

DUPILUMABE E UPADACITINIBE COMPARADOS A MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES PARA O TRATAMENTO DE DERMATITE ATÓPICA MODERADA A GRAVE REFROTÁRIA À TERAPIA TÓPICA: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

DUPILUMAB AND UPADACITINIB COMPARED TO IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS FOR THE TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS REFRACTORY TO TOPICAL THERAPY: RAPID REVIEW OF EVIDENCE

FERNANDES-NASCIMENTO, Maria Helha¹
ARAÚJO, Wattusy Estefane Cunha de²
BARBOSA, Aurélio de Melo³

1. Terapeuta Ocupacional, analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, maria.helha@goias.gov.br
2. Médica, especialista em clínica médica e cardiologia, docente no Centro Universitário Alfredo Nascen (UNIFAN), analista de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) na Escola de Saúde de Goiás da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (ESG/SES-GO), wattusy.araujo@goias.gov.br.
3. Fisioterapeuta, mestre e doutorando, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista de ATS na ESG/SES-GO, aurelio.barbosa@goias.gov.br.

RESUMO

Tecnologia: Dupilumabe e upadacitinibe. **Comparadores:** Azatioprina, metotrexato, ciclosporina, micofenolato de mofetila. **Indicação:** Tratamento de dermatite atópica severa em pacientes adultos. **Pergunta:** Dupilumabe e upadacitinibe são mais eficazes e tão seguros quanto ciclosporina ou outros agentes imunossupressores para obter os desfechos de saúde no tratamento sistêmico de dermatite atópica moderada a grave refratária à terapia atópica? **Métodos:** Levantamento bibliográfico foi realizado na base de dados PUBMED e Cochrane Library, seguindo estratégias de buscas predefinidas. Foi feita avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com a ferramenta AMSTAR2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2*). **Resultados:** Foram selecionados três estudos que atenderam aos critérios de inclusão. **Conclusão:** Dupilumabe, upadacitinibe, ciclosporina e azatioprina são mais eficazes que placebo nos desfechos de eficácia (reduzir sinais clínicos em escalas, reduzir sintomas em escalas) para tratamento da dermatite atópica moderada a grave refratária à terapia tópica, mas esses medicamentos não diferem entre si. Dupilumabe, upadacitinibe, ciclosporina e azatioprina são bem tolerados e seguros.

Palavras-chave: Revisão Sistemática; Dermatite Atópica; Terapia Biológica; Ciclosporina.

ABSTRACT

Technology: Dupilumab, upadacitinibe. **Comparators:** Azathioprine, methotrexate, cyclosporine, mycophenolate mofetil. **Indication:** Treatment of severe atopic dermatitis in adult patients. **Question:** Are dupilumab and upadacitinib more effective and as safe as cyclosporine or other immunosuppressive agents for achieving health outcomes in the systemic treatment of moderate to severe atopic dermatitis refractory to atopic therapy? **Methods:** A bibliographic survey was done in the PUBMED e Cochrane Library databases, following predefined search strategies. The methodological quality of systematic reviews was evaluated using the AMSTAR-2 tool (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2). **Results:** Three studies that met the inclusion criteria were selected. **Conclusion:** Dupilumab, upadacitinib, cyclosporine, and azathioprine are more effective than placebo on efficacy endpoints (reduce clinical signs on scales, reduce symptoms on scales) for treating moderate to severe atopic dermatitis refractory to topical therapy, but these drugs do not differ from each other. Dupilumab, upadacitinib, cyclosporine, and azathioprine are well tolerated and safe.

Keywords: Systematic Review; Atopic Dermatitis; Biological Therapy; Cyclosporine.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMSTAR-2: Escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CiNeMa: ferramenta *Confidence in Network Meta-Analysis*, que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde para meta-análises de rede.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

CrI 95%: Intervalo de credibilidade de 95%.

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*.

EASI: *Eczema Area and Severity Index*.

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde.

IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

MD: *Mean difference* ou diferença média.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

POEM: *Patient-Oriented Eczema Measure*.

PP-NRS: *Peak Pruritus Numeric Rating Scales*.

PUBMED: Versão online e pública do *Index Medicus* da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE – *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RR: razão de risco ou risco relativo.

