

Uso de imunobiológicos nos eczemas atópicos refratários ao tratamento convencional: uma revisão sistemática

Use of immunobiologicals in atopic eczema refractory to conventional treatment:
a systematic review

Uso de inmunobiológicos en el eczema atópico refractario al tratamiento convencional:
una revisión sistemática

Maria Eduarda Souza Valdevino¹, Lívio Vasconcelos do Egypto¹, Mateus Sena de Costa Santos².

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança dos imunomoduladores no tratamento da dermatite atópica, analisando as evidências disponíveis na literatura. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura baseada na seleção de estudos científicos relevantes, considerando ensaios clínicos randomizados. A busca foi conduzida em cinco bases de dados científicas, nacionais e internacionais, utilizando descritores específicos relacionados ao tema. **Resultados:** Os achados indicam que os imunomoduladores apresentam benefícios no controle da inflamação e na redução da gravidade dos sintomas, porém há variações na resposta clínica entre os pacientes. Além disso, limitações metodológicas dos estudos analisados dificultam uma conclusão definitiva sobre a superioridade dessa abordagem em relação a outras opções disponíveis. Portanto, há necessidade de ensaios clínicos mais robustos e de maior durabilidade para avaliar a segurança a longo prazo. A heterogeneidade dos protocolos e a falta de padronização nos critérios de inclusão e exclusão dos pacientes, são desafios para a consolidação dos imunomoduladores como tratamento de escolha. **Considerações finais:** Os imunomoduladores representam uma alternativa terapêutica relevante para a dermatite atópica grave, porém sua aplicação clínica ainda requer maior respaldo científico. Estudos futuros devem focar na padronização metodológica e no acompanhamento prolongado dos pacientes para garantir maior segurança e eficácia no uso desses medicamentos.

Palavras-chave: Dermatite atópica, Eczema, Dermatite eczematosa, Fatores Imunológicos, Tratamento farmacológico.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of immunomodulators in the treatment of atopic dermatitis, analyzing the evidence available in the literature. **Methods:** A literature review was performed based on the selection of relevant scientific studies, considering scientific clinical trials. The search was conducted in five national and international scientific databases, using specific descriptors related to the topic. **Results:** The results indicate that immunomodulators have benefits in controlling inflammation and reducing the severity of symptoms, but there are variations in the clinical response among patients. In addition, the methodological specifications of the studies studied make it difficult to make a definitive decision on the superiority of this

¹ Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos - PB.

² Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN), Mossoró - RN.

approach in relation to other available options. Therefore, there is a need for more robust and longer-lasting clinical trials to assess long-term safety. The heterogeneity of protocols and the lack of standardization in the inclusion and exclusion criteria of patients are challenges for the consolidation of immunomodulators as the treatment of choice. **Conclusion:** Immunomodulators represent a relevant therapeutic alternative for severe atopic dermatitis, but their clinical application still requires greater scientific support. Future studies should focus on methodological standardization and prolonged patient monitoring to ensure greater safety and efficacy in the use of these medications.

Keywords: Dermatitis, Atopic, Eczema, Dermatitis, Eczematous, Immunologic factors, Drug therapy.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de los inmunomoduladores en el tratamiento de la dermatitis atópica, analizando la evidencia disponible en la literatura. **Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura basada en la selección de estudios científicos relevantes, considerando ensayos clínicos científicos. La búsqueda se realizó en cinco bases de datos científicas nacionales e internacionales, utilizando descriptores específicos relacionados con el tema. **Resultados:** Los resultados indican que los inmunomoduladores tienen beneficios en el control de la inflamación y la reducción de la severidad de los síntomas, pero existen variaciones en la respuesta clínica entre pacientes. Además, las especificaciones metodológicas de los estudios estudiados dificultan tomar una decisión definitiva sobre la superioridad de este enfoque sobre otras opciones disponibles. Por lo tanto, es necesario realizar ensayos clínicos más sólidos y duraderos para evaluar la seguridad a largo plazo. La heterogeneidad de los protocolos y la falta de estandarización en los criterios de inclusión y exclusión de pacientes son desafíos para la consolidación de los inmunomoduladores como tratamiento de elección. **Conclusión:** Los inmunomoduladores representan una alternativa terapéutica relevante para la dermatitis atópica grave, pero su aplicación clínica aún requiere mayor sustento científico. Los estudios futuros deberían centrarse en la estandarización metodológica y la monitorización prolongada de los pacientes para garantizar una mayor seguridad y eficacia en el uso de estos medicamentos.

Palabras clave: Dermatitis atópica, Eccema, Dermatitis Eccematosa, Factores inmunológicos, Quimioterapia.

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença cutânea crônica e recidivante inflamatória, de origem multifatorial. A manifestação clínica desta condição é a ocorrência prurido cutâneo de intensidade variada e de eczema, o qual em seu estágio crônico é caracterizado por uma placa eritematosa bem definida, apresentando descamação e liquenificação. A principal faixa etária acometida é a pediátrica, normalmente manifestada ainda no primeiro ano de vida, e há uma forte correlação hereditária, com antecedentes pessoais ou familiares de atopia. (ANTUNES AA, et al., 2017; BELDA W, et al., 2014)

Há uma associação corriqueira com outras afecções atópicas, destacadamente a asma e alergias alimentares, tornando fundamental a identificação dos fatores desencadeantes das exacerbações desta doença, notadamente os agentes infecciosos, alérgenos alimentares e aeroalérgenos. (ANTUNES AA, et al., 2017). A sua fisiopatologia está relacionada às disfunções do sistema imune, à barreira cutânea fragilizada predispondo a rupturas, além da influência de fatores genéticos. Notadamente, as citocinas do tipo 2 e as interleucinas 17 e a 22, apresentam papel crucial na etiologia da DA. Diante disso, o rompimento nessa barreira epidérmica contribui para a penetração de alérgenos e de agentes microbianos (KIM J, et al., 2019).

