam a eficácia do tapinarof no tratamento da psoríase em placas. O aumento nas taxas de resposta do PGA, PASI 75, e outras melhorias nos desfechos de qualidade de vida demonstram a eficácia do tapinarof em pacientes com psoríase. Além disso, a boa tolerabilidade do tratamento, com eventos adversos semelhantes nos grupos de tapinarof e controle, é um fator positivo na avaliação de sua segurança^{11,22}.

É importante observar que, embora o grupo de tapinarof em todos os estudos tenham apresentado mais eventos adversos do que o grupo controle, a maioria desses eventos foi de intensidade leve e transitória. Isso sugere que o tapinarof é bem tolerado, apesar de uma maior incidência de eventos adversos em comparação com o grupo de controle. A maioria dos ensaios clínicos encontrados nas bases de dados fizeram comparação entre o creme de tapinarof e creme veículo ou placebo, verificando que o medicamento foi melhor do que o placebo para os desfechos PGA de 0 ou 1 na semana 12 e uma melhoria de 2 graus em relação ao valor basal; percentual de pacientes que tiveram redução de pelo menos 75% na pontuação do PASI 75; alteração média na percentagem da área de superfície corporal total afetada desde o início até a

semana 12; porcentagem de doentes que tiveram uma redução de pelo menos 90% na pontuação PASI 90 desde o início até a semana 12; reduções na pontuação PASI de 50% ou mais e 90% ou mais em comparação com a linha de base.

Um único estudo relatou resultados comparando o tapinarof com o medicamento calcipotriol, onde o tapinarof obteve melhores resultados. Cerca de 50,4% dos pacientes alcançaram PASI75, já em relação aos que receberam calcipotriol 38,5% alcançaram PASI75 ($P<0,05$). Em relação aos eventos adversos, o tapinarof recebeu maiores notificações em relação ao calcipotriol²². Não foram encontrados ensaios clínicos que realizassem a comparação entre o tapinarof creme e outros medicamentos, como, por exemplo, os corticosteroides. Devido ao fato de ser um medicamento tópico que não contém esteroides em sua formulação, seria interessante realizar comparações com outros fármacos.

Os principais ensaios clínicos realizados indicam que o tapinarof é eficaz e seguro para o tratamento da psoríase. Como resultado, o tapinarof pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes e aumentar sua produtividade do trabalho, pois esse medicamento visa prolongar o período de remissão da doença. Entretanto, não há estudos que avaliem o

impacto na qualidade de vida, produtividade e tempo de remissão dos pacientes com psoríase.

Este estudo propôs realizar uma revisão abrangente sobre as características químicas, farmacológicas e clínicas do tapinarof, um medicamento recentemente aprovado para o tratamento da psoríase. Além disso, a revisão fornece informações atualizadas sobre o mecanismo de ação do fármaco, sua eficácia clínica e segurança. No entanto, o estudo possui algumas limitações, por ser uma revisão de literatura, a análise foi limitada aos dados disponíveis até o momento. Além disso, a falta de comparação do medicamento com outros disponíveis no mercado torna-se uma limitação.

CONCLUSÃO

O tapinarof é um medicamento aprovado para o tratamento da psoríase. Ele atua como um agente tópico que modula a expressão da interleucina-17 e das proteínas com função de barreira da pele, favorecendo a remissão da psoríase. Nesta revisão da literatura, foram incluídos 10 ensaios clínicos, dos quais três são de fase 1, quatro são de fase 2 e três são de fase 3. O tapinarof teve melhor eficácia quando comparado ao placebo e calcipotriol. O medicamento mostrou-se seguro e bem

tolerado, e, no geral, não foram observados eventos adversos graves.

Entretanto, estudos que avaliem a eficácia e a segurança do tapinarof a longo prazo são necessários. Além disso, é importante comparar o tapinarof com

os outros tratamentos já estabelecidos para a psoríase. Desse modo, será possível compreender melhor os benefícios, segurança e tolerabilidade do tapinarof para o tratamento da psoríase.