RS: Revisão(ões) sistemática(s).

SCORAD: *Severity Scoring of Atopic Dermatitis*.

SMD: *Standardized mean difference* ou diferença média padronizada

SUS: Sistema Único de Saúde

INTRODUÇÃO

Dermatite atópica também conhecida como eczema atópico, é um tipo de dermatite crônica inflamatória da pele recidivante, caracterizada pelo aparecimento de placas vermelhas ou cinzentas, exsudativas e crostosas com coceiras^{1, 2}. Comumente a dermatite atópica aparece nos braços e atrás dos joelhos, pescoço, dobras do corpo, podendo aparecer em várias regiões do corpo nos casos mais graves, sendo menos comum no rosto.^{3, 4} A dermatite atópica é prevalente em 5 a 8% dos adultos, sendo que aproximadamente 20% dos casos evolui para complicações moderadas ou graves.^{5, 6} Com isso, provoca sintomas e prejuízos psicossociais que comprometem a qualidade de vida desses indivíduos, como prurido intenso, perda de sono, absenteísmo escolar e laboral, isolamento social, depressão e, as vezes, ideação suicida².

O diagnóstico de dermatite atópica é realizado por meio de dados clínicos durante a avaliação médica, que engloba a história pessoal ou familiar de alergias (asma, rinite).^{1, 5, 7} A resposta imunológica é mediada pela presença de anticorpos (com nível sérico alto de IgE em 80% dos casos de dermatite atópica) e eosinofilia < 5%.^{7, 8} Conforme várias diretrizes clínicas de DA, o tratamento para as formas leves e moderadas usualmente envolve a hidratação diária com emolientes mais potentes, o uso de corticosteroides tópicos (creme, pomada) ou inibidores de calcineurina tópicos (terapia proativa, duas vezes por semana), fototerapia (apenas para crianças maiores, adolescentes e adultos), além de educação em saúde e investigação e controle de exposição a alérgenos.^{6-7, 9}

Para as formas moderadas a graves de dermatite atópica refratária ao tratamento tópico, é indicado o tratamento sistêmico com imunossupressores ou imunomoduladores, sendo a ciclosporina o medicamento de primeira escolha, que deve ser utilizada por até um ano. Outros imunossupressores, como metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetila também são indicados no tratamento por algumas diretrizes e psoraleno-ultravioleta A (PUVA).^{6-7, 9} Apesar de serem disponíveis na RENAME, nenhum desses medicamentos é padronizado no SUS para o tratamento de dermatite atópica refratária, exceto a ciclosporina.

Medicamentos biológicos imunomoduladores, como o dupilumabe e upadacitinibe, são tratamentos alternativos para dermatite atópica moderada a grave refratária à terapia tópica em adultos e adolescente maiores de 12 anos de idade, que surgiram nos últimos anos e estão disponíveis no Brasil.^{1, 9} Dupilumabe também pode ser utilizado em crianças. São medicamentos de alto custo, cujo fornecimento pelo SUS se dá, geralmente, apenas por via judicial.

Registro da tecnologia na ANVISA

O dupilumabe é um medicamento apresenta registro vigente na ANVISA com número 183260335, sob nome comercial Dupixent® (medicamento de referência). Não apresenta genérico ou similar. Sua apresentação é na forma injetável (via subcutânea), em seringa

preenchida que contém 300 mg (150 mg/ml) e 200 mg de dupilumabe (175 mg/ml). A posologia recomendada em adolescentes e adultos é: dose inicial de 600 mg por via subcutânea, seguida por dose de manutenção de 300 mg a cada 2 semanas.¹⁰

Upadacitinibe é apresentado em frasco contendo 30 comprimidos de 15 mg, é produzido exclusivamente pela AbbVie Farmacêutica, com registro n. 198600017 na ANVISA, sob nome comercial Rinvoq®. Não há genéricos ou similares. A dose usual é de 30 mg, uma vez ao dia. Alguns casos respondem a doses diárias de 15 mg.¹¹

Estágio de incorporação ao SUS

Os medicamentos dupilumabe e upadacitinibe ainda não foram avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) para tratamento de dermatite atópica, portanto não estão disponíveis no SUS para essa finalidade. Dupilumabe ainda não consta na RENAME. Upadacitinibe consta na RENAME apenas para tratamento de artrite reumatoide.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de dermatite atópica do Ministério da Saúde está em fase de aprovação pela CONITEC e ainda não está disponível para uso no SUS.

Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança de dupilumabe e upadacitinibe para tratamento de dermatite atópica moderada a grave refratária à terapia tópica.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

Dupilumabe e upadacitinibe são mais eficazes e tão seguros quanto ciclosporina ou outros agentes imunossupressores para obter os desfechos de saúde no tratamento sistêmico de dermatite atópica moderada a grave refratária à terapia atópica?

P: Dermatite atópica moderada a grave refratária à terapia tópica.

I: Dupilumabe e/ou upadacitinibe.

C: Ciclosporina (tratamento sistêmico, imunossupressor disponível no SUS), metotrexato, azatioprina ou micofenolato de mofetila.

O: Resposta terapêutica (alívio de sinais e sintomas clínicos como eczema, prurido etc.) avaliada por escalas padronizadas e validadas, eventos adversos, eventos adversos sérios e taxa de abandono de tratamento devido a eventos adversos.

S: Revisão sistemática.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. É uma de *overview* de revisões sistemáticas, que seguiu o protocolo proposto por Silva, Silva e Barreto¹² na sua elaboração.

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: revisões sistemáticas (RS) que incluíssem estudos experimentais com comparador ativo ou placebo; RS com meta-análise, resumindo os dados dos desfechos; RS que incluíssem o maior número possível de ensaios clínicos publicados na literatura e que estudassem os assuntos indicados no acrônimo PICOS.

Definição da estratégia e realização da busca

A busca foi realizada nas bases de dados PUBMED e Cochrane Library em março de 2023. As estratégias e os resultados das buscas estão descritos no quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na PUBMED	Resultados
(((((Dermatitis, Atopic [MeSH Terms]) OR (Dermatitis, Atopic [Text Word])) OR (Atopic Dermatitides [Text Word])) OR (Atopic Dermatitis [Text Word])) AND ((dupilumab [Text Word]) OR (Dupixent [Text Word]))) AND (systematic[sb])	37
Estratégia na Cochrane Library	Resultados
Atopic Dermatitis	25

Fonte: próprios autores

Seleção e avaliação da qualidade das evidências

A busca recuperou 62 estudos que foram selecionados para triagem e posteriormente leitura completa. Ao final, três estudos^{3,14-15} foram elegíveis para compor a amostra, considerando os critérios de inclusão estabelecidos, sendo que um estudo¹⁵ era a atualização de outro¹⁴ e incluía comparação direta entre upadacitinibe e dupilumabe.

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando-se a ferramenta AMSTAR-2¹³ para revisões sistemáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise das evidências selecionadas

O quadro 2 apresenta os resumos analíticos das RS incluídas. A avaliação da qualidade dos estudos é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Drucker et al.¹⁴
Objetivo	Comparar a eficácia e segurança de tratamentos sistêmicos com fármacos imunossupressores e imunomoduladores para pacientes com dermatite atópica.
Métodos	Revisão sistemática com meta-análise de rede bayesiana usando o pacote <i>gemtc</i> em R, versão 3.6. Foram incluídas no estudo ECRs de 8 semanas ou mais de terapias imunomoduladoras sistêmicas (orais, intravenosas ou subcutâneas) em crianças e adultos com DA moderada a grave, sem restrição de sexo, com estudos publicados apenas na língua inglesa. Para a avaliação do risco de viés dos estudos, os autores usaram a ferramenta <i>Cochrane Risk of Bias</i> , e da certeza de evidências a ferramenta GRADE. Foram incluídos 39 ECRs, com 6.360 sujeitos adultos e crianças que receberam entre 8 e 16 semanas de tratamento com medicamentos sistêmicos imunossupressores ou imunomoduladores e placebo.
Conclusões	Dupilumabe, upadacitinibe 15 mg e upadacitinibe 30 mg, com alta certeza de evidência; dose alta de ciclosporina, dose baixa de ciclosporina e azatioprina, com baixa certeza de evidência, parecem ser mais eficazes que placebo para reduzir pontuação em escalas de sinais e sintomas de dermatite atópica em tratamentos de curto prazo (até 16 semanas de duração). Metotrexato não era mais eficaz que placebo no tratamento de curto prazo (baixa certeza de evidência).
Limitações	Presença de heterogeneidade no desenho dos estudos incluídos; alguns estudos com uso medicamentos anti-inflamatórios tópicos concomitantes; diferentes definições de gravidade entre os estudos; restrição a apenas um idioma de publicação; as análises de segurança não foram feitas devido às baixas taxas de eventos. Ressalta-se que 29 dos 39 estudos foram financiados pela indústria.
Evidência	Qualidade baixa (conforme AMSTAR-2) ¹³