A sua abordagem terapêutica é uma conduta a longo prazo, por se tratar de uma condição crônica. A base deste tratamento é a tríade: hidratação da pele, controle dos fatores desencadeantes e o uso correto dos anti-inflamatórios. A primeira linha é a aplicação de emolientes e hidratantes para manutenção da integridade da pele, em todas as fases da doença. Para o controle das exacerbações, usa-se corticoides tópicos (CT) – preferencialmente - ou inibidores da calcineurina. Todavia, o uso prolongado dos corticoides está associado a uma gama de efeitos adversos, interferindo na absorção percutânea e com potencial para causar repercussões sistêmicas, como supressão da função adrenal. (GUILLEN JSQ, 2020; PRADO E, et al., 2022).

O prurido crônico, persistente por mais de 6 semanas, é um dos sintomas mais relatados e está associado à redução da qualidade de vida. Para além das condutas supracitadas, deve-se incluir anti-histamínicos orais para o controle desse sintoma, preferencialmente de primeira geração devido ao seu poder sedativo. (GUILLEN JSQ, 2020; PRADO E, et al., 2022). O Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) permite avaliar a gravidade da DA. A pontuação final obtida a partir da sua aplicação, classifica a dermatite em: leve (se menor que 25), moderada (entre 25 e 50) e grave (acima de 50) (ANTUNES AA, et al., 2017).

No atual cenário do tratamento da dermatite atópica grave e refratária à terapêutica usual, a terapia adjuvante com uso de imunossuppressores sistêmicos está bem indicada, com prescrições "off-label". Apesar de serem abordagens mais estabelecidas clinicamente e com maior disponibilidade, o uso de imunobiológicos e pequenas moléculas está se evidenciando, devido a sua segurança clínica e menor necessidade de avaliações laboratoriais intensas, em comparação aos imunossuppressores. Entretanto, uma barreira enfrentada na abordagem terapêutica desses pacientes é o restrito arsenal de estudos controlados visando avaliar a eficácia dessas medicações, bem como seu perfil de efeitos colaterais. (PRADO E, et al., 2022).

A dermatite atópica está relacionada a uma diversidade de impactos negativos na qualidade de vida dos pacientes, especialmente aqueles com quadros clínicos mais exacerbados e de difícil controle. A depressão, baixa autoestima, distúrbios do sono, redução do bem-estar e da capacidade funcional são alguns dos principais achados dos pacientes pediátricos com DA (BRAGA SG, et al., 2023). Diante desse impacto negativo, são fundamentais estudos direcionados à elucidação de lacunas terapêuticas que possam proporcionar melhor controle clínico da doença e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

A justificativa para este trabalho está fundamentada na carência de estudos sistêmicos e detalhados acerca dos efeitos clínicos do uso de imunomoduladores nos quadros de DA grave e refratária ao tratamento convencional. Esta, por sua vez, é uma condição clínica desafiadora, cuja abordagem terapêutica convencional encontra limitações devido ao seu perfil de efeitos colaterais e necessidade de um acompanhamento laboratorial mais intenso, além dos impactos na qualidade de vida desses pacientes, intimamente relacionados ao curso clínico da doença. O objetivo geral deste estudo é avaliar o desfecho clínico do uso de imunomoduladores em pacientes com dermatite atópica grave e refratária ao tratamento convencional.

MÉTODOS

Para realizar uma revisão sistemática detalhada sobre o uso de imunomoduladores na terapêutica da dermatite atópica refratária, partiu-se da definição da questão conforme estratégia PICO, que clarifica a população de estudo, a intervenção, a comparação e os desfechos observados. Trata-se de um modelo conceitual de recuperação de informações em saúde, essencial no desenvolvimento de revisões sistemáticas, sendo uma ferramenta padronizada que permite elencar elementos fundamentais na estratégia de busca com foco em evidências: população, intervenção, controle e objetivo (ARAÚJO WCO, 2020). Toda a busca, seguiu a seguinte questão norteadora: "Qual o desfecho clínico do uso de imunomoduladores no tratamento de pacientes com dermatite atópica grave ou refratária ao tratamento convencional?"

A revisão sistemática é uma evidência científica de alta qualidade, por se tratar de um compilado de todos os estudos originais acerca de uma determinada temática, determinada por uma questão de investigação bem definida. Para isso, deve-se estabelecer um protocolo de investigação bem definido e registrado, objetivando a realização de pesquisas abrangentes, metodologicamente rigorosas, imparciais e explícitas, permitindo uma análise crítica, transparente e com o mínimo de viés. Esta pesquisa exaustiva da literatura deve ser realizada por pelo menos dois avaliadores, para o processo de triagem e extração de dados (DONATO H e DONATO M, 2019).

A população-alvo desta revisão consistiu em pessoas com dermatite atópica grave e refratária, representando casos de tratamentos convencionais que não conseguiram controlar as crises eczematosas de forma adequada. Essa condição desafiadora ressalta a importância de explorar terapias alternativas, como o uso de imunomoduladores, evidenciada por estudos preliminares como uma opção terapêutica promissora.

