



A UTILIZAÇÃO DE MODULADORES DA INTERLEUCINA-4 NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

LUIZ FERNANDO MENEZES SOARES DE AZEVEDO, MARINA MARQUES NEVES,
LUÍS GUSTAVO CARDOSO RABELO, MARIA EDUARDA SALGADO MACIEL,
MARINA LINS DE ALBUQUERQUE MENDES

RESUMO

A Dermatite Atópica (DA) é uma doença genética e crônica caracterizada por prurido e pele ressecada. O aumento das interleucinas 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13) contribui para a estimulação da via de resposta Th2, levando aos sintomas da DA. Este estudo analisou a eficácia e segurança dos moduladores da IL-4 como alternativa aos tratamentos atuais. Utilizando a metodologia PRISMA, foram pesquisados artigos nos bancos de dados do PUBMED e do BVS. Foram selecionados 12 artigos para a revisão sistemática. Os estudos focaram na DA de grau moderado a grave, sendo a maioria realizada em adultos. O medicamento mais estudado foi o Dupilumab, com um estudo comparativo entre o Abrocitinib e o Dupilumab. Em relação aos mediadores inflamatórios da DA, todos os estudos mostraram redução da IL-4. Alguns permitiram o uso concomitante de outros medicamentos, principalmente para tratamentos tópicos. Os efeitos colaterais mais comuns do tratamento com os moduladores da IL-4 foram conjuntivite, reação no local da injeção, cefaleia, nasofaringite e infecção no trato respiratório superior. Com base na análise dos dados, conclui-se que o Dupilumab é uma opção segura e eficaz a longo prazo para o tratamento da DA em adultos. No entanto, ainda não há um consenso sobre o uso do Abrocitinib devido à falta de ensaios clínicos. São necessários mais estudos envolvendo crianças e adolescentes, que representam a maioria dos casos de DA, assim como pesquisas adicionais para comprovar a eficácia do Abrocitinib na população em geral. Portanto, os imunomoduladores da IL-4 têm potencial benéfico no tratamento da DA, mas são necessárias mais investigações para ampliar o conhecimento sobre seu uso em diferentes faixas etárias e para avaliar os benefícios e riscos do Abrocitinib.

Palavras-chave: Dupilumab; Abrocitinib; Tratamento da DA; Segurança; Imunologia.

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia, a Dermatite Atópica (DA) é uma doença genética e crônica, na qual o prurido e a pele seca são as principais características. Essa condição afeta cerca de 20% das crianças e 3% dos adultos em todo o mundo e é mais comum em países desenvolvidos. Na DA, há o aumento de interleucina-4 (IL-4) e interleucina-13 (IL-13), o que contribui para uma estimulação da via de resposta Th2, levando ao prurido, ativação de eosinófilo, produção de IgE e citocinas. Dessa forma, a utilização de moduladores da IL-4 busca impedir a ativação excessiva dessa via de resposta celular,

reduzindo os sintomas associados à DA. Portanto, objetiva-se, através desse estudo, analisar a eficácia e a segurança dos moduladores da IL-4 com a finalidade de servir como alternativa aos tratamentos atuais.