Continua...

Quadro 2. Continuação...

Estudo	Drucker et al. ¹⁵
Objetivo	Comparar a eficácia e segurança de tratamentos sistêmicos com medicamentos imunossupressores ou biológicos imunomoduladores para tratar dermatite atópica.
Métodos	<p>Revisão sistemática com meta-análise de rede bayesiana usando o pacote <i>gemtc</i> no R. Para a avaliação do risco de viés dos estudos, os autores usaram a ferramenta Cochrane <i>Risk of Bias</i>, e da certeza de evidências a ferramenta GRADE.</p> <p>Foram incluídos 60 ECRs, com 16.579 sujeitos adultos e crianças que receberam entre 8 e 16 semanas de tratamento com medicamentos imunossupressores ou imunomoduladores sistêmicos e placebo.</p>
Conclusões	Dupilumabe, upadacitinibe 15 mg e upadacitinibe 30 mg, com alta certeza de evidência; dose alta de ciclosporina, dose baixa de ciclosporina e azatioprina, com moderada certeza de evidência, parecem ser mais eficazes que placebo para reduzir pontuação em escalas de sinais de dermatite atópica em tratamentos de curto prazo (até 16 semanas de duração). Metotrexato não era mais eficaz que placebo no tratamento de curto prazo (baixa certeza de evidência).
Limitações	<p>As diferenças no desenho dos estudos incluídos podem ter limitado as meta-análise. Os critérios de inclusão para estudos recém-adicionados são semelhantes, sugerindo que os estudos estão se tornando mais padronizados. Os ensaios duraram entre 8 e 16 semanas e pode ter havido favorecimento na interpretação de eficácia para os medicamentos em ensaios mais longos (16 semanas), com mais tempo para alcançar resultados.</p> <p>As meta-análises de redes permaneceram limitadas pela escassez de estudos com outros medicamentos que não sejam os biológicos (dupilumabe, abrocitinibe, baricitinibe, traloquinumabe e upadacitinibe), bem como de estudos de longo prazo.</p> <p>Há limitação da generalização dos resultados para populações pouco representadas em ensaios clínicos (pacientes mais velhos e pacientes com comorbidades).</p>
Evidência	Qualidade baixa (conforme AMSTAR-2) ¹³

Continua...

Quadro 2. Continuação...

Estudo	Sawangjit et al.³
Objetivo	Avaliar a eficácia e segurança comparativa de diferentes tipos de tratamentos imunossupressores sistêmicos para dermatite atópica moderado a grave usando meta-análise de rede.
Métodos	Revisão sistemática com meta-análise de rede de 74 ECRs (8.177 participantes), avaliando vários medicamentos, entre eles dupilumabe, ciclosporina, azatioprina e metotrexato. As ferramentas <i>Risk of Bias</i> da Cochrane e CiNeMa foram usadas para avaliar o risco de viés dos ECR e a certeza das evidências, respectivamente.
Conclusões	Na meta-análise de rede, dupilumabe foi considerado eficaz, em comparação com o placebo, para alcançar maior proporção de pacientes com redução de 75% na pontuação da EASI em tratamento de curto prazo (até 16 semanas) e de longo prazo (no acompanhamento de 6 a 13 meses) e para melhorar os sintomas clínicos na escala POEM em curto prazo (até 16 semanas), com alta certeza de evidência nos três desfechos de eficácia. Não foram incluídos resultados de imunossupressores (azatioprina, ciclosporina e metotrexato) nas análises de eficácia. Em tratamentos de curto prazo, dupilumabe (muito baixa certeza de evidência), ciclosporina (muito baixa certeza de evidência) e azatioprina (baixa certeza de evidência) não diferiam do placebo para o risco de infecções. Para o risco de eventos adversos graves em tratamento de curto prazo, dupilumabe (baixa certeza de evidência) tinha maior risco que o placebo, mas com um bom perfil de segurança, pois o risco absoluto de dupilumabe era muito baixo. Dupilumabe (baixa certeza de evidência) e metotrexato (muito baixa certeza de evidência) não diferiam do placebo quanto ao risco de eventos adversos grave em tratamentos de longo prazo. Dupilumabe era associado a risco de eventos adversos específicos, como conjuntivite não infecciosa, reações no local corporal da injeção e eosinofilia.
Limitações	A maioria dos estudos foram controlados por placebo e avaliaram apenas a eficácia a curto prazo. Dentre os 74 estudos incluídos, 52 foram financiados pela indústria.
Evidência	Qualidade alta (conforme AMSTAR-2) ¹³