O protocolo utilizado para a condução desta revisão sistemática foi o Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Prisma, 2021) e o registro foi realizado na PROSPERO, sob número CRD420251041695. A busca por literatura relevante foi realizada em várias bases de dados importantes como Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Embase, US National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Para a busca, utilizou-se os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), nas línguas portuguesa e inglesa, dependendo da base de dados, intercalados pelo operador booleano “AND”. As estratégias de buscas realizadas em cada base de dados, está descrita no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Estratégia de busca desenvolvida em cada base de dado usada na execução da revisão.

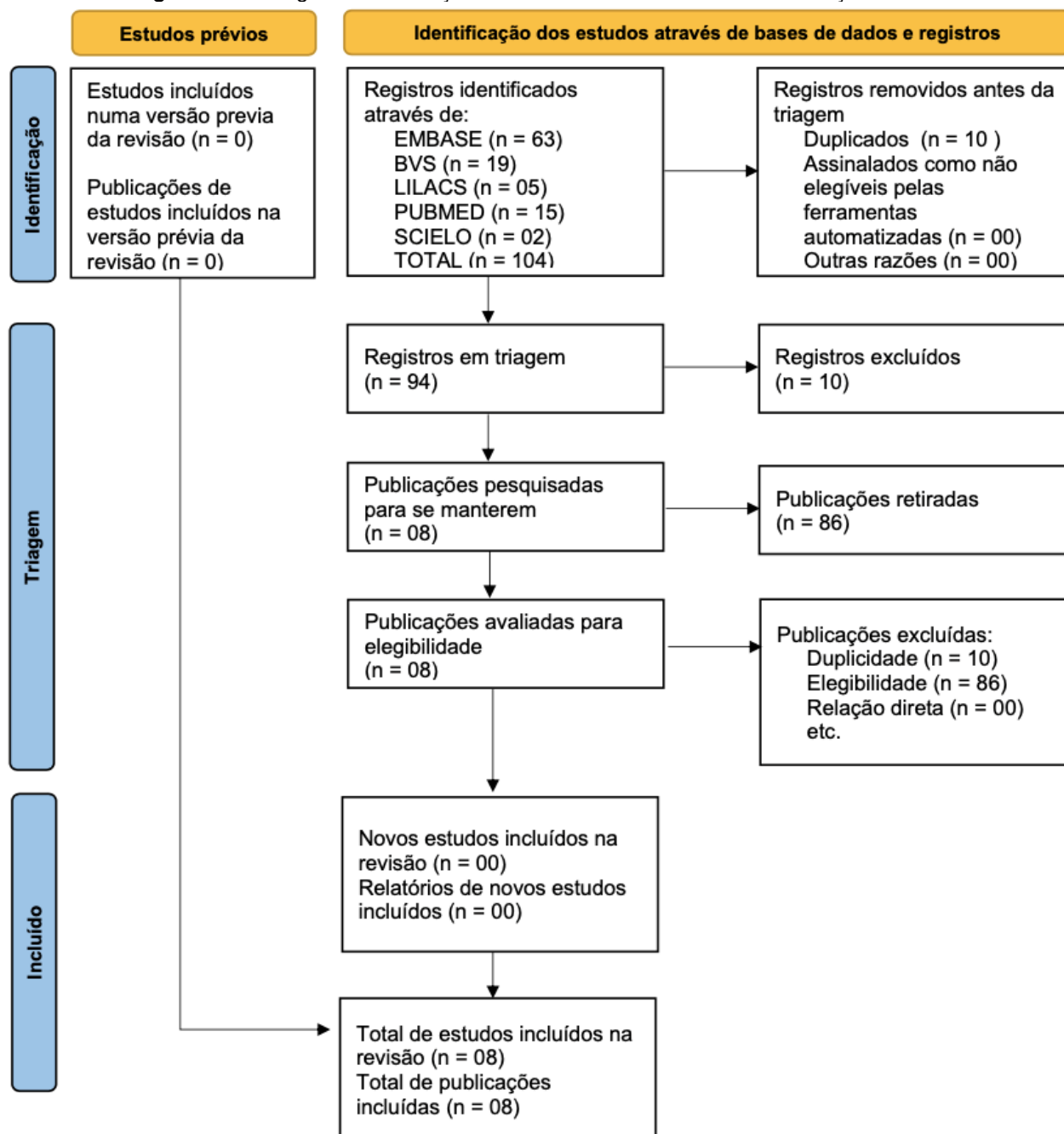
Base de dados	Estratégia de busca
Embase	('atopic dermatitis'/exp OR 'atopic eczema' OR 'eczema') AND ('biological product'/exp OR 'immunobiologic agent' OR biologics OR 'monoclonal antibody'/exp) AND ('refractory disease' OR 'treatment failure'/exp OR refractory OR resistant) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
PubMed	("Atopic Dermatitis" OR "Atopic Eczema") AND (biologics OR immunobiologics OR "Biological Products" OR "Monoclonal Antibodies") AND (refractory OR "treatment failure" OR resistant)
Scielo	("Dermatite Atópica" OR "Eczema Atópico" OR "Atopic Dermatitis" OR "Atopic Eczema") AND (imunobiológicos OR "Produtos Biológicos" OR biologics OR "Biological Products")
BVS	("Dermatite Atópica" OR "Eczema Atópico") AND (imunobiológicos OR "Produtos Biológicos")
LILACS	("Dermatite Atópica" OR "Eczema Atópico") AND (imunobiológicos OR "Produtos Biológicos")

Fonte: Valdevino MES, et al., 2025.

