



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



## ***Análise para o tratamento da Dermatite Atópica: uma abordagem sobre a eficácia e segurança de novas terapias.***

Lavínia Kobayashi Grigoletto <sup>1</sup>, Gabriel Ourique Balbé <sup>2</sup>, Letícia de Souza Pilan <sup>3</sup>, Rômulo Lourenço Séleri <sup>4</sup>, Emilene Dias Fiuza Ferreira <sup>5</sup>.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n3p1817-1847>

Artigo recebido em 30 de Fevereiro e publicado em 30 de Março de 2026

### ARTIGO DE REVISÃO

#### RESUMO

A dermatite atópica (DA), também conhecida como eczema atópico, é uma doença inflamatória crônica, frequente desde a infância e capaz de afetar de forma relevante a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Nos últimos anos, o tratamento tem avançado por meio do desenvolvimento de novas terapias direcionadas ao controle da inflamação e melhora dos sintomas clínicos. Após análise, a presente revisão reuniu 64 artigos publicados entre 2019 e 2025 nas principais bases de dados disponíveis, como Scielo, Google acadêmico e PubMed, buscando comparar os principais medicamentos em uso, entre eles imunobiológicos, inibidores de JAK e metotrexato em uso off-label. Os estudos envolveram pacientes com DA moderada a grave, de diferentes faixas etárias, incluindo desde crianças a idosos. Como resultados, o Dupilumabe se mantém como primeira opção, mais segura, eficaz e, por seu tempo de mercado, seus efeitos colaterais são amplamente conhecidos. Em paralelo, os inibidores da JAK, como Abrocitinibe e o Upadacitinibe, têm se destacado pelo início de ação mais rápido e resultados expressivos em curto prazo. O Tralokinumabe, voltado contra a IL-13, pode ser uma alternativa promissora nos próximos anos, embora as evidências sejam iniciais. Assim, embora o avanço científico tenha ampliado o leque de opções, a escolha do tratamento ideal deve ser individualizada, considerando eficácia, segurança, custos e o perfil de cada paciente. Ainda se faz necessário o desenvolvimento de pesquisas a longo prazo, capazes de confirmar a durabilidade dos resultados e o real impacto dessas terapias emergentes na vida de pessoas com tal patologia.

**Palavras-chave:** Eczema atópico; Anticorpos monoclonais; Imunossuppressores; Métodos.

# Analysis of Atopic Dermatitis treatment: an approach to the efficacy and safety of new therapies

## ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD), also known as atopic eczema, is a chronic inflammatory disease that commonly begins in childhood and can significantly affect the quality of life of affected patients. In recent years, treatment has advanced through the development of new therapies aimed at controlling inflammation and improving clinical symptoms. After analysis, this review gathered 64 articles published between 2019 and 2025 from major databases such as Scielo, Google Scholar, and PubMed, aiming to compare the main medications currently in use, including biologics, JAK inhibitors, and off-label methotrexate. The studies involved patients with moderate to severe AD, across different age groups, from children to the elderly. As results, Dupilumab remains the first-line option due to its safety, efficacy, and well-known side effect profile from its time on the market. Meanwhile, JAK inhibitors such as Abrocitinib and Upadacitinib have gained attention for their faster onset of action and significant short-term results. Tralokinumab, which targets IL-13, may be a promising alternative in the coming years, although current evidence is still in early stages. Thus, while scientific advancements have expanded the range of treatment options, the ideal therapy should be individualized, taking into account efficacy, safety, cost, and patient profile. Long-term studies are still needed to confirm the durability of outcomes and the real-life impact of these emerging therapies on patients with this condition.

**Keywords:** Atopic Dermatitis; Monoclonal Antibodies; Immunosuppressive Agents; Methods.

Instituição afiliada – UNICESUMAR

Autor correspondente: *Lavínia Kobayashi Grigoletto* [laviniakgrigoletto@gmail.com](mailto:laviniakgrigoletto@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A Dermatite Atópica (DA), também conhecida como eczema atópico, é uma dermatose inflamatória, crônica e recidivante. A doença afeta mais de 15% da população infantil, tendo desenvolvimento em 60% dos casos até um ano de vida e 90% dos casos por volta dos cinco anos de vida, podendo persistir para a idade adulta em até 30% dos casos (Sroka-Tomaszewska; Trzeciak, 2021). Ademais, estima-se que a chance da criança apresentar DA aumenta em 1.5 vezes quando um dos pais já possui história prévia e, em cerca de 5 vezes, se ambos possuírem (Torres et al., 2019).

A gravidade da DA pode ser classificada em 3 níveis: leve, moderada e grave; com quadro clínico caracterizado por manifestações alérgicas proporcionais a cada nível (Sedeh et al., 2022) e a conformação parecendo estar relacionada à idade dos pacientes - em lactentes, predominam na face; em crianças maiores de 2 anos, nas dobras flexurais; e em adolescentes e adultos, tendem a se transformar em eczemas liquenificados nas grandes dobras do corpo, como pescoço e parte posterior do joelho (Makowska et al., 2023) . Em resumo, as erupções papulares, focos exsudativos, eritemas e diversos graus de ceratose somados ao prurido são frequentes e impactam diretamente na qualidade de vida dos pacientes (Sroka-Tomaszewska; Trzeciak, 2021).

Frente aos dados expostos, conclui-se que a DA não deve ser resumida a uma única etiologia, por ser complexa e multifatorial, o que dificulta a compreensão de sua fisiopatologia justamente pela quantidade de fatores sinérgicos influentes, dos quais se destacam os distúrbios genéticos, falha na barreira epidérmica, inadequação da resposta imunológica e desbalanço microbiológico cutâneo. Além disso, agentes ambientais como clima, alimentação, exposição a produtos e poluentes, também contribuem de forma significativa no desencadeamento e/ou agravamento da doença em indivíduos predispostos (Torres et al., 2019).

No que se refere à origem genética, mutações no gene da filagrina (FLG, proteína essencial para a formação e manutenção cutânea) se mostram o principal agente prejudicial na integridade da barreira epidérmica, a qual também pode ser danificada pela desregulação do metabolismo lipídico, resultando na diminuição de ceramidas e consequente permeabilidade de alérgenos pró-inflamatórios, toxinas e bactérias, como

a *Staphylococcus aureus* (Sroka-Tomaszewska; Trzeciak, 2021). Estudos mostram que a abundância desse microrganismo tem relação direta com uma pele lesional, que pode facilitar a colonização patogênica; e com a gravidade da doença, decorrente da potencialização de defeitos na barreira cutânea e inflamação por meio de toxinas (Khadka et al., 2021).

Outro ponto importante é a anormalidade imunológica que, de acordo com hipóteses, pode ter um gatilho endógeno e/ou exógeno. Na fase aguda ou durante crises, os queratinócitos danificados passam a liberar citocinas pró-inflamatórias, também conhecidas como alarminas, que ativam primordialmente a resposta Th2 e amplificam a produção de IL-4, IL-5 e IL-13 e IL-31. Em contrapartida, nas lesões cutâneas crônicas, há expressão aumentada de Th1. Além disso, a DA pode ser dividida nos subtipos intrínseco (10-40%), com reações de hipersensibilidade tardias e provavelmente resultantes da deficiência da proteína suprabasina (SBSN), responsável pela integridade de epitélios estratificados, como o do estômago, que resulta no aumento da captação de níquel e alergia ao mesmo; e extrínseco (60-90%), com níveis anormais de IgE total, aumento da perda transepidermica de água e perda funcional da FLG (Makowska et al., 2023).

Por conta de suas múltiplas causas, o tratamento para DA ainda não é definitivamente estabelecido. As atuais diretrizes para DA leve consistem em terapias graduais no cuidado básico com a pele, como hidratação, anti-inflamatórios de uso externo e prevenção de fatores desencadeantes (Aoki et al., 2019). Entretanto, as preocupações de segurança estão voltadas para os casos moderados a graves, visto que os corticoides tópicos usados no controle da inflamação por meio da ação sobre as células imunológicas da barreira epidérmica causam receio na comunidade acadêmica, dadas as evidências de que seu uso prolongado aumenta a absorção percutânea e a chance de efeitos sistêmicos, tornando-os potencialmente perigosos (Chovatiya; Paller, 2021); e a fototerapia e os imunossuppressores mais comuns usados off-label, como ciclosporina, metotrexato e azatioprina, apresentam eficácia limitada e iminência de toxicidade (Sedeh et al., 2022).