Fonte: os autores deste trabalho.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2 ¹³																Confia-bilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Drucker et al. ¹⁴	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	N	S	S	Baixa
Drucker et al. ¹⁵	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	N	N	S	Baixa
Sawangjit et al. ³	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores.

Síntese dos resultados

As três revisões sistemáticas^{3,14-15} incluídas analisaram os tratamentos sistêmicos da dermatite atópica em todas as faixas etárias, incluindo crianças, adolescentes e adultos. Os autores da RS não encontraram ensaios clínicos randomizados (ECRs) na literatura que comparassem diretamente dupilumabe ou upadacitinibe aos imunossupressores (a ciclosporina, os metotrexato, azatioprina). Nenhuma revisão sistemática abordou micofenolato de mofetila. Em vez disso, foram incluídos ECRs que comparavam dupilumabe ou upadacitinibe ao placebo ou aos tratamentos combinados de medicamento imunomodulador e terapia tópica (corticosteroides e inibidores de calcineurina). As RS incluídas geralmente conduziram meta-análises indiretas (em rede) para comparar os medicamentos biológicos e não biológicos entre si.

A RS de Drucker et al., 2020¹⁴, mostrou qualidade de evidência baixa conforme avaliação do AMSTAR-2. O estudo envolveu um total de 39 ECRs, com 6.360 sujeitos adultos que receberam entre 8 e 16 semanas de tratamento para avaliar 20 ativos imunomoduladores sistêmicos e placebo. O tamanho médio da amostra foi de 60 pacientes (intervalo, 4-319), a maioria pacientes adultos do sexo masculino.

Os resultados foram avaliados como clinicamente significantes usando a diferença mínima clinicamente importante (MCID) de 6,6 pontos para o escore EASI; 3,4 pontos para a escala POEM; 3,3 pontos para a escala DLQI e 2,6 para a pontuação da Escala Numérica de Avaliação do Pico de Prurido. Os indicadores MCID também orientaram a avaliação da imprecisão dos estudos incluídos no sistema GRADE. Os desfechos primários incluíram: mudança na pontuação das escalas para os sinais clínicos e sintomas gerais (mudança média da linha de base); e para segurança foi analisada a suspensão do tratamento sistêmico devido a eventos adversos e a ocorrência de eventos adversos graves. Também foi calculada a SMD, combinando dados de várias escalas de mensuração de sinais de dermatite atópica.¹⁴