Os critérios de inclusão abrangiam estudos em de qualquer língua, sem recorte temporal, envolvendo pacientes de todas as idades. Critérios de exclusão foram aplicados para excluir estudos que não relataram desfechos clínicos do uso dos imunomoduladores, não apresentaram disponibilidade gratuita e cuja metodologia não foi compatível com ensaio clínico randomizado. Os materiais foram avaliados e elencados mediante a um processo de avaliação por pares, em duplo cego, e nos casos de divergência de classificação, os pares discutiram e chegaram a um consenso sobre a inclusão ou exclusão dos estudos.

O procedimento de busca nas bases de dados elencadas resultou em 104 publicações, totalizando, após a aplicação de análise das duplicatas, 94 artigos. Dessas produções dispostas, a partir do seguimento da análise criteriosa dos avaliadores mediante a aplicação dos critérios de elegibilidade, 9 produções científicas foram selecionadas para análise e síntese de dados, além da avaliação da qualidade da evidência científica.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos conforme Recomendação Prisma.



Fonte: Valdevino MES, et al., 2025.

A avaliação da qualidade dos estudos selecionados foi realizada pela Escala Jaddad, a qual é simples e confiável para análise de ensaios clínicos randomizados, destacando a relevância da randomização e do duplo-cego na confiabilidade dos resultados (JADDAD AR, et al., 1996). Esta admite a avaliação de 3 itens: randomização, cegamento e relato de todos os pacientes; mediante o emprego de 5 questionamentos. Para os dois primeiros parâmetros supracitados, a pontuação máxima é de 2 pontos, enquanto para o terceiro, é

de 1 ponto; ambos admitem 0 como pontuação mínima. Dessa forma, produções cuja avaliação resultou em 0-2 pontos são consideradas de “baixa qualidade metodológica”, enquanto as de 3-5, são de “alta qualidade metodológica”. (POLMANN H, et al., 2021).

A análise dos dados foi realizada de forma sistemática e criteriosa, com a extração de informações relevantes relacionadas aos participantes, intervenções, desfechos e resultados de cada estudo incluído. Esses dados foram então sintetizados e analisados de maneira aprofundada, visando identificar padrões, tendências e associações significativas entre o uso do imunomodulador e desfechos clínicos esperados.

Por fim, os resultados obtidos foram interpretados à luz dos objetivos da revisão e das evidências disponíveis na literatura científica, considerando a qualidade dos estudos incluídos, a consistência dos achados e as limitações identificadas durante o processo de revisão. Essa análise crítica dos resultados permite uma compreensão mais aprofundada das implicações clínicas e terapêuticas do uso dos imunomoduladores no tratamento das dermatites atópicas graves e refratárias, fornecendo insights valiosos para a prática clínica e orientando futuras pesquisas na área.

RESULTADOS

No **Quadro 2**, estão expostos dados acerca da caracterização geral dos artigos selecionados sobre o uso de imunobiológico nas dermatites atópicas graves e refratárias. Para isso, os parâmetros analisados incluíram a descrição dos autores; título; idioma; periódico de publicação e tipo de estudo de cada trabalho. Mediante a esses detalhamentos, pode-se inferir uma melhor compreensão sobre a diversidade e abrangência dos estudos examinados na presente revisão.

Quadro 2 - Caracterização geral dos artigos selecionados.

Autores (Ano)	Idioma	Periódico	Tipo de Estudo
Beck, et al. (2023)	Inglês	J Am Acad Dermatol	Ensaio clínico randomizado
Iyengar, et al. (2013)	Inglês	Int Arch Allergy Immunol	Ensaio clínico randomizado
M. de Bruin-Weller, et al. (2018)	Inglês	British Journal of Dermatology	Ensaio clínico randomizado
Oldhoff, et al. (2005)	Inglês	Allergy	Ensaio clínico randomizado
Robinet, et al. (1997)	Inglês	Journal of the American Academy of Dermatology	Ensaio clínico randomizado
Ruzicka, et al. (2017)	Inglês	The New England Journal of Medicine	Ensaio clínico randomizado
Silverberg, et al. (2022)	Inglês	J Allergy Clin Immunol Pract	Ensaio clínico randomizado
Simpson, et al. (2018)	Inglês	J Am Acad Dermatol	Ensaio clínico randomizado

Fonte: Valdevino MES, et al., 2025. Dados extraídos das bases de dados.

O **Quadro 3**, detalha as características metodológicas e conclusões dos oito estudos incluídos na presente revisão. Para cada um deles, foram destacadas informações acerca do objetivo do trabalho; método de execução; amostra estudada, principais resultados e conclusões. Cada um deles permitiu a descoberta de informações relevantes sobre o manejo clínico com imunobiológicos, em pacientes com DA grave ou refratária. Os resultados abrangem desfechos importantes no que tange a eficácia dessa abordagem, melhorias no prognóstico da doença e as repercussões fisiológicas dessa abordagem terapêutica.

Quadro 3 - Desfechos clínicos de imunomoduladores em doenças dermatológicas.