Diante desse cenário, a busca por um tratamento seguro e eficaz, por meio do estudo concentrado nos produtos imunológicos da doença, contribuiu para o surgimento de novos medicamentos (ONG, 2022), em sua maioria representados pelos imunossuppressores emergentes, como os inibidores de JAK (janus quinase), proteínas participantes da via responsável pela regulação da transcrição gênica; e anticorpos monoclonais (mAbs), os quais são moléculas de alta especificidade para um único alvo molecular, como um receptor ou interleucina (que inclusive pode ser uma das ativadoras da via JAK/STAT). Portanto, esses inibem a sinalização direta das principais citocinas inflamatórias causadoras da dermatose (Chovatiya; Paller, 2021) e, por consequência, melhoram a integridade da barreira cutânea e homeostase imunológica desregulada pela DA. Em conclusão, inibidores de JAK como Abrocitinibe, Upadacitinibe; e mAbs como Dupilumabe e Lebrikizumabe, aprovados entre os anos de 2022 e 2023 pela Food and Drug Administration (FDA) como recurso terapêutico para DA, detêm grande potencial na melhora da qualidade de vida dos pacientes com a doença (Aguiar, 2022).

## **METODOLOGIA**

O estudo realizado consiste em uma revisão integrativa da literatura científica proveniente das bases Google Acadêmico, PubMed e Scielo, que sustentaram a pesquisa via descritores: atopic AND monoclonal antibodies OR imunossuppressive agents OR methods.

A busca ocorreu no período de Setembro de 2024 até Fevereiro de 2025 e o delineamento das informações foi realizado através da técnica de leitura exploratória, interpretativa e seletiva. Assim, foram incluídos artigos científicos indexados que tenham sido publicados nos últimos 6 anos (2019-2025), disponibilizados na íntegra de forma gratuita em língua inglesa, portuguesa e espanhola, com informações sobre os medicamentos atualmente utilizados ou estudados para tratamento da dermatite atópica (DA).

## REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1 EASI E SCORAD

Desenvolvido em 1998, a partir da modificação do sistema de pontuação do Índice de Área e Gravidade da Psoríase, o Índice de Área e Gravidade do Eczema (EASI - Eczema Area and Severity Index) é uma ferramenta que une a superfície corporal e a intensidade da pele lesional em uma pontuação composta, com o intuito de padronizar a avaliação dos sinais da DA e possibilitar um tratamento direcionado e mais assertivo aos pacientes (Hanifin J. M. *et al.*, 2022).

Quando realizado por um pesquisador experiente, a aplicação do EASI leva cerca de 6 minutos e segue as etapas de:

1) Estimação da área de envolvimento, sendo o corpo dividido em 4 (cabeça e pescoço, tronco, extremidades superiores e extremidades inferiores); e atribuição de pontuação a cada uma delas (1 = 1-9%, 2 = 10-29%, 3 = 30-49%, 4 = 50-69%, 5 = 70-89% e 6 = 90-100%);

2) Avaliação da intensidade das lesões por meio de 4 sinais, sendo eles o eritema (vermelhidão da pele pelo aumento do fluxo sanguíneo em capilares superficiais), edema/papulação (inchaço pelo acúmulo de líquidos nos tecidos e surgimento de pequenas lesões sólidas e elevadas na pele, respectivamente), escoriação (arranhões resultantes do ato de coçar ou esfregar) e liquenificação (espessamento da epiderme pela cronificação da coceira ou fricção); e com cada um deles recebendo uma pontuação de 0 a 3 (0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado e 3 = grave). Além disso, é possível usar meios pontos, no entanto, apenas a partir de 1, visto que qualquer sinal presente deve ser indicado pelo menos como leve;

3) Pontuação da região, com cada uma delas sendo multiplicada pela faixa etária adulta (>8 anos) ou pediátrica;

4) Pontuação final, sendo equivalente à soma das 4 pontuações regionais e podendo variar de 0-72.

Importante ressaltar que, independentemente de escores anteriores, a escala deve ser reaplicada e preenchida a cada consulta e, como em qualquer avaliação clínica, o EASI também não está isento de subjetividades, visto que é uma ferramenta estática. Desse modo, embora estudos com critérios rigorosos tenham demonstrado

confiabilidade pela parte dos avaliadores, para resultados mais precisos, seria essencial conferir o papel a apenas um investigador durante um mesmo processo (Hanifin J. M. et al., 2022).

Assim, os resultados são interpretados como: 0 = sem lesão; 0,1 a 1,0 = quase sem lesão; 1,1 a 7,0 = leve; 7,1 a 21,0 = moderada; 21,1 a 50,0 = grave e 50,1 a 72,0 = muito grave. Os termos EASI 50, EASI 75, EASI 90 e EASI 100 são métricas utilizadas para indicar o percentual de melhora na pontuação do EASI em relação ao valor inicial. Portanto, EASI-50 representa uma melhora de, pelo menos, 50%; EASI-75 uma melhora de, pelo menos 75% e, assim, sucessivamente. Dessa forma, quanto maior o número, mais significativa a melhora na gravidade do eczema (Hanifin J. M. et al., 2022).

Já o Índice Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), escrito pela primeira vez em 1993 e amplamente utilizado na clínica, varia de 0-103 pontos e avalia os mesmos sinais do EASI, com acréscimo para exsudatos ou crostas e xerose cutânea. Desse modo, os resultados são interpretados como: <25 = leve; 25-50 = moderada; >50 = grave. Assim como na escala de classificação citada anteriormente, o SCORAD apresenta os respectivos termos na indicação do percentual de melhora. Portanto, SCORAD-50 representa uma melhora de, pelo menos, 50%; SCORAD-75 uma melhora de, pelo menos 75% e, assim, sucessivamente (Faye O. et al., 2020).

Além disso, pelo SCORAD não fornecer informações continuadas dos sintomas da DA entre as consultas, foi criada a PO-SCORAD (SCORAD Orientado ao Paciente), ferramenta que permite uma autoavaliação prática e maior inclusão do paciente em seu processo. E para acrescentar ainda mais, uma nova versão da PO-SCORAD foi projetada especificamente para pacientes de pele negra com DA, a fim de evitar valores sub ou superestimados e melhorar a assertividade, uma vez que sinais clínicos como eritema e liquenificação se apresentavam de forma distinta nesses indivíduos (Prado E. et al., 2022).

### **3.2 RELAÇÃO ENTRE A DERMATITE ATÓPICA E TRANSTORNOS DE SAÚDE MENTAL**

Na literatura, há uma intensa relação entre a DA e a presença de transtornos mentais (TM), sejam eles do neurodesenvolvimento, prevalecendo o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e o Transtorno do Espectro Autista (TEA); ou

do humor, dos quais se sobressaem a depressão e ansiedade (Tavares, F. et al., 2024).

Em seu estudo, Schonmann, Y. et al. (2020) obteve dados de que pacientes com dermatite atópica, independente da gravidade, são mais propensos a desenvolver transtornos mentais (TM). Além disso, a pesquisa de Muzzolon, M. et al. (2021), que se utilizou do Child Behavior Checklist (CBCL), incluiu 100 crianças e adolescentes com DA, sendo 45 do sexo masculino e 55 do sexo feminino e indicou maior risco de TM para aqueles com SCORAD ou EASI moderado/grave quando comparados a casos mais leves.

Os resultados se devem ao quadro clínico e outros fatores relacionados à doença, compostos por: prurido (gera distúrbios do sono, relatados por 33 a 90% dos adultos com DA. Quando crianças, os pacientes podem apresentar falas, choros e/ou pesadelos, que também acabam por reduzir o período de sono dos pais); insegurança acerca da aparência inestética causada pelas lesões (que podem culminar em bullying ou exclusão social do paciente e, conseqüentemente, em reações de pânico, preocupação e perturbação emocional); não aceitação em relação a sua própria doença (contribuindo para a formação de pensamentos ansiosos e rígidos); cronicidade e despesas com o tratamento (Bawany F. et al., 2021).

Além disso, na meta-análise de Sandhu, J. K. et al. (2019) sobre a associação ao suicídio, também foram encontradas maiores taxas de probabilidade de ideação (44%) e tentativa suicida (36%) em pacientes atópicos, principalmente em adolescentes do sexo feminino, fator que pode ter como explicação a puberdade adiantada quando comparada ao sexo masculino. Dessa forma, as meninas passam mais cedo por conflitos emocionais, alterações hormonais e maior vulnerabilidade (Tavares, F. et al., 2024).

Em questões fisiológicas, a inflamação periférica e sistêmica da DA pode potencializar a neuroinflamação, predispondo os indivíduos a transtornos psiquiátricos. Como exemplo, foram detectados altos níveis de interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) circulantes, os quais podem comprometer a barreira hematoencefálica (BHE) e acelerar a degradação de neurotransmissores, como a serotonina, que são deficientes em TM como a depressão (Medina-Rodriguez, E. M.; Beurel, E., 2022).