REFERÊNCIAS

- 1 - Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Kremers HM. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(3):394–401. doi:10.1016/j.jaad.2008.10.062.
- 2 - Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 18, de 14 de outubro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/protocolos/20211021_portaria_conjunta_pcdt_psoriase.pdf. Acesso em: 2023 ago 9.
- 3 - Berard F, Nicolas JF. Physiopathology of psoriasis. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130(8-9 Pt 2):837–42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14710575/>. Acesso em: 2025 jul 10.
- 4 - Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M, Zhu Y, et al. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broadband ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD009481. doi:10.1002/14651858.CD009481.pub2.
- 5 - Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, et al. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2012.
- 6 - Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(4):416–22. doi:10.1097/BOR.0b013e3283031c99.
- 7 - Gelfand JM, Neumann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296(14):1735–41. doi:10.1001/jama.296.14.1735. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17032986/>. Acesso em: 2025 jul 10.
- 8 - Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):205–12. doi:10.1111/jdv.13854.
- 9 - Romiti R, Ribeiro AP, Romiti N, Rivitti-Machado MC. Prevalence of psoriasis in Brazil – a geographical survey. *Int J Dermatol.* 2017;56(8):e167–8. doi:10.1111/ijd.13604.
- 10 - Farhi D, Falissard B, Dupuy A. Global assessment of psoriasis severity and change from photographs: a valid and consistent method. *J Invest Dermatol.* 2008;128(9):2198–203. doi:10.1038/jid.2008.68.
- 11 - Lebwohl MG, Blauvelt A, Bissonnette R, Armstrong A, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Phase 3 trials of tapinarof cream for plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2219–29. doi:10.1056/NEJMoa2103629.
- 12 - Food and Drug Administration. VTAMA (tapinarof) cream [bula]. Estados Unidos: Dermavant Sciences; 2022. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatf>

- da_docs/label/2022/215272s000lbl.pdf. Acesso em: 2025 jul 10.
- 13 - Alex A, Fricker SP, Jordan M, Liang L, Chadwick L, Vile RG, et al. In situ biodistribution and residency of a topical anti-inflammatory using fluorescence lifetime imaging microscopy. *Br J Dermatol.* 2018;179(6):1342–50. doi:10.1111/bjd.16992.
- 14 - Jett J, Ruckle JL, Lupinacci RJ, Zhang T, Li X, Hamzavi IH, et al. Dermal safety of tapinarof cream 1%: results from 4 phase 1 trials. *J Drugs Dermatol.* 2022;21(10):1084–90. doi:10.36849/JDD.6627.
- 15 - Zhao L, Tang H, Wang Y, Li X, Huang Y, Qiu L, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of benvitimod, a candidate drug for the treatment of psoriasis. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(4):418–23. doi:10.1111/jcpt.12158.
- 16 - Jett JE, Simpson EL, Eichenfield LF, Lain E, Alexis AF, Call RS, et al. Tapinarof cream 1% for extensive plaque psoriasis: a maximal use trial on safety, tolerability, and pharmacokinetics. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(1):83–91. doi:10.1007/s40257-021-00641-4.
- 17 - Stein LG, Kircik L, Fowler JF, Zirwas MJ, Pariser D, Green LJ, et al. A phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of plaque psoriasis: secondary efficacy and patient-reported outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(3):624–31. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.181.
- 18 - Robbins K, Bissonnette R, Maeda-Chubachi T, Yeilding N, Randazzo B, Peeva E, et al. Phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(3):714–21. doi:10.1016/j.jaad.2018.10.037.
- 19 - Bissonnette R, Maari C, Forman S, Hebert A, Lynde C, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of topical WBI-1001 in patients with mild to moderate psoriasis: results from a randomized double-blind placebo-controlled, phase II trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04332.x.
- 20 - Strober B, Stein Gold L, Gooderham M, Lebwohl M, Papp K, Green LJ, et al. One-year safety and efficacy of tapinarof cream for the treatment of plaque psoriasis: results from the PSOARING 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022. doi:10.1016/j.jaad.2022.06.1171.
- 21 - Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoriase 2020: algoritmo de tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Rio de Janeiro: SBD; 2020. Disponível em: https://www.biosanas.com.br/uploads/outras/artigos_cientificos/152/770a01dee a02365ae98071043abd3f12.pdf.
- 22 - Cai L, Zhang JZ, Zhou C, Wang H, Li Y, Zhang J, et al. A double-blind, randomized, placebo- and positive-controlled phase III trial of 1% benvitimod cream in mild-to-moderate plaque psoriasis. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(24):2905–9. doi:10.1097/CM9.0000000000001221.
- 23 - Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke MA. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology.* 2008;216(4):366–72. doi:10.1159/000119415.
- 24 - Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – update 2015 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2277–94. doi:10.1111/jdv.13354.
- 25 - Silva JDT da, Muller MC, Bonamigo RR. Estratégias de coping e níveis de estresse em pacientes portadores de psoriase. *An Bras Dermatol.* 2006;81(2):143–9.

- doi:10.1590/S0365-05962006000200005.
- 26 - Fenton C, Plosker GL. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(6):463–78. doi:10.2165/00128071-200405060-00012.
- 27 - Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD005028. doi:10.1002/14651858.CD005028.pub3.
- 28 - Fernandes JD, Machado MCR, Oliveira ZNP de. Prevenção e cuidados com a pele da criança e do recém-nascido. *An Bras Dermatol.* 2011;86(1):102–10. doi:10.1590/S0365-05962011000100014.
- 29 - Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3: management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4):643–59. doi:10.1016/j.jaad.2008.12.032.
- 30 - Castro APBM. Inibidores de calcineurina no tratamento das dermatoses alérgicas. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(5 Suppl):S166–72. doi:10.1590/S0021-75572006000700006.