Autores e Ano	Objetivo do Estudo	Método do Estudo	Amostra	Principais Resultados	Conclusões
Robinet, et al. (1997)	Avaliar a eficácia e segurança do anticorpo monoclonal anti-CD4 (B-F5) em adultos com DA grave refratária.	Estudo piloto com 3 pacientes com DA grave e 2 com psoríase (controle). B-F5 foi infundido por 2 dias (1 mg/kg/dia). Monitoramento clínico e laboratorial por 60 dias.	3 pacientes com DA grave (idade: 22-30 anos; sexo masculino)	- 2 pacientes tiveram melhora clínica (redução do índice clínico). - 1 paciente apresentou piora (aumento de eosinófilos e ativação de células Th2). - Efeitos adversos: náuseas, vômitos, cefaleia (transitórios).	O anti-CD4 pode ser potencialmente útil em DA grave, mas há risco de exacerbar o desequilíbrio Th1/Th2 . Necessários estudos maiores para padronização.
Silverberg, et al. (2022)	Avaliar o impacto do dupilumabe nas taxas de hospitalização (todas as causas e relacionadas à DA) em adultos com DA moderada a grave.	Análise <i>post hoc</i> de 7 ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo. Pacientes receberam dupilumabe (300 mg a cada 2 semanas [q2w] ou semanal [qw]) ou placebo (com/sem corticosteroides tópicos). Monitoramento por até 52 semanas.	2.932 pacientes (1.841 no grupo dupilumabe; 1.091 no grupo controle)	- Redução de 62% nas hospitalizações por todas as causas com dupilumabe (3,8 vs. 9,0 eventos/100 pacientes-ano [PY]; $P < 0,001$). - Redução de 79% nas hospitalizações por DA (1,0 vs. 4,1 eventos/100 PY; $P < 0,001$). - Duração reduzida de internações por DA: 8,6 vs. 38,9 dias/100 PY.	Dupilumabe reduz significativamente hospitalizações e duração de internações em DA moderada a grave, demonstrando benefícios clínicos e econômicos.
Beck, et al. (2023)	Avaliar o impacto do tralokinumabe (anticorpo monoclonal anti-IL-13) na diversidade microbiana e na abundância de <i>S. aureus</i> em pacientes com DA moderada a grave.	Análise de subgrupo do ensaio clínico ECZTRA 1 (fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo). Pacientes receberam tralokinumabe (300 mg a cada 2 semanas) ou placebo por 16 semanas. Microbioma cutâneo foi avaliado em lesões de pele.	84 pacientes (59 tralokinumabe; 25 placebo)	- Redução de 20,7x na abundância de <i>S. aureus</i> com tralokinumabe vs. placebo ($P < 0,0001$). - Aumento da diversidade microbiana (índice Shannon) a partir da semana 8 ($P < 0,05$). - Aumento de <i>Staphylococci</i> coagulase-negativos (comensais).	Tralokinumabe melhora a disbiose microbiana na DA, reduzindo <i>S. aureus</i> e aumentando a diversidade bacteriana, sugerindo benefícios clínicos além do controle da inflamação.
Oldhoff, et al. (2005)	Avaliar a eficácia do mepolizumabe (anti-IL-5) na redução de eosinófilos e sintomas clínicos em pacientes com DA moderada a grave.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Pacientes receberam duas doses de 750 mg de mepolizumabe ou placebo (intervalo de 1 semana). Avaliação em 14 dias.	40 pacientes (18 mepolizumabe; 22 placebo)	- Redução significativa de eosinófilos no sangue no grupo mepolizumabe ($P < 0,05$). - Sem melhora clínica significativa no SCORAD, prurido ou TARC ($P > 0,05$). - Melhora modesta ($<50\%$) no PGA em 72% vs. 41% ($P < 0,05$).	Mepolizumabe reduziu eosinófilos, mas não melhorou significativamente os sintomas da DA em 2 semanas, sugerindo papel limitado da IL-5 na fase aguda da doença.