Diante do exposto, a terapia cognitiva comportamental (TCC) é uma intervenção inicial recomendada para todas as idades. Em crianças, caso haja resposta insuficiente com esse método, estudos defendem a combinação de sertralina para a ansiedade e de

fluoxetina para a depressão. Normalmente, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) são considerados a principal escolha farmacológica para ansiedade, depressão e transtorno obsessivo compulsivo (TOC). Já em relação ao tratamento farmacológico do TDAH, são utilizados medicamentos estimulantes como o metilfenidato e d-anfetamina, e não estimulantes, como a atomoxetina (Courtney, A.; SU, J. C., 2024).

Por fim, mudanças na dieta, prática de atividades físicas e melhoras no sono, assim como acompanhamento multidisciplinar ou o encaminhamento adequado de pacientes com DA para profissionais de saúde mental são de grande importância e também se mostram uma terapêutica, vista a capacidade de complementar os tratamentos medicamentosos e amenizar ou até mesmo evitar repercussões psicológicas, melhorando a qualidade de vida desses indivíduos (Tavares, F. et al., 2024).

### **3.3 MICROBIOTA E SUA INTERAÇÃO NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA**

Como mencionado anteriormente, a DA apresenta causas complexas e multifatoriais, dentre as quais se encontra uma flora cutânea alterada. Os estudos de Lee, Y.-J. et al. (2023) e Khadka, V. D. et al. (2021) mostram que uma microbiota mais diversificada na pele saudável, com a presença do *Staphylococcus epidermidis*, pode atenuar a gravidade da DA; ao passo que patógenos como *Malassezia* e *Staphylococcus aureus* são responsáveis pela exacerbação da mesma. Enquanto o primeiro secreta proteases e metabólitos tóxicos que contribuem para a inflamação em queratinócitos através da via NF- $\kappa$ B, o segundo apresenta resposta imune do tipo 2 (Th2) aumentada e potencializa defeitos da barreira epidérmica.

Diante das informações citadas, quando identificada a *S.aureus*, propôs-se o tratamento com banhos de água sanitária diluídos (DBB), no qual foi observado uma redução significativa de *S. aureus* em uso da concentração padrão de 0,005% por 3 meses. Amostras maiores permitiriam estabelecer provas mais concretas, mas com os estudos realizados, a aplicação desta terapia complementar aos métodos tradicionais já se mostrou possível (Khadka, V. D. et al., 2021).

Tal interação também se estende ao eixo “intestino-pele”, uma vez que o desenvolvimento de doenças intestinais se mostra frequentemente acompanhado por manifestações lesionais cutâneas. Ademais, esses órgãos apresentam características semelhantes e essenciais no sistema imunológico e endócrino, por formarem a linha de frente em contato com alimentos, patógenos e bactérias (Fang, Z. et al., 2021).

A microbiota intestinal é intrínseca, estando presente desde o ambiente intrauterino até a vida adulta; e volátil, moldando-se a diversos fatores, desde o tipo de parto (normal ou cesariana) até a dieta (aleitamento materno exclusivo/AME ou fórmulas). Assim, o autor afirma que a colonização bacteriana no início da vida serve como um espelho à saúde futura, onde indivíduos que seguiram os últimos hábitos carecem de bactérias benéficas como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e apresentam formas mais precoces e/ou graves da DA.

Dessa forma, Fang, Z. e colaboradores (2021) resalta que uma maior elucidação acerca do consumo de probióticos e/ou prebióticos como reguladores da microbiota intestinal a longo prazo tem muito a acrescentar, visto que essas substâncias atuam na competição por nutrientes e nichos ecológicos, além de produzirem ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) como acetato, propionato e butirato, remodelando a microbiota e suprimindo a proliferação excessiva de bactérias prejudiciais, aliviando manifestações clínicas e até mesmo diminuindo o risco de desenvolver a doença.

### **3.4 METOTREXATO (MTX)**

O metotrexato (MTX), prescrito off-label, é um antagonista do ácido fólico. Atuando por meio da inibição da enzima di-hidrofolato redutase (DHFR), responsável pelo cofator tetra-hidrofolato, acaba por bloquear a síntese de DNA e divisão celular. Quando refratária a medicamentos tópicos, a terapia sistêmica é geralmente a última opção, especialmente na faixa etária pediátrica. Seus efeitos são dose-dependentes; enquanto doses mais altas podem ser utilizadas no tratamento contra o câncer, doses mais baixas apresentam função imunossupressora e anti-inflamatória, sendo aplicadas em doenças como a DA (Verberne, E. A. et al., 2019).

Os efeitos adversos mais comumente relatados são sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas e transaminases elevadas, além de outros, como anormalidades

hematológicas, transitórias, fadiga e hiperbilirrubinemia, com aproximadamente 83% dos pacientes pediátricos relatando pelo menos um deles (Moreno, A.; Renert-Yuval, Y.; Guttman-Yassky, E., 2023). Frente a isso, o ácido folínico, frequentemente denominado “resgate de leucovorina”, serve como um antídoto padrão para controlar a toxicidade do MTX (Gristan, Y. D.; Patel, P.; Moosavi, L., 2024). Por ser essencial no recomeço do ciclo do folato, se a forma intravenosa não estiver disponível, a forma oral também se faz uma alternativa, com o composto administrado por protocolo em pelo menos 2 doses, começando 36-42 horas após o início da alta dosagem e até que a concentração do MTX seja  $< 0,1-0,2 \mu \text{mol/L}$  (Ghannoum, M. et al., 2022).

Com relação à gravidez, todos os tipos de tratamento com MTX são contraindicados. O efeito teratogênico do medicamento no desenvolvimento fetal é investigado desde a década de 1960 e, inclusive, pode ser utilizado como abortivo em determinados países. Justamente devido à sua influência no DNA, o MTX confere risco aumentado bem estabelecido de intercorrências, as quais incluem abortos espontâneos e defeitos congênitos. Além disso, um período de wash-out de 3-6 meses em mulheres e 3 meses em homens é recomendado antes da concepção (Verberne, E. A. et al., 2019).

No entanto, apesar de seu amplo uso, a Food and drug Administration (FDA) aprovou tal medicamento em 1972 com foco na psoríase e, na tentativa de complementar o conhecimento, houve investigações adicionais na artrite reumatoide (AR), e por isso não há consenso sobre a dosagem de MTX para a DA. Frente a tal cenário, a revisão sistemática de Caron, A. G. M. et al. (2023) reuniu 5 ensaios clínicos randomizados (ECRs) e 21 diretrizes publicadas até 6 de julho de 2023 que, apesar das variadas dosagens do medicamento incluídas, demonstraram eficácia e melhora dos sinais e sintomas da DA frente ao uso de MTX oral, bem como a comparação do mesmo a outros tratamentos, como azatioprina e ciclosporina.

A recomendação mais comumente citada pelas diretrizes foi de uma dose inicial de 5-15 mg/semana para adultos e 10-15 mg/m<sup>2</sup>/semana para crianças; enquanto o esquema de dosagem foi de uma vez por semana em ambas as faixas etárias e a suplementação com ácido fólico majoritariamente aconselhada (Caron, A. G. M. et al., 2023).

O estudo prospectivo de Samorano, L. P. et al. (2023), por sua vez, envolveu 12 adultos ( $\geq 18$  anos, entre eles 6 homens e 6 mulheres) com DA moderada a grave (EASI  $> 7,1$  e SCORAD  $\geq 25$ ) e avaliou os efeitos do MTX por um total de 24 semanas, comparando amostras de pele de 10 controles não tópicos. A dose inicial foi de 7,5 mg, sendo aumentada para 15 mg por semana. Indivíduos com qualquer doença ou contraindicação ao uso do medicamento foram excluídos. Mulheres em idade fértil deveriam ter teste sanguíneo de gravidez negativo e estarem em uso de métodos contraceptivos eficazes durante o estudo e indivíduos que já realizavam uso de medicamentos tópicos padrões para DA puderam continuar o tratamento em concomitância ao MTX.

Resultados demonstraram alterações cutâneas significativas em pacientes que recebem MTX, com diminuição da espessura epidérmica média lesional em 31,3  $\mu\text{m}$  e da expressão gênica de IL-31, relacionada à polarização imunológica em direção ao perfil Th2 na fase aguda, bem como no prurido de pacientes com DA. Dessa forma, é de grande interesse que outras amostras e pesquisas em larga escala sejam realizadas, a fim de elucidar ainda mais as alterações na expressão cutânea de marcadores inflamatórios na DA em pacientes em uso de MTX (Samorano, L. P. et al., 2023).