Os resultados da RS¹⁴ mostraram que o tratamento com dupilumabe (300 mg a cada 2 semanas) promoveu resposta terapêutica no escore EASI (MD = 11,3 [9,7 – 13,1] CrI 95%; GRADE: alta certeza de evidência). Também para a mudança nos sinais da doença conforme diferença média padronizada (SMD = - 0,9 [-1,0 a -0,8] CrI 95%), dupilumabe era superior ao placebo, sendo clinicamente significativa para controlar os sintomas. Ainda, a meta-análise de rede sugere que, em tratamento de curto prazo (16 semanas), são mais eficazes que placebo para melhora dos sinais de dermatite atópica em escalas combinadas em única medida: dose baixa de ciclosporina (SMD= 0,7 [0,1; 1,4] CrI 95%, GRADE: baixa certeza de evidência), dose alta de ciclosporina (SMD= 1,0 [0,4; 1,6] CrI 95%, GRADE: baixa certeza de evidência) e azatioprina (SMD= 0,6 [0,2; 1,0] CrI 95%, GRADE: baixa certeza de evidência). Metotrexato (SMD= 0,6 [0,0; 1,3] CrI 95%, GRADE: baixa certeza de evidência) não era mais eficaz que placebo no tratamento de curto prazo, porém essa conclusão é pouco confiável, sendo necessária a realização de ECRs para aumentar a certeza da evidência, visto que não havia ECR comparando diretamente metotrexato a placebo. Dupilumabe e ciclosporina (dose alta) parecem ter similar eficácia no controle de sintomas em curto prazo e talvez sejam superiores a metotrexato e azatioprina.¹⁴

No tratamento de curto prazo (até 16 semanas), upadacitinibe em doses de 30 mg/dia (MD= - 10,7 [-15,1; -6,3] CrI 95%; GRADE: baixa certeza de evidência) e de 15 mg/dia (MD= -7,0 [-11,4; -2,6] CrI 95%; GRADE: baixa certeza de evidência) foi mais eficaz que placebo para

alcançar redução sintomas na escala POEM.¹⁴

O estudo¹⁴ não apresenta dados precisos sobre segurança, os autores justificaram baixas taxas de eventos adversos.

Em 2022 foi publicada uma atualização¹⁵ da RS de Drucker et al.¹⁴, 21 estudos foram adicionados, para um total de 60 ensaios com 16.579 participantes, também avaliada como sendo de baixa qualidade conforme AMSTAR-2. Os pacientes eram adultos e foram submetidos a até 16 semanas de tratamento. Entre as várias análises de eficácia, destaca-se a análise de SMD, medindo o tamanho de efeito dos medicamentos sobre escalas de sintomas combinadas em uma única medida.¹⁵

No tratamento de curto prazo (até 16 semanas), as meta-análises de rede¹⁵ demonstraram que dupilumabe (SMD= = -0,9 [-1,0; -0,8] CrI 95%; GRADE: alta certeza de evidência), upadacitinibe em dose de 15 mg (SMD= = -1,1 [-1,3; -1,0] CrI 95%; GRADE: alta certeza de evidência), upadacitinibe em dose de 30 mg (SMD= = -1,4 [-1,5; -1,3] CrI 95%; GRADE: alta certeza de evidência), dose alta de ciclosporina (SMD= = -1,0 [-1,6; -0,4] CrI 95%; GRADE: moderada certeza de evidência), dose baixa de ciclosporina (SMD= = -0,7 [-1,4; -0,1] CrI 95%; GRADE: moderada certeza de evidência) e azatioprina (SMD= = -0,6 [-1,0; -0,1] CrI 95%; GRADE: moderada certeza de evidência) eram mais eficazes que placebo para reduzir sinais clínicos de dermatite atópica, mas metotrexato (SMD= = -0,6 [-1,3; 0,0] CrI 95%; GRADE: baixa certeza de evidência) não era mais eficaz que o placebo. Nas comparações indiretas entre os medicamentos, dupilumabe, upadacitinibe 15 mg, upadacitinibe 30 mg, ciclosporina em dose alta e ciclosporina em dose baixa não apresentam diferenças estatísticas significativas entre si na análise de SMD, com alta certeza de evidência na comparação entre dupilumabe e upadacitinibe e baixa certeza de evidência na comparação de ciclosporina com os biológicos. Também upadacitinibe e dupilumabe não apresentavam diferenças estatísticas significativas de metotrexato e azatioprina (baixa certeza de evidência), na análise de SMD.¹⁵

A RS da Colaboração Cochrane³, avaliada como tendo alta qualidade no AMSTAR-2, incluiu

74 estudos com 8.177 participantes com dermatite moderada a grave. A maioria dos participantes eram do sexo masculino (55%), a idade variava de 2 a 84 anos, média de 32. A maioria dos estudos incluídos teve placebo como comparador (65%); enquanto que 34% foram estudos de comparação direta, desses 15% avaliaram diferentes doses do mesmo medicamento e 1% usou um comparador ativo e um placebo. Para o tempo de seguimento a maioria dos estudos variaram de 2 a 16 semanas (considerando curto prazo), sendo 33 estudos avaliaram resultados variando de 5 a 60 meses (longo prazo), e a maioria apresentou alto risco de viés, principalmente por perda de participantes (viés de atrito; 37 estudos).