Autores e Ano	Objetivo do Estudo	Método do Estudo	Amostra	Principais Resultados	Conclusões
Iyengar, et al. (2013)	Avaliar os efeitos imunomoduladores do omalizumabe (anti-IgE) em citocinas associadas à via TSLP e desfechos clínicos em DA grave.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Pacientes receberam omalizumabe (n=4) ou placebo (n=4) a cada 2-4 semanas por 24 semanas.	8 crianças (4-22 anos; IgE médio=1.068 UI/ml)	- Redução significativa de TSLP, OX40L, TARC e IL-9 (citocinas pró-inflamatórias) no grupo omalizumabe. - Aumento de IL-10 (citocina tolerogênica). - Melhora no SCORAD (20-50%), mas sem diferença estatística vs. placebo (45-80%).	Omalizumabe modula a resposta Th2, reduzindo citocinas pró-inflamatórias, porém sem superioridade clínica frente ao placebo neste estudo piloto.
M. de Bruin-Weller, et al. (2018)	Avaliar a eficácia e segurança do dupilumabe em adultos com DA grave refratários ou intolerantes à ciclosporina A.	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo (fase III), com 16 semanas de tratamento. Dupilumabe (300 mg semanal ou quinzenal) + corticoide tópico vs. placebo + corticoide tópico.	325 adultos com DA moderada a grave: - 110: dupilumabe semanal - 107: dupilumabe quinzenal - 108: placebo	- Eficácia: 59%-62% dos pacientes em dupilumabe atingiram $\geq 75\%$ de melhora no EASI vs. 29,6% no placebo ($p < 0,001$). - Sintomas: Redução significativa de prurido, melhora na qualidade de vida e humor. - Segurança: Mais conjuntivite e reações no local de injeção com dupilumabe; mais infecções cutâneas e exacerbações de DA no placebo.	Dupilumabe + corticoide tópico é eficaz e seguro para DA grave em pacientes com falha/intolerância à ciclosporina, com melhora clínica e qualidade de vida.
Simpson, et al. (2018)	Investigar a eficácia e segurança do lebrikizumab como terapia adicional aos corticosteroides tópicos (TCS) em adultos com DA moderada a grave.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, fase II. Pacientes receberam lebrikizumab (125 mg dose única, 250 mg dose única, 125 mg a cada 4 semanas) ou placebo por 12 semanas, combinado com TCS.	209 pacientes adultos (18-75 anos) com DA moderada a grave (EASI ≥ 14 , IGA ≥ 3) e histórico de resposta inadequada a TCS.	- EASI-50: 82,4% no grupo lebrikizumab 125 mg a cada 4 semanas vs. 62,3% no placebo ($P=0,026$). - EASI-75: 54,9% vs. 34,0% ($P=0,036$). - Perfil de segurança similar ao placebo (eventos adversos leves/moderados).	Lebrikizumab (125 mg a cada 4 semanas) demonstrou eficácia significativa como terapia adicional aos TCS, com boa tolerabilidade. A IL-13 é um alvo promissor para DA moderada a grave.
Ruzicka, et al. (2017)	Avaliar a eficácia do nemolizumab (anti-IL-31RA) no tratamento do prurido em dermatite atópica moderada/grave	Ensaio clínico fase 2, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	Pacientes com dermatite atópica (EASI 28,2-32,4; área afetada 44,8-55,9%)	Nemolizumab (doses variáveis) vs placebo por 12 semanas. - Redução significativa do prurido ($p < 0,05$) - Menor uso de glicocorticoides tópicos - Melhora nos escores EASI	Nemolizumab demonstrou eficácia no controle do prurido e sinais clínicos, com perfil de segurança adequado

Fonte: Valdevino MES, et al., 2025. Dados extraídos das bases de dados.

O **Quadro 4**, exibe a análise metodológica dos trabalhos selecionados na presente Revisão Sistemática, mediante o emprego da escala Jaddad como ferramenta de avaliação. O desempenho alcançado por cada estudo diante dos questionamentos desse instrumento, permitiram maior confiabilidade para a interpretação dos resultados alcançados por estes, através de uma visão ampla acerca da randomização, cegamento e relato de todos os pacientes.

Quadro 4- Avaliação de risco de viés com a escala JADDAD.

Autores (Ano)	O estudo foi descrito como randomizado?	A randomização foi descrita e é adequada	Houve comparações e resultados	As comparações e resultados foram descritos e são adequados	Foram descritas as perdas e exclusões	Pontuação
Robinet, et al. (1997)	Sim	Sim	Sim, comparou 3 pacientes com AD e 2 com psoríase	Parcialmente, amostra pequena limita robustez	Não menciona perdas/exclusões nem apresenta em quadro	3/5
Beck, et al. (2023)	Sim, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Sim, randomização 3:1 (tralokinumab:placebo) com estratificação por gravidade	Sim, comparou tralokinumab vs placebo em 802 pacientes (subanálise em 84)	Sim, com análise estatística robusta ($p < 0,0001$ para redução de <i>S. aureus</i>)	Sim, descritas no fluxograma do estudo principal	5/5
Silverberg, et al. (2022)	Sim, análise post-hoc de 7 RCTs	Sim, randomização 1:1 ou 3:1:3 nos estudos originais	Sim, dupilumab vs placebo em 2.932 pacientes	Sim, com RR significativos (0,21-0,38; $p < 0,001$)	Sim, nos estudos originais incluídos	5/5
Oldhoff, et al. (2005)	Sim, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Sim, randomização 1:1 (mepolizumab:placebo) com estratificação por centro.	Sim, comparou mepolizumab ($n=18$) vs placebo ($n=22$) em pacientes com DA moderada a grave.	Parcialmente. Redução significativa de eosinófilos ($p < 0,05$), mas sem melhora clínica significativa (PGA: $p=0,115$).	Sim, descritas no fluxograma (3 desistências: 2 no grupo mepolizumab, 1 no placebo).	4/5
Iyengar, et al. (2013)	Sim, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Sim, randomização 1:1 (omalizumab:placebo), mas com desequilíbrio de idade entre grupos (7,4 vs 15,8 anos).	Sim, comparou omalizumab ($n=4$) vs placebo ($n=4$) em crianças/adolescentes com DA grave.	Sim, redução significativa de TSLP, OX40L e TARC ($p < 0,05$), mas melhora clínica (SCORAD) similar ao placebo.	Não houveram perdas, mas amostra muito pequena ($n=8$) limitou a generalização.	5/5
Ruzicka, et al. (2017)	Sim	Sim (randomização duplo-cega, placebo-controlada)	Sim (nemolizumab vs. placebo)	Sim (resultados primários e secundários detalhados)	Sim (dados excluídos após terapia de resgate)	5/5
de Bruin-Weller, et al. (2018)	Sim	Sim (randomizado, duplo-cego, placebo-controlado)	Sim (dupilumab + TCS vs. placebo + TCS)	Sim (EASI-75, IGA, SCORAD-50)	Sim (descritas no fluxo do estudo)	5/5
Simpson, et al. (2018) - TREBLE	Sim	Sim (randomização 1:1:1:1, duplo-cego)	Sim (lebrikizumab + TCS vs. placebo + TCS)	Sim (EASI-50, EASI-75, IGA, SCORAD-50)	Sim (descritas no fluxo e suplemento)	5/5

Fonte: Valdevino MES, et al., 2025. Dados extraídos das bases de dados.