Desse modo, é recomendado todo um processo antes do início dessa terapia, certificando-se do entendimento do paciente e do cuidador acerca da doença para a evitação ou eliminação de gatilhos, assim como avaliar de forma cautelosa o impacto na qualidade de vida do indivíduo (Davari, D. R. et al., 2021).

### **3.5 ABROCITINIBE**

Aprovado em janeiro de 2020 pela FDA, o Abrocitinibe é um inibidor reversível e 28x mais seletivo da proteína intracitoplasmática JAK1 (janus quinase 1). Inclusive, acaba por minimizar o potencial de efeitos adversos causados pelo bloqueio de outras JAKs na DA moderada a grave. Seu mecanismo medeia a sinalização para a fosforilação da tirosina do receptor, criando locais de ancoragem para o recrutamento de STATs (transdutores de sinal e ativadores da transcrição). Dessa forma, o fármaco bloqueia a via JAK/STAT, responsável por grande parte das desregulações imunológicas presentes na DA, que incluem liberação de citocinas pró-inflamatórias, ativação de eosinófilos e

resposta Th2, a qual se mostra a mais comum para dermatite aguda devido à superexpressão de citocinas tipo IL-4, IL-13 e IL-31 (Nascimento, G. et al., 2023). Seu metabolismo, realizado primordialmente pela enzima CYP2C19, é tão eficiente que chega a ser absorvido com uma biodisponibilidade de 60% quando tomado por via oral e menos de 1% é excretado pela urina. Em razão dessa funcionalidade, não houve toxicidade por overdose em pacientes que fizeram uso do mesmo (Grajales, D. B. et al., 2023).

Simpson, E. L. et al., 2023 realizou um estudo multicêntrico com seus respectivos colaboradores, randomizado, duplo-cego, duplo-dummy, controlado por placebo e de fase 3, no qual foram incluídos 837 adultos com DA moderada a grave. Os mesmos foram divididos na proporção de 2:2:2:1 para receber abrocitinibe oral na dose diária de 200 mg ou 100 mg, dupilumabe 300 mg subcutâneo a cada 2 semanas ou placebo. No entanto, dessa vez estendeu-se a pesquisa para um período de 16 semanas.

Na semana 16, tanto a resposta EASI-75 quanto EASI-90 foi numericamente maior com abrocitinibe 200 mg do que com dupilumabe. Porém, no último score não foi atingida significância estatística. A melhoria nos sintomas clínicos, assim como na qualidade de vida dos pacientes foram substancialmente maiores no uso do abrocitinibe 200 mg, o qual se demonstrou eficaz e seguro para casos de DA grave e até mesmo de difícil tratamento (Simpson, E. L. et al., 2023).

Bieber, T. et al. (2021), em seu ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, duplo-dummy e controlado por placebo, mediu a eficácia do Abrocitinibe por 16 semanas em 838 pacientes com pelo menos 18 anos de idade e DA moderada a grave. Os indivíduos foram aleatoriamente designados para receber uma dose oral diária de 200 mg ou 100 mg de Abrocitinibe, 300 mg de Dupilumabe (que é uma terapia concorrente) por via subcutânea a cada 2 semanas (após uma dose de ataque de 600 mg) ou placebo por 16 semanas, em uma proporção de 2:2:2:1. Os indivíduos foram autorizados ao uso de terapias tópicas de baixa ou média potência.

Na semana 2, a diferença ponderada na porcentagem de pacientes que apresentaram resposta ao prurido entre o grupo de 200 mg de Abrocitinibe e Dupilumabe foi de 22,1. Na semana 12, uma resposta EASI-75 foi relatada em 70,3% no grupo de 200 mg de Abrocitinibe, 58,7% no grupo de 100 mg e 58,1% no grupo

Dupilumabe. Na última semana, tais percentuais se alteraram para 71%, 60,3% e 65,5%, respectivamente. Portanto, ambas as doses de Abrocitinibe não foram significativamente diferentes do Dupilumabe nessa resposta na semana 16 (Bieber, T. et al., 2021).

Eventos adversos severos durante o período terapêutico que levaram à descontinuação do tratamento foram semelhantes entre os grupos do estudo e nenhuma morte ou eventos cardiovasculares importantes foram relatados. Com relação à incidência de efeitos colaterais, houve maior destaque para o grupo do Abrocitinibe 200 mg, sendo a maioria acne leve ou moderada, cefaleia, nasofaringite e náusea e apenas alguns casos de infecção por herpes-zoster e plaquetopenia descritos (Bieber, T. et al., 2021).

Desse modo, o autor identificou superioridade do Abrocitinibe 200 mg em relação à coceira na semana 2 e indiferença entre os medicamentos e doses nos desfechos secundários na semana 16. No entanto, pelo fato da DA ser uma doença vitalícia, a pesquisa estabelece eficácia em um prazo relativamente curto (Bieber, T. et al., 2021). Frente a isso, Shi, V. Y. et al. (2022) aprofundou o estudo de Bieber, T. et al. (2021), formando um grupo de pacientes que haviam usado Dupilumabe previamente, com ou sem resposta, e quantos deles responderiam positivamente ao Abrocitinibe posteriormente. A partir de seus métodos, o autor reuniu 203 pacientes, dos quais 73 receberam 200 mg de Abrocitinibe oralmente e o restante 100 mg, da mesma forma.

Como resultados, ao fim das 12 semanas, 83,3% e 76,9% dos pacientes dos respectivos grupos atingiram o desfecho da redução de DA moderada para leve ou clara. Assim, pôde-se concluir que a maioria dos benefícios clínicos, tanto em termos de melhora da pele quanto de alívio da coceira, foram mantidos, independentemente da existência de respostas prévias ao dupilumabe. O perfil de segurança do abrocitinibe foi condizente com estudos anteriores, com poucos casos de eventos adversos levando à descontinuação do tratamento; e a ausência de resposta pode ser possivelmente explicada pela farmacocinética ou farmacodinâmica variável dos dois agentes na população de pacientes estudada (Shi, V. Y. et al., 2022).

### **3.6 UPADACITINIBE**

Em sua revisão sistemática, Pereyra-Rodriguez, J.-J. et al. (2021) agrupou ensaios clínicos que avaliavam a eficácia e segurança de tratamentos sistêmicos em adultos com DA moderada a grave, pelo período de 12 (abrocitinibe) a 16 semanas (dupilumab, nemolizumab, lebrikizumab, tralokinumab, baricitinib, upadacitinib, tezepelumab, apremilast). Nos que focaram na monoterapia, um total de 6.582 pacientes foram randomizados e, naqueles que permitiram terapia combinada, 3.686.

Com relação aos desfechos primários desejados, o Upadacitinibe 30 mg demonstrou superioridade no EASI75 assim como no EASI90, nesse último sendo tanto em monoterapia quanto combinado a corticosteroides tópicos (TCS). Já em relação aos desfechos secundários, ambas as doses de upadacitinibe (15 mg ou 30 mg) atingiram avaliação global do investigador limpa ou quase limpa (IGA 0/1). Comparado ao placebo, o upadacitinibe 30 mg em monoterapia teve o maior risco de algum possível evento adverso. Dessa forma, as evidências disponíveis mostraram que inibidores de JAK, em doses maiores, são os mais eficazes para o tratamento a curto prazo da DA. Tal característica, entretanto, também vem acompanhada de um maior risco de quaisquer eventos adversos.

A análise de Burmester, G. R. et al. (2023) incluiu 6.991 pacientes com artrite reumatoide (AR), artrite psoriática (APs), espondilite anquilosante (EA) ou dermatite atópica (DA) a fim de avaliar o perfil de segurança a longo prazo do Upadacitinibe. Com foco na DA, a população era notavelmente formada por pacientes mais jovens e abrangia um total de 2.693 casos. As taxas de quaisquer eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs), fossem eles graves ou que levaram à descontinuação do tratamento, foram significativamente maiores na dose de 30 mg em comparação a 15 mg do medicamento.

Os EAETs mais comuns associados às doses mencionadas foram acne e infecção do trato respiratório superior, respectivamente. Quando consideradas infecções graves e oportunistas no geral, a herpes zoster foi a mais observada na DA, especialmente com Upadacitinibe 30 mg. Entretanto, a maioria ficou restrita a um dermatomo e raramente levou à descontinuação do tratamento. Além disso, é de grande importância chamar a atenção para a bula do medicamento, que recomenda a vacinação contra a herpes

zoster antes do início da terapia para todos os pacientes (Burmester, G. R. et al., 2023).