A DA é uma doença crônica que afeta milhares de pessoas da parcela populacional, com um enfoque maior na faixa etária infantil, visto que se constitui como um dos grupos mais acometidos por essa etiologia. Essa condição é caracterizada pela inflamação recorrente da pele associada a um ressecamento excessivo por diversos mecanismos relacionados com essa doença. A gravidade da doença é variável e depende de diversos fatores relacionados ao indivíduo, de maneira que pode ser considerada uma etiologia de origem multifatorial. Um dos principais mecanismos do desenvolvimento dessa doença consiste na ativação exacerbada da resposta Th2, a qual possui como característica a liberação de diversas citocinas, dentre elas a Interleucina 4 (IL-4) e Interleucina 13 (IL-13), que desencadeiam uma resposta inflamatória, essencial para as manifestações clínicas dessa condição observada numa parcela expressiva da população. Ademais, mesmo que outras citocinas possuem papel importante na constituição da doença, a IL-4 é caracterizada por possuir o papel central dessa etiologia, visto que é responsável pelo processo de polarização da resposta inflamatória, assim como pela ativação da IL-13 que está relacionada com o recrutamento de diversas células inflamatórias relacionadas com as manifestações da doença. Um outro aspecto de fundamental importância realizada pela IL-4 consiste na diminuição da barreira cutânea da pele através da diminuição de diversas proteínas estruturais necessárias para essa questão, de modo que promove uma menor retenção de umidade associada a uma maior entrada de patógenos nessa camada córnea, promovendo aspectos característicos dessa enfermidade. Sendo assim, tanto pelo acometimento significativo populacional, quanto pela necessidade de oferecimento de qualidade de vida, estão sendo desenvolvidas técnicas que visem a modulação da atuação dessa IL-4 nos seus receptores, visando o melhor prognóstico da doença e atenuação dos efeitos da DA.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização da presente revisão, foi empregada a metodologia PRISMA. Foram utilizadas as bases de dados do PUBMED e do BVS. Os descritores escolhidos pelo MESH foram “IL-4” e “atopic dermatitis”, juntamente com o booleano: “AND”. Foram incluídos artigos em inglês, do tipo clinical trial, realizados nos últimos 5 anos. Foram excluídos os estudos com metodologia incoerente, revisões sistemáticas, artigos com foco em interações medicamentosas, com amostra de pacientes portadores de outras doenças associadas, limitados ao estudo de apenas uma etnia e com análises de efeitos adversos específicos. Ao fim, foram 12 artigos selecionados para a realização da revisão sistemática.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os 12 artigos revisados tinham como foco o estudo da DA de grau moderado à grave, com exceção de um, que avaliou apenas os casos graves. Em relação à faixa etária estudada, somente dois estudos consideraram crianças, sendo um com faixa entre 6 e 12 anos e o outro entre 12 e 18 anos, e nos 10 artigos restantes foram analisados maiores de 18 anos. Apesar do menor número de estudos com crianças e adolescentes, essa é a faixa etária mais afetada pela DA. No que se refere ao medicamento utilizado, 11 dos 12 estudos selecionados tratavam apenas do imunomodulador Dupilumab, e um realizou um estudo comparativo entre o Abrocitinib e o Dupilumab, tendo como resultado a redução da IL-4 em todos os artigos. Essa diminuição fortalece a indicação do uso de Dupilumab na DA, uma vez que na maioria dos estudos ele foi o imunomodulador avaliado. No tocante ao uso concomitante de outros medicamentos, 25% dos artigos analisados não realizaram o uso de outros medicamentos

durante o tratamento da DA com o imunomodulador estudado, enquanto o restante permitiu o uso simultâneo de outros medicamentos para tratamentos tópicos ou sistêmicos. Desses estudos, cerca de 78% permitiram tratamentos tópicos e sistêmicos e o restante aceitou apenas tratamentos tópicos. Todos os estudos indicaram efeitos colaterais no tratamento da DA com os imunomoduladores, sendo os mais recorrentes a conjuntivite, presente em 91,7% dos resultados analisados nos artigos, a reação no local da injeção em 83,3% dos estudos, a cefaleia em 58,3%, a nasofaringite em 41,7% e alterações como infecção no trato respiratório superior, exacerbação da DA e fadiga apareceram em 33,3% dos artigos estudados. Devido ao alto número de efeitos colaterais, o uso desses imunomoduladores pode ser limitado, pois algumas dessas reações podem ser limitantes, principalmente no caso da exacerbação da DA.

Tabela 1: Comparação entre os estudos clínicos selecionados.