Os desfechos primários de eficácia na RS³ incluíram avaliar a redução de sintomas clínicos (redução do eczema) de ao menos 75%, na pontuação da escala EASI, e para a escala POEM 50% de melhora a partir da linha de base. Na meta-análise de rede, dupilumabe foi considerado eficaz, em comparação com o placebo, para alcançar maior proporção de pacientes com redução de 75% na pontuação da EASI em tratamento de curto prazo (RR = 3,04 [2,51 a 3,69] IC95%; CiNeMa: alta certeza de evidência); no acompanhamento entre 6 meses e 13 meses (RR= 2,59 [1,87 a 3,60] IC95%; CiNeMa: baixa certeza de evidência) e na melhora dos sintomas clínicos na escala POEM em curto prazo (menos que 16 semanas, DM = +7,30 [6,61 a 8,00] IC95%; CiNeMa: alta certeza de evidência).³

O estudo³ não mostrou resultados primários de eficácia (alívio sintomático) para os medicamentos imunossupressores (ciclosporina, metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetila).

Conforme a meta-análise de rede³, comparados ao placebo em tratamentos de longo prazo (de 5 a 16 meses), dupilumabe (RR= 0,68 [0,38; 1,21] IC95%; CiNeMa: baixa certeza de evidência) e metotrexato (RR= 1,15 [0,01; 151,54] IC95%; CiNeMa: muito baixa certeza de evidência) não diferiam do placebo quanto ao risco de eventos adversos graves (eventos adversos que resultam em morte, requerem hospitalização ou prolongamento da hospitalização, os que geram deficiência/incapacidade persistente ou significativa ou resultam em anomalia congênita/defeito congênito). Dupilumabe tinha risco absoluto de 0,7% de eventos adversos

graves e metotrexato de 1,2%.³

Em tratamentos de curto prazo, para o risco de infecções, dupilumabe (RR= 0,43 [0,18; 1,06] IC95%, CiNeMa: muito baixa certeza de evidência), ciclosporina (RR= 0,75 [0,10; 5,75] IC95%, CiNeMa: muito baixa certeza de evidência) e azatioprina (RR= 1,14 [0,16; 8,11] IC95%, CiNeMa: baixa certeza de evidência) não diferiam do placebo com significância estatística. O risco absoluto de infecções era de 27,9% para placebo, 12% para dupilumabe, 20,9% para ciclosporina e 31,8% para azatioprina. Já para o risco de eventos adversos graves em tratamento de curto prazo, dupilumabe (RR= 0,37 [0,23; 0,59] IC95%, RD=+3,4 % [2,2 %; 4,4 %] IC95%, CiNeMa: baixa certeza de evidência) tinha maior risco que o placebo, mas com um bom perfil de segurança, pois o risco absoluto de dupilumabe era muito baixo (5,4 eventos adversos graves por 100 pacientes tratados). Entretanto, dupilumabe foi associado a risco de eventos adversos específicos, como conjuntivite não infecciosa, reações no local corporal da injeção e eosinofilia.³

Em um estudo¹⁶ que faz análise integrada dos ensaios clínicos de fase 3 com upadacitinibe, para análise da segurança, os resultados sugerem que upadacitinibe foi bem tolerado por adultos e adolescentes. No tratamento de curto prazo (16 semanas), eventos adversos emergentes do tratamento foram relatados com mais frequência em pacientes recebendo upadacitinibe 30 mg (663,5 eventos adversos emergentes do tratamento por 100 pacientes-ano) e upadacitinibe 15 mg (568,6 eventos adversos emergentes do tratamento por 100 pacientes-ano) que em pacientes recebendo placebo (462,3 eventos adversos emergentes do tratamento por 100 pacientes-ano). Já para a descontinuação devido a eventos adversos, upadacitinibe 30 mg (11,3 descontinuações por 100 pacientes-ano) e upadacitinibe 15 mg (8,5 descontinuações por 100 pacientes-ano) tinham menores taxas que placebo (14,1 descontinuações por 100 pacientes-ano). As taxas de eventos adversos graves para upadacitinibe (15 mg com TI= 7,7 eventos por 100 pacientes-ano, 30 mg com TI= 9,2 eventos por 100 pacientes-ano) foram semelhantes entre as duas doses, mas menores que o placebo (TI= 12,2 eventos por 100 pacientes-ano).¹⁶