Em sua revisão sistemática, Chu, A. W. L. et al. (2023) analisou 149 ensaios clínicos randomizados (ECRs), 75 intervenções para DA e abordou a eficácia e segurança comparativas usando metanálises de rede (NMAs). Dessa forma, os estudos abrangeram um total de 28.686 pacientes, com a maioria sendo adultos ou crianças com doença moderada a grave. Com relação ao surgimento de qualquer evento adverso, o Upadacitinibe em altas doses esteve entre os mais prejudiciais, assim como os outros inibidores de JAK. No entanto, seus efeitos na gravidade, tanto relatada pelo médico quanto pelo paciente, também fizeram do medicamento a intervenção de maior eficácia. O mesmo ocorreu frente à análise da influência das terapias na intensidade da coceira. A partir desses dados, o autor ressalta que a dualidade ainda presente acerca dos inibidores de JAK precisa de estudos randomizados a longo prazo para esclarecer melhor sua segurança e eficácia.

Na análise de 3 ensaios clínicos randomizados, Paller, A. S. et al. (2023) teve como objetivo a avaliação da eficácia e segurança de diferentes doses de Upadacitinibe no tratamento da DA moderada a grave em adolescentes, envolvendo, portanto, 542 pacientes de 12 a 17 anos de idade. Os mesmos foram randomizados de forma 1:1:1 para receber Upadacitinibe via oral na dose de 15 mg, 30 mg ou placebo diariamente, durante 16 semanas.

Ao final desse período, um total de 521 pacientes concluíram as terapêuticas propostas. Houve poucos casos de eventos adversos graves e raros deles levaram à descontinuação do tratamento com 15 mg, com taxas e perfil de segurança semelhantes aos relatados em adultos. Não ocorreu tal fato com upadacitinibe 30 mg. Além disso, os eventos adversos mais comuns foram acne, cefaléia e infecção do trato respiratório superior. O primeiro e mais prevalente, apresentou em sua maioria casos leves e moderados, com um tempo médio de 50 dias para seu surgimento e não foi observado nenhum caso de infecção oportunista ou quaisquer evento cardíaco, tromboembolismo venoso (TEV) ou perfuração do trato digestivo (Paller, A. S. et al., 2023).

Com relação ao Upadacitinibe 30 mg em monoterapia, este foi administrado diariamente via oral e apresentou a maior eficácia numérica na resposta dos desfechos primários EASI-50 (84%), assim como para EASI-75 (70%) e EASI-90 (52%). Nos

desfechos secundários, obteve os maiores resultados no SCORAD-50 e POE. Todos os fármacos demonstraram riscos de eventos adversos emergentes do tratamento superiores ao placebo, mas Upadacitinibe não é mencionado entre aqueles de maior probabilidade. Por fim, os inibidores de JAK1 (abrocitinibe e upadacitinibe) se mostraram consistentes e superiores em eficácia na DA moderada a grave, visto que se sobressaíram na monoterapia. Quanto à segurança, o estudo não observou diferenças estatisticamente importantes (Silverberg, J. I. et al., 2021).

O mesmo autor conduziu um estudo pivotal, de fase 3, randomizado e duplo-cego, a fim de avaliar a eficácia e segurança de upadacitinibe somado a corticosteroides tópicos (TCS) em indivíduos de 12-75 anos, com DA moderada a grave, ao longo de 52 semanas. Os 901 pacientes foram randomizados 1:1:1 para upadacitinibe 15 mg + TCS, upadacitinibe 30 mg + TCS ou placebo (PBO) + TCS, todos sendo administrados diariamente. Este último grupo foi randomizado novamente para os outros grupos na semana 16 (Silverberg, J. I. et al., 2021).

Uma minoria dos pacientes apresentou perda da resposta do desfecho primário (semana 16) até o final do estudo (semana 52). No geral, proporções significativamente maiores de pacientes apresentaram melhora do EASI nos grupos em uso de upadacitinibe do que no grupo PBO. E comparando os grupos upadacitinibe 15 mg + TCS e upadacitinibe 30 mg + TCS, o último apresentou resultados ainda mais favoráveis. Na semana 52, 69% dos pacientes desse grupo obtiveram EASI-75, 55,4% EASI-90 e 23,6% EASI-100 (Silverberg, J. I. et al., 2021).

Os eventos adversos transmissíveis (EAETs) mais comumente relatados foram semelhantes em ambos os grupos em uso dos inibidores de JAK e são compostos por acne, nasofaringite, aumento da creatina fosfoquinase (CPK) sanguínea e infecção do trato respiratório superior. No entanto, nenhum novo risco importante à segurança foi relatado. Frente aos dados expostos acima, embora não tenha havido comparações estatísticas entre as doses de upadacitinibe, foi possível observar que pacientes tratados com upadacitinibe 30 mg + TCS demonstraram resultados numericamente melhores, com a mesma tendência em pacientes tratados com PBO + TCS que foram randomizados outra vez (Silverberg, J. I. et al., 2021).

No ano seguinte, Sedeh, F. B. et al. (2022) também trouxe um estudo de eficácia e segurança comparativas de tratamentos sistêmicos para DA moderada a grave em sua revisão sistemática e meta-análise, compostos por dupilumabe e tralokinumabe ou inibidores de JAK. No entanto, esta incluiu apenas adultos, totalizando 6.444 pacientes. Sobre os resultados primários, (EASI-50, EASI-75 e EASI-90), a monoterapia com upadacitinibe 30 mg oral diariamente demonstrou eficácia superior vs dupilumabe 300 mg, enquanto abrocitinibe 200 mg 1x/dia em terapia combinada teve resultados mais favoráveis.

O estudo de Peter et al. (2023) mostrou os resultados de uma extensão aberta (OLE) de 52 semanas a partir do ensaio clínico randomizado e controlado de fase 3 (Heads Up) de 24 semanas de Blauvelt, A. et al. (2021), que incluiu 620 adultos com idade entre 18 e 75 anos que concluíram o processo anterior sem atender ou desenvolver nenhum critério de descontinuação permanente. O autor apresentou uma análise interina de 16 semanas da OLE, totalizando 40 semanas de tratamento entre os dois estudos. O objetivo foi avaliar a eficácia e segurança a longo prazo acerca da troca de 300 mg de dupilumabe subcutâneo a cada 2 semanas, por 24 semanas, para upadacitinibe 30 mg (239) versus upadacitinibe 30 mg oral contínuo e diário (236) em casos de DA moderada a grave.

Upadacitinibe contínuo obteve melhora de 30,7 para 2,5 e mais de 90% dos pacientes apresentaram EASI  $\leq 7$  ao final da semana 24 do Heads Up, mantendo o progresso em nível semelhante na semana 40 (semana 16 do OLE). No outro grupo, obteve-se melhora de 29,1 para 3,2 na semana 24 do Heads Up com dupilumabe e potencialização da mesma após a troca por upadacitinibe, com EASI médio de 1,0 na semana 16 do OLE e 98% dos pacientes apresentando EASI  $\leq 7$  nesse mesmo período. Além disso, grande parte dos respondedores inadequados ao dupilumabe alcançou EASI75 na semana 16 com upadacitinibe; e aproximadamente 50% dos indivíduos atingiram EASI100 e 83,3% observaram melhora da coceira em 4 semanas após a troca. Desse modo, os perfis de segurança e eficácia do upadacitinibe por até 40 semanas foram mantidos e, quanto aos pacientes que receberam dupilumabe prévio, independentemente da resposta, apresentaram melhores resultados ao efetuar a troca (Peter et al., 2023).

A revisão de Yim, H. J.; Jean, T.; Ong, P. Y. (2024), por sua vez, efetuou a comparação de tratamentos sistêmicos antigos e novos para DA moderada a grave. O upadacitinibe em altas doses, apesar de ter se mostrado o mais eficaz na maioria dos desfechos analisados, foi acompanhado de maior frequência de qualquer evento adverso, com infecções virais cutâneas frequentes. No entanto, quando comparado a outros fármacos como o dupilumabe, amplo concorrente, o inibidor de JAK demonstrou efeito anti-pruriginoso mais rápido. Por ser administrado via oral, está isento de causar incômodo com injeções e dor, mas necessita de um monitoramento sanguíneo regular. Além disso, pacientes com alopecia concomitante podem obter benefícios com essa classe, uma vez que a inibição da via JAK-STAT ajuda a reduzir a inflamação nos folículos capilares e, conseqüentemente, contribuem para o crescimento capilar.