A avaliação do risco de viés utilizando a escala JADDAD revela que a maioria dos estudos apresentou metodologia robusta, com descrição adequada da randomização, comparações estatisticamente significativas e relato transparente de perdas e exclusões. Todos os estudos selecionados obtiveram pontuações entre 3 e 5 pontos, classificados como sendo de alta qualidade metodológica. No entanto, alguns trabalhos, como Robinet E, et al. (1997) e Iyengar SR, et al. (2013), apresentam limitações relevantes, como amostras pequenas, ausência de relato de perdas ou desequilíbrios entre os grupos, o que pode comprometer a validade interna dos resultados. Esses fatores aumentam o risco de viés de seleção e de atrito, limitando a generalização dos achados.

Por outro lado, estudos como Beck LA, et al. (2023), Silverberg EL, et al. (2022) e Ruzicka T, et al. (2017) demonstraram maior rigor metodológico, com randomização bem descrita, análises estatísticas robustas e fluxogramas detalhados de inclusão e exclusão de participantes. Esses aspectos reduzem significativamente o risco de viés, aumentando a confiabilidade das conclusões. Apesar disso, a heterogeneidade na qualidade metodológica entre os estudos analisados reforça a necessidade de cautela na interpretação dos resultados agregados, sugerindo que futuras revisões devem priorizar ensaios com menor risco de viés.

DISCUSSÃO

Os imunobiológicos e as pequenas moléculas, são terapias promissoras nos quadros moderados a graves de DA, sem indicação ou eficácia ao tratamento conservador (ALBRES AM e BRANDÃO BJ, 2021). Esta revisão permite uma análise comparativa dos desfechos clínicos entre diferentes estudos. A maioria dos fármacos analisados evidenciaram melhorias no microbioma da pele e da sua resposta inflamatória, com adequado perfil de tolerabilidade; todavia, alguns não obtiveram desempenhos tão expressivos. Fatores metodológicos como o tamanho da amostra ou reduzido tempo de execução, são nuances que impedem uma análise mais confiável acerca do desempenho dessas classes medicamentosas na prática clínica.

Dentre os imunomoduladores avaliados, o dupilumabe (anti-IL-4/IL-13) destacou-se pela sua eficácia significativa. Estudos como o de Silverberg EL, et al. (2022) e De Bruin-Weller M, et al. (2018) demonstraram reduções expressivas nas hospitalizações (62% para todas as causas e 79% para DA) e melhora clínica em pacientes com DA moderada a grave. Além disso, a combinação de dupilumabe com corticosteroides tópicos mostrou-se superior ao placebo, com 59%-62% dos pacientes alcançando $\geq 75\%$ de melhora no EASI. Esses resultados sugerem que a via IL-4/IL-13 é um alvo terapêutico central na DA, corroborando a importância da modulação das respostas Th2.

Os resultados encontrados acerca do desempenho do Dupilumabe no tratamento da DA grave ou refratária, nos estudos supracitados, estão em concordância com outras evidências da literatura. Estas, por sua vez, destacam que o uso desse imunobiológico está relacionado a melhorias clínicas significativamente mais altas que o placebo, além dos efeitos positivos do uso do Dupilumabe combinado ao CT (DOS REIS AP e AARESTRUP FM, 2019; PRADO E, et al., 2022).

Em contraste, o mepolizumabe (anti-IL-5) apresentou resultados menos expressivos. Oldhoff JM, et al. (2005) observaram redução nos eosinófilos sanguíneos, mas sem melhora clínica significativa nos sintomas da DA, indicando que a IL-5 pode ter um papel limitado na fase aguda da doença. Essa divergência reforça a complexidade da DA e a necessidade de direcionar terapias a vias inflamatórias mais críticas, como a IL-4/IL-13.

O tralokinumabe (anti-IL-13) e o dupilumabe também demonstraram benefícios além do controle da inflamação. Beck LA, et al. (2023) relataram que o tralokinumabe aumentou a diversidade microbiana da pele e reduziu a abundância de *S. aureus*, sugerindo um efeito positivo na disbiose cutânea associada à DA. Esses achados alinham-se com os resultados do dupilumabe, que também mostraram redução nas infecções cutâneas em alguns estudos, indicando que a modulação da resposta Th2 pode melhorar a barreira cutânea e o microbioma.

Essa conclusão é reforçada pelos estudos de Bieber T, et al. (2020), associando a maior expressão das citocinas inflamatórias a maior disfunção na barreira cutânea e o desbalanço da microbiota cutânea com a

exacerbação de processos inflamatórios na pele. Dessa forma, um grande benefício associado ao uso do tralokinumabe e do dupilumabe está na garantia da melhora da integridade da barreira cutânea e da manutenção de um microbioma adequado na pele desses pacientes; uma vez que esses são parâmetros que estão intrinsecamente relacionados com o desencadear fisiopatológico da DA (HADI HA, et al., 2021).