Acne foi o evento adverso relatado com mais frequência e foi maior com upadacitinibe que com

placebo. As taxas de infecção grave foram semelhantes entre grupos de tratamento e o placebo. As taxas de eventos cardiovasculares adversos maiores e de eventos tromboembólicos venosos foram menores que 0,1 eventos por 100 pacientes-ano. As taxas de neoplasias malignas estavam dentro da faixa esperada para a população em geral.¹⁶ Esses dados demonstram que upadacitinibe tem um bom perfil de segurança e é bem tolerado no tratamento de curto prazo da dermatite atópica moderada a grave.

CONCLUSÃO

As evidências das meta-análises de rede disponíveis em revisões sistemáticas de ensaios clínicos sugerem que dupilumabe e upadacitinibe, com alta certeza de evidência, e ciclosporina e azatioprina, com moderada certeza de evidência, são mais eficazes que placebo nos desfechos de eficácia (reduzir sinais clínicos em escalas, reduzir sintomas em escalas) para tratamento da dermatite atópica moderada a grave refratária à terapia tópica. Entretanto, as evidências sugerem que dupilumabe e upadacitinibe não diferem entre si, com alta certeza de evidência, bem como não diferem de ciclosporina e azatioprina, com baixa certeza de evidência. De maneira geral, dupilumabe, upadacitinibe, ciclosporina e azatioprina são bem tolerados e seguros, com eventos adversos específicos para cada fármaco e baixas taxas de eventos adversos.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Maria Helha, Wattusy e Aurélio declaram que não têm vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde, bem como não participam de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e

- Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Arq Asma, Alerg e Imunol. 2017;1(2).
2. Ponte P. Tratamento da Dermite Atópica Moderada a Grave em Adultos. J Port Soc Dermatology Venereol. 2018 Dec 27;76(4):373–92.
 3. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Sep 14;2020(9). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013206.pub2>.
 4. Ministério da Saúde (BR). Dermatite atópica. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/dermatite-atopica/>.
 5. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. Allergy. 2018 Jun 13;73(6):1284–93.
 6. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2014 Jul 10;371(2):130–9.
 7. Katayama I, Aihara M, Ohya Y, Saeki H, Shimojo N, Shoji S, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. Allergol Int. 2017 Apr;66(2):230–47.
 8. Rossberg S, Gerhold K, Geske T, Zimmermann K, Menke G, Zaino M, et al. Elevated blood eosinophils in early infancy are predictive of atopic dermatitis in children with risk for atopy. Pediatr Allergy Immunol. 2016 Nov;27(7):702–8.
 9. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. Living EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of Atopic Eczema [Internet]. 2022 [cited 2023 May 9]. p. 1–142. Available from: <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/clbm6nh6x07tw0d3qtyb1ukrt-0-atopic-eczema-gl-full-version-dec-2022.pdf>.
 10. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Dupilumabe: bula profissional [Internet]. Suzano SP; 2023. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=183260335>.
 11. AbbVie Farmacêutica. Rinvoq® (upadacitinibe): bula ao profissional [Internet]. São Paulo: AbbVie Farmacêutica; 2023. p. 1–57. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=198600017>.

12. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Dec 8;18(1):51.
13. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2017;7.
14. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatology*. 2020 Jun 1;156(6):659. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.0796>.
15. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, Di Giorgio S, Arents BWM, Burton T, Spuls PI, Schmitt J, Flohr C. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022 May 1;158(5):523-532. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0455>.
16. Guttman-Yassky E, Thyssen JP, Silverberg JI, Papp KA, Paller AS, Weidinger S, et al. Safety of upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: An integrated analysis of phase 3 studies. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2023;151(1):172–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.09.023>.