### **3.7 DUPILUMABE**

O dupilumabe, um antagonista do receptor de interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13), foi o primeiro agente biológico aprovado para o tratamento da DA moderada a grave, fato que ocorreu em 2019 pela FDA. Desde então, o fármaco só obteve progresso nesse contexto, sendo aprovado no ano seguinte como primeiro medicamento biológico para crianças de 6-11 anos e, em 2022, para crianças de 6 meses a 5 anos com a doença (Gilberto *et al.*, 2024).

Ratchataswan, T. *et al.* (2021) propõe uma dose inicial mais elevada, de 600 mg, seguida por 300 mg a cada duas semanas. Os resultados observados foram semelhantes, sem efeitos colaterais relevantes. O autor ainda reforça que o tratamento é seguro e consolidado desde sua aprovação pela FDA, em 2017.

Pessoa e Costa, T. *et al.* (2021), revela em estudo de vida real uma redução média em 70% dos casos de dermatite atópica com 16 semanas de tratamento. Correlaciona tal resolutividade com o processo de desenvolvimento do fármaco baseado na cascata de inflamação e perda cutânea causada pela DA. O mesmo ainda afirma uma variabilidade de resposta ao tratamento, desde resolubilidade extraordinária (29% dos participantes) até uma não responsividade ao mesmo (8,3% dos participantes). Como efeitos adversos, traz uma reação comum de que cerca de 9% dos participantes desenvolvem conjuntivite, detalhe que deve ser explicado ao paciente, além de reações

no local da injeção em mais de 15% dos participantes. Entretanto, mostra que tais efeitos dependem de diversos fatores, entre eles, a gravidade da doença.

No estudo de Gilberto et al. (2024) cerca de 17% dos indivíduos necessitaram de aumento da dose e, em 7%, houve falha terapêutica. No entanto, mesmo naqueles em que ocorreu piora do escore EASI após uma resposta inicial favorável, a continuação do tratamento demonstrou subsequente retorno, o que sustenta a recomendação de não abandono aos primeiros sinais de deterioração clínica. Por fim, nenhum evento grave digno de nota foi relatado, tendo apenas alguns casos de conjuntivite, eritema facial, eosinofilia assintomática e reações locais da injeção como eventos mais comuns. Apesar de 2/3 dos pacientes apresentarem >11 anos, o tratamento com dupilumabe na DA pediátrica no mundo real foi condizente aos dados de ensaios clínicos prévios, ressaltando sua eficácia e perfil de segurança (Gilberto et al., 2024).

A análise de Paller, A. S. et al. (2024) de um ensaio clínico randomizado, de fase III, foi composta por 125 pacientes com DA grave na linha de base, randomizados 1:1 para receber dupilumabe na dose de 200 mg (peso corporal basal  $\geq 5$  kg a  $< 15$  kg) e 300 mg (peso corporal basal  $\geq 15$  kg a 30 kg) ou placebo correspondente a cada 4 semanas. Os indivíduos também receberam TCS de baixa potência 1x/dia em um regime padronizado, nos 14 dias anteriores à randomização e durante o tratamento de 16 semanas.

Nenhum evento adverso emergente do tratamento (TEAE) grave foi relatado no grupo em uso de dupilumabe. A incidência de reações locais pela injeção e infecções por herpes-vírus foram baixas e semelhantes em ambos os grupos e apenas conjuntivite se mostrou maior no grupo do fármaco em comparação ao placebo. Entretanto, todos os casos foram leves, não culminando na descontinuação do tratamento e sendo curiosamente menos incidentes em bebês e em crianças pequenas (6,3%) do que nas faixas etárias mais velhas (14% em adultos, 9,8% em adolescentes e 6,7% em crianças de 6 a 11 anos). Além disso, uma proporção significativamente maior de indivíduos que receberam dupilumabe (46%) atingiu EASI75 na semana 4, com progressos sustentados até o fim do período terapêutico (Paller, A. S. et al., 2024).

Simpson, E. L. et al. (2020) realizou um ensaio clínico randomizado de fase 3, duplo-cego e controlado por placebo, teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança



da monoterapia com dupilumabe em adolescentes com DA moderada a grave. O estudo abrangeu 251 pacientes, os quais fizeram aplicação hidratante 2x/dia por 1 semana ou mais antes da randomização do estudo, que se concretizou 1:1:1 para placebo a cada 2 semanas, dupilumab subcutâneo 200/300mg a cada 2 semanas ou dupilumab 300mg a cada 4 semanas após uma dose de ataque de 600mg (recebendo placebo nas semanas em que o fármaco não foi administrado), todos por 16 semanas.

Os desfechos coprimários foram eleitos como a proporção de pacientes com pontuação IGA de 0 ou 1 e melhora de 2 ou mais pontos em relação ao valor basal ou EASI75 ao final do período terapêutico. Dessa forma, pacientes que receberam dupilumabe alcançaram ambos os parâmetros, especialmente aqueles no regime de 2 semanas em comparação com aqueles no regime de 4 semanas. Nessa ordem, com relação à pontuação IGA 0 ou 1, os grupos de dupilumabe atingiram 24,4% e 17,9%. Quanto ao EASI no geral, os resultados foram de 41,5% e 38,1% para EASI75, respectivamente; e 61,0% e 54,8% para EASI90, respectivamente (Simpson, E. L. et al., 2020).

Os eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) se mostraram parecidos entre os grupos de tratamento, apenas com a incidência de conjuntivite sendo um pouco maior nos pacientes em uso de dupilumabe. No entanto, nenhum dos casos apresentou gravidade que levasse ao abandono do estudo. Assim, o dupilumabe obteve segurança e eficácia consideráveis, com os mesmos sendo semelhantes aqueles observados em adultos. O regime do agente biológico a cada 2 semanas, desse modo, foi numericamente superior ao regime a cada 4 semanas (Simpson, E. L. et al., 2020).

Em ensaios clínicos anteriores, não havia registros de alterações laboratoriais clinicamente significativas em adultos com DA moderada a grave frente ao uso de dupilumabe. Diante dessa situação, Siegfried, E. C. et al. (2021), visou avaliar os mesmos quesitos, mas dessa vez em adolescentes (12-18 anos) com DA moderada a grave como público-alvo. Dessa forma, também descreveu novos resultados do estudo prévio de Simpson, E. L. et al. (2020).

Utilizados para o monitoramento do estudo, parâmetros laboratoriais como componentes hematológicos, além de funções hepática, renal e metabólica foram avaliados a partir da coleta de sangue e urina. Um total de 240 pacientes concluíram o

estudo e, desses, 10 apresentaram anormalidades laboratoriais, que foram relatadas como eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs). No entanto, nenhum levou à descontinuação ou retirada da terapêutica. Alterações de grau 1-2 foram ínfimas e, quando presentes, eram semelhantes entre os grupos de tratamento no início do estudo. Nos parâmetros em que foram observadas alterações grau 3, essa era transitória ou também não levou à descontinuação (Siegfried, E. C. et al., 2021).

### **3.8 TRALOKINUMABE**

Trata-se de um anticorpo monoclonal (mAb) IgG4 totalmente humano, com alta afinidade pela IL-13. Assim, impede a ligação dessa citocina-chave ao receptor e a subsequente sinalização intracelular, que impulsiona a inflamação da pele e a disfunção da barreira epidérmica. A administração de tralokinumabe na dose de 300 mg a cada duas semanas (Q2W) demonstrou superioridade em relação ao placebo após 16 semanas de tratamento, com melhora significativa em diversos desfechos clínicos relacionados aos sinais e sintomas da dermatite atópica.

Wollenberg, A. et al. (2020) propõe o tralokinumabe como alternativa terapêutica. A população do estudo totalizou 1.596 pacientes, os quais eram adultos com diagnóstico de DA moderada a grave há, pelo menos, 1 ano. Primeiramente, houve randomização de 3:1 para tralokinumabe subcutâneo 300mg, após uma dose de ataque de 600mg; ou placebo a cada duas semanas por 16 semanas.

Ao fim desse período, 412 pacientes que atingiram pontuação de 0 ou 1 na IGA e/ou EASI 75 (desfechos primários) obtiveram uma nova randomização de 2:2:1 para tralokinumabe 300mg a cada duas semanas (Q2W) ou a cada quatro semanas (Q4W), ou placebo por um período de manutenção de 36 semanas (Wollenberg, A. et al., 2020).