	Autor	Nº de pacientes	Grau de DA	Faixa etária	IM	IL-4	MCD	UCM	Efeito colateral
1.	Alexis, A. F., <i>et al.</i> (2019)	2058	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	EASI, IGA, POEM, PP-NRS, EQ-5D-3L, DLQI	SIM	SIM
2.	Ariëns, L.F.M., <i>et al.</i> (2020, janeiro)	138	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	EASI, IGA, POEM, DLQI, PP-NRS, TARC ⁺³	SIM	SIM
3.	Ariëns, L. F. M., <i>et al.</i> (2020, setembro)	210	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	EASI, TARC, POEM, PP-NRS, DLQI	NÃO	SIM
4.	Bieber, T. <i>et al.</i> (2021)	838	MD, GV	≥18 anos	DP, AB	↓	EASI, IGA	SIM ⁺²	SIM
5.	Cork, M.J., <i>et al.</i> (2020)	40	MD, GV	≥12 anos <18 anos	DP	↓	EASI, IGA	SIM	SIM
6.	Cork, M.J., <i>et al.</i> (2021)	37	GV	≥ 6, < 12	DP	↓	EASI, CDLQI	NÃO	SIM
7.	Deleuran, M., <i>et al.</i> (2020)*1	1491	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	IGA, EASI, PP-NRS, DLQI e POEM	SIM ⁺²	SIM
8.	Seegräber, M., <i>et al.</i> (2018)	3065	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	EASI, IGA, TARC, NRS, SCORAD	SIM	SIM
9.	Guttman-Yassky, E., <i>et al.</i> (2019)	54	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	EASI, TARC, SCORAD	NÃO	SIM
10.	Tofte, S. J. <i>et al.</i> (2018)	233	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	EASI, IGA, SCORAD, PP-NRS, 5-D prurido	SIM	SIM
11.	Tsianakas, A. <i>et al.</i> (2018)	64	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	QoLIAD	SIM	SIM
12.	Wollenberg A., <i>et al.</i> (2020)	1376	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	EASI, IGA	SIM	SIM

MD: Moderado; GV: Grave; IM: Imunomodulador; MCD: Marcador; UCM: Uso concomitante de outros medicamentos; DP: Dupilumab; AB: Abrocitinib; DLQI: Dermatology Life Quality Index; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; PP-NRS: Peak Pruritus Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; EQ-5D-3L: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression; TARC: Serum thymus and activation-regulated chemokine; PARC: Pulmonary and activation-regulated

chemokine; NRS: Numeric Rating Scale; SCORAD: Scoring of Atopic Dermatitis; 5-D prurido: Escala de 5 dimensões do prurido; QoLIAD: Quality of Life Index for Atopic Dermatitis;

*¹ Adultos que já participam de outros ensaios clínicos de fase 1 a 3 para DA moderada a grave.

*² Uso concomitante de tratamentos tópicos, apenas descontinuou tratamentos sistêmicos.

*³ Outros marcadores: PARC, periostina e IL-22, eotaxina-1 e eotaxina-3.