Frente ao estudo, o autor obteve como principal evento adverso a conjuntivite, porém com a maioria dos casos sendo leve e resolvida até o final do tratamento, com apenas um caso culminando na descontinuação. Melhoras nos escores de coceira e sono demonstraram resultados logo na primeira semana para aqueles tratados com tralokinumabe em comparação ao placebo, com a grande parte dos pacientes mantendo a resposta da semana 16 até a semana 52, sem necessidade de uso de medicações de resgate, incluindo TCS (Wollenberg, A. et al., 2020).



Para analisar sua eficácia, Simpson, E. L. et al. (2022) examinou cinco ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo, incluindo os estudos analisados por Wollenberg, A. et al. (2020); onde todos incluíram pacientes adultos com DA há, pelo menos, 1 ano. No total, 2.285 pacientes foram selecionados, dos quais 680 fizeram uso de placebo e 1.605 de tralokinumabe. Já no período de manutenção, 324 indivíduos receberam o anticorpo monoclonal em monoterapia e 1.121 o receberam somado a mais um TCS opcional. Ao final das 52 semanas, observou-se eficácia sem alterações clinicamente relevantes nos parâmetros laboratoriais, diferentemente do que ocorria com os inibidores da JAK. Como efeitos adversos, foram relatado casos de conjuntivite, em que a maioria dos eventos se resolveu ou estava apresentando resolutividade durante o período de tratamento, podendo estar relacionada à gravidade da DA.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Apresente aqui seu resultados com tabelas, imagen e etc. Tente apenas não repetir o que esta escrito nas tabelas. A Discussão pode ser em um tópico a parte ou junto com os resultados. Em Estudos de Caso, o caso estudado pode vir junto com a discussão ou em um tópico a parte antes da discussão.

Inicialmente, foram encontrados 84 artigos e, destes, selecionamos 69 que atendiam aos critérios de inclusão. No entanto, após leitura detalhada, 42 foram excluídos e outros 37 foram incluídos a fim de alcançar o embasamento necessário. Desse modo, 64 artigos participaram do escopo dessa revisão.



**Figura 1.** Fluxograma do processo de inclusão e exclusão dos artigos encontrados.

Fonte: Elaboração própria (2025).

Esta revisão busca analisar tratamentos emergentes para a dermatite atópica, considerando o aumento na disponibilidade de diversos imunobiológicos indicados para tal doença. Tratando-se de medicações novas no mercado ou indicadas recentemente para este uso, o estudo buscou comparar diversos fármacos, entre eles um anticorpo monoclonal (dupilumabe), dois inibidores da JAK1 (upadacitinibe e abrocitinibe) e um inibidor da enzima di-hidrofolato redutase (metotrexato – como uso off-label), além de um inibidor da IL-13 (tralokinumabe).

Os inibidores da JAK1, como o abrocitinibe e o upadacitinibe, estão ganhando destaque por apresentarem início de ação mais rápido e perfil de eficácia superior em curto prazo, especialmente nas doses mais elevadas. Ensaios clínicos como os de Simpson, et al. (2020; 2023) e Bieber et al. (2021) demonstraram melhora significativa nos desfechos EASI-75 com o uso do abrocitinibe, especialmente na dose de 200 mg, além de boa resposta mesmo em pacientes com histórico de uso prévio de dupilumabe.

Diversos estudos indicam o uso de Abrocitinibe como nova terapia para dermatite atópica. Tal fármaco foi aprovado em janeiro de 2020 pela FDA, Simpson, et al. (2020) indica um uso de 200 mg via oral para tratamento, com o fármaco demonstrando eficácia e segurança durante o estudo de 16 semanas, com uma melhora de 63% dos pacientes que utilizaram essa dosagem.

Neste estudo, percebeu-se que nenhum dos autores citados encontrou efeitos adversos severos relacionados ao uso de abrocitinibe, sendo relatados apenas efeitos leves, como acne, cefaleia e nasofaringite (Bieber et al., 2021). No entanto, apesar do abrocitinibe ter se mostrado superior ao dupilumabe nos ensaios clínicos apresentados, ainda são necessários estudos de longo prazo para avaliar sua eficácia continuada e possíveis efeitos adversos tardios.

Além desses fármacos, o Metotrexato, único não imunobiológico da lista, tem seu uso off-label para DA. Sendo liberado inicialmente para psoríase e artrite reumatoide, ainda não há consenso sobre sua dose utilizada para dermatite atópica. Para tanto, Caron A. G. M. et al. (2023), por meio de sua revisão sistemática, indicou uma dose de 5–10mg/semana para adultos. Entretanto, apesar de se mostrar efetivo para a redução dos sintomas, não se encontrou estudos comparando este fármaco a outros mais indicados para a DA.

Entre os imunobiológicos disponíveis para o tratamento da DA, o dupilumabe tem se destacado por ser o primeiro a receber aprovação da FDA, em 2019, para casos moderados a graves. Desde então, sua indicação foi expandida para incluir também crianças a partir dos 6 meses de idade (Gilberto et al., 2024). Estudos de uso em vida real mostram que o medicamento pode proporcionar melhora significativa nos escores de atividade da doença, como o EASI, e na intensidade do prurido, o que se reflete diretamente na qualidade de vida dos pacientes (Pessoa e Costa, T. et al., 2021).

Apesar de ter sua segurança já confirmada, efeitos adversos geralmente leves como conjuntivite e reações no local da aplicação podem aparecer, visto que nem todos os pacientes respondem da mesma forma. Há relatos de falha terapêutica, o que levou à adoção de ajustes de dose em alguns casos, como o uso de 600 mg iniciais seguidos de manutenção com 300 mg a cada duas semanas. Essas abordagens têm mostrado bons resultados, inclusive em pacientes mais refratários (Ratchataswan, T. et al., 2021).

Por fim, apesar de outras opções mais recentes, como os inibidores de JAK1, oferecerem início de ação mais rápido e, em certos casos, maior eficácia em curto prazo, o dupilumabe ainda é uma das principais escolhas no manejo da DA moderada a grave — especialmente para perfis de pacientes que buscam segurança e resultados sustentáveis a longo prazo.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Portanto, a presente revisão compara terapias emergentes para dermatite atópica, das quais se destacam os papéis dos anticorpos monoclonais e inibidores de JAK1 no tratamento da doença nos últimos anos. O Metotrexato, apesar de possuir efeito positivo, necessita de evidências robustas que sustentem seu uso frente a alternativas mais modernas. Embora algumas opções mais recentes como Abrocitinibe e Upadacitinibe apresentem início de ação rápido e uma alta eficácia em curto prazo, o Dupilumabe mantém sua relevância no tratamento de DA por sua segurança já estabelecida, com menos eventos adversos e pelo uso em diferentes perfis de pacientes, incluindo pediátricos.

Utilizando o período de 16 semanas como referência, os inibidores de JAK, em principal o Upadacitinibe (principal concorrente do Dupilumabe) na dose de 30mg, apresenta maior eficácia e resposta mais rápida em relação a dose de 15 mg e ao placebo. Porém, mesmo associado aos corticosteroides tópicos (TCS), surgem alguns casos de eventos adversos mais graves, como infecções do trato respiratório superior e oportunistas, entre elas a herpes-zoster.

Desse modo, apesar do desconforto e medo de alguns pacientes devido às injeções, os estudos contribuem ao elenco do Dupilumabe como medicamento de escolha, na dose de 200 a 300 mg subcutâneo a cada duas semanas, com margem de segurança e eficácia bem estabelecidos até 16 semanas, uma vez que esse resultado também se mantém independentemente do uso prévio de outros imunossupressores sistêmicos pelos pacientes. Além disso, o evento adverso mais comum é a conjuntivite, com casos leves e que não resultam na descontinuidade do tratamento.

Por fim, apesar dos avanços, a escolha terapêutica deve considerar não apenas eficácia, mas também o perfil de segurança, custo, disponibilidade e características

individuais de cada paciente. Estudos de longos prazos são necessários e fundamentais para confirmar a manutenção dos resultados, identificar possíveis efeitos adversos tardios e ampliar as indicações das terapias que já existem no mercado.

## REFERÊNCIAS

AGUIAR, Mariana herculano. Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Hospital privado de gaia, Porto, ano 2022, v. 1, n. 1, p. 1 -61, 14 out. 2022.

AOKI, V. et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis. Brazilian Society of Dermatology, [S. l.], ano 2019, n. 1, p. 1 - 9, 13 jan. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.2019940210>.

BAWANY, F. et al. Sleep Disturbances and Atopic Dermatitis: Relationships, Methods for Assessment, and Therapies. The journal of allergy and clinical immunology. In practice, v. 9, n. 4, p. 1488–1500, 1 abr. 2021.

BIEBER, T. et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. The New England Journal of Medicine, v. 384, n. 12, p. 1101–1112, 25 mar. 2021.