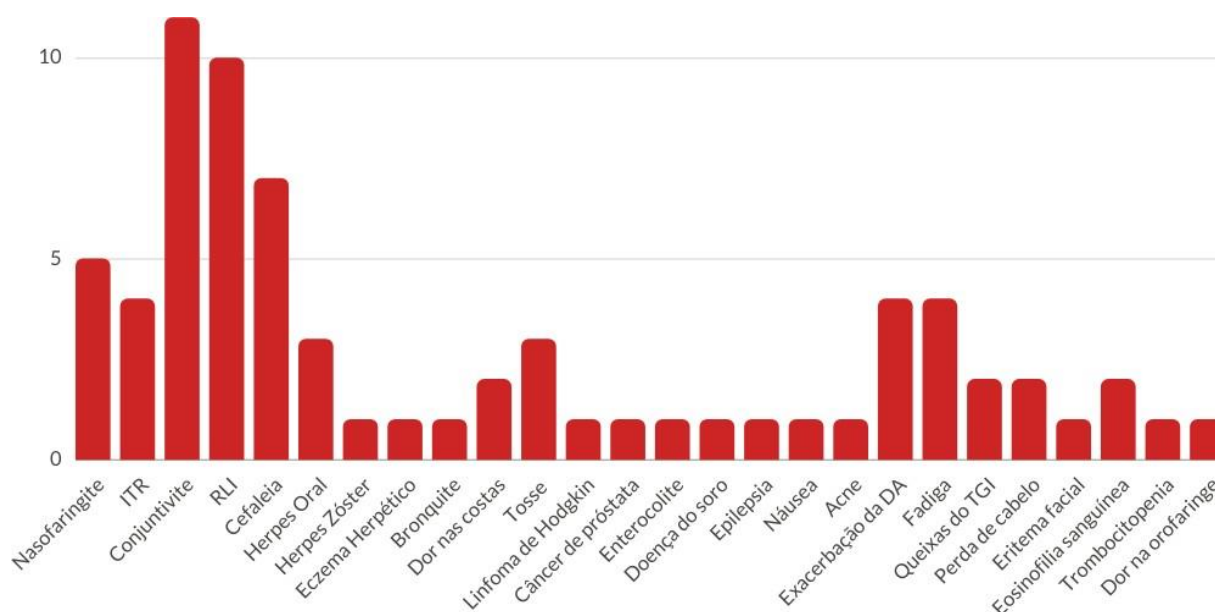


Figura 2: Efeitos adversos encontrados em todos os 12 artigos revisados.

4 CONCLUSÃO

De acordo com a análise dos dados dos artigos selecionados, conclui-se que há consenso sobre a utilização do Dupilumab como alternativa aos tratamentos atuais, em adultos, da DA, de maneira segura e eficaz a longo prazo. No entanto, os estudos mostram que não há um consenso relacionado ao uso do Abrocitinib, devido ao baixo número de ensaios clínicos envolvendo esse medicamento. Ademais, Dupilumab e Abrocitinib apresentam diversos efeitos colaterais, de grau leve a moderado, que influenciam na inclusão deles no arsenal terapêutico da DA. Logo, apesar do evidente potencial benéfico relacionado ao uso de imunomoduladores da IL-4, são necessários novos estudos que abranjam a parcela populacional relacionada a crianças e adolescentes, visto que são parte majoritária dos casos de DA, assim como a elaboração de mais estudos que comprovam a eficácia do Abrocitinib na população em geral.

REFERÊNCIAS

ALEXIS, A. F. et al. Efficacy of dupilumab in different racial subgroups of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis in three randomized, placebo-controlled phase 3 trials. **Journal of drugs in dermatology: JDD**, v. 18, n. 8, p. 804–813, ago. 2019.

ARIËNS, L. F. M. et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-

treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the **BioDay registry**. **Allergy**, v. 75, n. 1, p. 116–126, jan. 2020.

ARIËNS, L. F. M. et al. Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-Week results from the Dutch BioDay registry. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 84, n. 4, p. 1000–1009, set. 2020.

BIEBER, T. et al. & JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. **The New England Journal of Medicine**, v. 384 n. 12, p. 1101–1112, mar. 2021

CORK, M. J., et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. **The British Journal of Dermatology**, v. 182, n.1, p. 85–96, jan. 2020.

CORK, M. J., et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. **The British journal of dermatology**, v. 184, n. 5, p. 857–870, mai. 2021.

DELEURAN, M. et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 82, n. 2, p. 377–388, jul. 2020.

SEEGRÄBER, et al. (2018). Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 11, n. 5, p. 467–474, mar. 2018.

GUTTMAN-YASSKY, E. (2019). Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 143, n. 1, p. 155–172, jan. 2019.

TOFTE, S. J. et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: A pooled analysis of two phase 2 clinical trials: A pooled analysis of two phase 2 clinical trials. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 30, n. 9, p. 529–541, set. 2018.

TSIANAKAS, A. et al. Dupilumab treatment improves quality of life in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized, placebo-controlled clinical trial. **The British Journal of Dermatology**, v. 178, n. 2, p. 406–414, fev. 2018.

WOLLENBERG, A., et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). **The British Journal of Dermatology**, v. 182, n. 5, p. 1120–1135, mai. 2020.