BLAUVELT, A. et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. JAMA Dermatology, v. 157, n. 9, p. 1047, 1 set. 2021.

BURMESTER, G. R. et al. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. RMD Open, v. 9, n. 1, p. e002735, fev. 2023.

CARON, A. G. M. et al. The wide variety of methotrexate dosing regimens for the treatment of atopic dermatitis: a systematic review. Journal of Dermatological Treatment, v. 35, n. 1, 20 dez. 2023.

CHOVATIYA, R.; PALLER, A. S. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 148, n. 4, p. 927–940, out. 2021.

CHU, A. W. L. et al. Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): systematic review and network meta-analysis of randomized trials. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 152, n. 6, 5 set. 2023.

DAVARI, D. R. et al. Current Perspectives on the Systemic Management of Atopic Dermatitis. Journal of Asthma and Allergy, v. Volume 14, p. 595–607, jun. 2021.

DELEURAN, M. et al. Dupilumab Provides Significant Clinical Benefit in a Phase 3 Trial in Adolescents with Uncontrolled Atopic Dermatitis Irrespective of Prior Systemic Immunosuppressant Use. Acta dermato-venereologica, v. 101, n. 7, p. adv00504, Autumn 2021.

FANG, Z. et al. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. Frontiers in Immunology, v. 12, 14 jul. 2021.



FAYE, O. et al. Validation of the Patient-Oriented SCOR ing for Atopic Dermatitis tool for black skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 34, n. 4, p. 795–799, abr. 2020.

GHANNOUM, M. et al. Extracorporeal Treatment for Methotrexate Poisoning. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, p. CJN.08030621, 2 mar. 2022.

GILBERTO et al. Dupilumab in pediatric atopic dermatitis: real-world evidence from two national centers. *Portuguese Journal of Dermatology and Venereology*, v. 82, n. 2, 12 mar. 2024.

GRAJALES, D. B. et al. Unveiling abrocitinib: A thorough examination of the 2022 USFDA-approved treatment for atopic dermatitis (AD). *Medicine in Drug Discovery*, v. 20, p. 100161, 1 dez. 2023.

GRISTAN, Y. D.; PATEL, P.; MOOSAVI, L. Folinic Acid. *StatPearls*, 2024.

HANIFIN, J. M. et al. The Eczema Area and Severity Index—A Practical Guide. *Dermatitis*, v. 33, n. 3, p. 187–192, maio 2022.

KHADKA, V. D. et al. The Skin Microbiome of Patients With Atopic Dermatitis Normalizes Gradually During Treatment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, n. 11, 24 set. 2021.

LEE, Y.-J. et al. Interactions between *Malassezia* and New Therapeutic Agents in Atopic Dermatitis Affecting Skin Barrier and Inflammation in Recombinant Human Epidermis Model. *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 7, p. 6171–6171, 24 mar. 2023.

MAKOWSKA, K. et al. Immunopathogenesis of Atopic Dermatitis: Focus on Interleukins as Disease Drivers and Therapeutic Targets for Novel Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 1, p. 781, 2 jan. 2023.

MEDINA-RODRIGUEZ, E. M.; BEUREL, E. Blood brain barrier and inflammation in depression. *Neurobiology of Disease*, v. 175, p. 105926, 1 dez. 2022.

MORENO, A.; RENERT-YUVAL, Y.; GUTTMAN-YASSKY, E. Shedding light on key pharmacological knowledge and strategies for pediatric atopic dermatitis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, v. 16, n. 2, p. 119–131, 27 jan. 2023.

MUZZOLON, M. et al. DERMATITE ATÓPICA E TRANSTORNOS MENTAIS: ASSOCIAÇÃO EM RELAÇÃO À GRAVIDADE DA DOENÇA. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, v. 25, n. 1, 24 set. 2021.

NASCIMENTO, G. et al. Inibidores de JAK en pacientes con dermatitis atópica: revisión sistemática sobre el uso de Abrocitinib. *Revista Cubana de Reumatología*, v. 25, n. 2, p. -, 2023.

ONG, Peck. Atopic dermatitis: Is innate or adaptive immunity in control? A clinical perspective. *Frontiers immunology*, [S. l.], ano 2022, v. 13, p. 1 - 9, 26 jul. 2022. DOI <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.943640>.

PALLER, A. S. et al. Efficacy and Safety of Dupilumab Treatment with Concomitant Topical Corticosteroids in Children Aged 6 Months to 5 Years with Severe Atopic Dermatitis. *Advances*

in Therapy, v. 41, n. 3, p. 1046–1061, 9 jan. 2024.

PALLER, A. S. *et al.* Efficacy and Safety of Upadacitinib Treatment in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of the Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatology*, v. 159, n. 5, p. 526–535, 1 maio 2023.

PEREYRA-RODRIGUEZ, J.-J. *et al.* Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Life*, v. 11, n. 9, p. 927, 6 set. 2021.

PESSOA E COSTA, T. *et al.* Dupilumab Treatment in Atopic Dermatitis: Real-World Evidence from a Portuguese Tertiary Center. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, v. 79, n. 2, p. 113–116, 25 jun. 2021.

PETER *et al.* Efficacy and safety of switching from dupilumab to upadacitinib versus continuous upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from an open-label extension of the phase 3, randomized, controlled trial (Heads Up). *Journal of The American Academy of Dermatology*, v. 89, n. 3, p. 478–485, 1 set. 2023.

PRADO, E. *et al.* Dermatite atópica grave: guia prático de tratamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia*, v. 6, n. 4, 2022.

RATCHATASWAN, T. *et al.* Biologics for treatment of atopic dermatitis: current status and future prospect. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 9, n. 3, p. 1053-1065, mar. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.034>

SAMORANO, L. P. *et al.* Methotrexate for refractory adult atopic dermatitis leads to alterations in cutaneous IL-31 and IL-31RA expression. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 99, n. 1, p. 72–79, 18 set. 2023.

SANDHU, J. K. *et al.* Association Between Atopic Dermatitis and Suicidality. *JAMA Dermatology*, v. 155, n. 2, p. 178, 1 fev. 2019.

SCHONMANN, Y. *et al.* Atopic Eczema in Adulthood and Risk of Depression and Anxiety: A Population-Based Cohort Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. in Practice*, v. 8, n. 1, p. 248-257.e16, 1 jan. 2020.

SEDEH, F. B. *et al.* Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies and Janus Kinase Inhibitors in Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Dermato-Venereologica*, v. 102, p. adv00764, 24 ago. 2022.

SHI, V. Y. *et al.* Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 87, n. 2, p. 351–358, ago. 2022.

SIEGFRIED, E. C. *et al.* Effect of Dupilumab on Laboratory Parameters in Adolescents with Atopic Dermatitis: Results from a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 22, n. 2, p. 243–255, mar. 2021.

SILVERBERG, J. I. *et al.* Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *Journal*



of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 35, n. 9, p. 1797–1810, 12 jun. 2021.

SILVERBERG, J. I. et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. v. 149, n. 3, p. 977-987.e14, 14 ago. 2021.

SIMPSON, E. L. et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, v. 396, n. 10246, p. 255–266, jul. 2020.

SIMPSON, E. L. et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients with Severe and/or Difficult-to-Treat Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of the Randomized Phase 3 JADE COMPARE Trial. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 24, n. 4, p. 609–621, 22 maio 2023.

SIMPSON, E. L. et al. Safety of tralokinumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: pooled analysis of five randomized, double-blind, placebo-controlled phase II and phase III trials\*. *British Journal of Dermatology*, v. 187, n. 6, p. 888–899, 26 out. 2022.

SROKA-TOMASZEWSKA, J.; TRZECIAK, M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 8, 16 abr. 2021.

TAVARES, F. et al. O impacto da Dermatite Atópica na saúde mental da população pediátrica: Uma revisão integrativa. *Research Society and Development*, v. 13, n. 7, p. e9613746379-e9613746379, 19 jul. 2024.

TORRES, T. et al. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Médica Portuguesa*, v. 32, n. 9, p. 606, 2 set. 2019.

VERBERNE, E. A. et al. “Fetal methotrexate syndrome: A systematic review of case reports.” *Reproductive toxicology* (Elmsford, N.Y.) vol. 87 (2019): 125-139. doi:10.1016/j.reprotox.2019.05.066

WOLLENBERG, A. et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2)\*. *British Journal of Dermatology*, v. 184, n. 3, p. 437–449, 30 dez. 2020.

YIM, H. J.; JEAN, T.; ONG, P. Y. Comparison of Old and New Systemic Treatments for Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Current allergy and asthma reports*, 18 abr. 2024.