Por outro lado, o omalizumabe (anti-IgE), avaliado por Iyengar SR, et al. (2013), mostrou modulação de citocinas pró-inflamatórias (TSLP, OX40L) e aumento de IL-10, mas sem superioridade clínica significativa frente ao placebo. Essa achado contrasta um estudo mais recente, desenvolvido por Chan S, et al. (2020), o qual constatou melhora significativa na gravidade da DA e na qualidade de vida, em pacientes pediátricos. De fato, há uma variedade de resultados na literatura. Alguns autores defendem o seu uso em pacientes com IgE moderadamente elevada ou nos que apresentam asma concomitante, pois seu uso está bem estabelecido para essa patologia (MARTÍNEZ MFA, et al., 2012).

Já o anticorpo monoclonal anti-CD4 (B-F5), estudado por Robinet E, et al. (1997), mostrou potencial para exacerbar o desequilíbrio Th1/Th2, com piora clínica em um dos pacientes, destacando a importância de selecionar alvos terapêuticos que não perturbem ainda mais o sistema imune. Isso pode estar associado ao fato de que seu mecanismo de ação envolve um número menos restrito de vias inflamatórias, apresentando um maior potencial de desencadeamento de efeitos colaterais em comparação aos imunobiológicos (PRADO E, et al., 2022).

A segurança dos imunomoduladores foi um ponto comum entre os estudos, com perfis geralmente aceitáveis. O dupilumabe e o lebrikizumabe (anti-IL-13) apresentaram eventos adversos leves a moderados, como conjuntivite e reações no local de injeção. O nemolizumabe (anti-IL-31RA) destacou-se no controle do prurido, com redução significativa relatada por Ruzicka T, et al. (2017). Em comparação, o dupilumabe também demonstrou melhora no prurido e na qualidade de vida, mas atuando em vias diferentes (IL-4/IL-13).

Esse efeito é particularmente relevante, dado o impacto do prurido na qualidade de vida dos pacientes, especialmente relacionado à maior gravidade da doença (SANTOS P, et al., 2021). Além disso, os achados sugerem que combinações terapêuticas podem ser exploradas para abordar múltiplos sintomas da DA. Sarinho FW, et al. (2023), considera a possibilidade do uso concomitante de dois agentes imunobiológico para melhores desfechos clínicos, com a ressalva da reserva dessa abordagem para casos excepcionais, sendo imprescindível uma intervenção compartilhada entre médico e paciente.

Apesar dos avanços, limitações como tamanho amostral reduzido (ex.: estudo com anti-CD4, n=3) e falta de ensaios controlados de longo prazo foram observadas em vários estudos. Além disso, a recidiva após suspensão do tofacitinibe (inibidor de JAK) em pacientes com líquen plano pilar reforça a necessidade de terapias contínuas ou estratégias de manutenção.

Os imunomoduladores representam uma revolução no tratamento da DA grave, com dupilumabe, tralokinumabe e lebrikizumabe emergindo como opções eficazes e seguras. No entanto, a escolha do tratamento deve considerar o perfil do paciente, os mecanismos de ação e os desfechos desejados. Estudos futuros devem focar em terapias combinadas, biomarcadores preditivos de resposta e estratégias para manter a remissão a longo prazo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo buscou avaliar a eficácia e segurança dos imunobiológicos no manejo da dermatite atópica grave, analisando as evidências disponíveis na literatura. Os resultados demonstraram que esses medicamentos apresentam potencial terapêutico significativo, mas sua utilização ainda enfrenta desafios, como a variabilidade metodológica dos estudos existentes e a escassez de ensaios clínicos controlados de longo prazo. Além disso, limitações como o tamanho reduzido das amostras, o risco de viés metodológico e a heterogeneidade dos protocolos clínicos comprometem a generalização dos achados. Para o futuro, recomenda-se a realização de ensaios clínicos robustos, suprimindo as lacunas metodológicas dos estudos pré-existentes, permitindo uma avaliação mais precisa dos benefícios e riscos dessa estratégia terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. ALBRES DE ABREU M, FIGUEIREDO BRANDÃO BJ. Imunobiológico em crianças com dermatite atópica. *BWS Journal*, 2021; 4: 4.
2. ANTUNES AA, 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. Imunol*, 2017.
3. ARAÚJO WCO. Recuperação da informação em saúde: construção, modelos e estratégias. *Conv. Ciênc. Inform.*, 2020; 3(2)
4. BECK LA, et al. Tralokinumab treatment improves the skin microbiota by increasing the microbial diversity in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: Analysis of microbial diversity in ECZTRA 1, a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2023; 88(4).
5. BELDA W, et al. Tratado de Dermatologia. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2014.
6. BIEBER T, et al. Atopic dermatitis: pathomechanisms and lessons learned from novel systemic therapeutic options. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2022; 36(9).
7. BRAGA SG, et al. Dermatite atópica: uma revisão dos seus impactos na qualidade de vida de pacientes pediátricos. *Brazilian Journal of Health Review*, 2023; 6(1).
8. CHAN S, et al. Treatment effect of omalizumab on severe pediatric atopic dermatitis: the ADAPT randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*, 2020; 174(1).
9. DE BRUIN-WELLER M, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *British Journal of Dermatology*, 2018; 178.
10. DONATO H, DONATO M. Etapas na condução de uma revisão sistemática. *Acta medica portuguesa*, 2019; 32(3).
11. DOS REIS AP, AARESTRUP F M. Imunoterapia e imunobiológicos na dermatite atópica. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, 2019; 3(2).
12. GUILLEN JSQ, et al. Abordagens no tratamento da dermatite atópica. *BWS Journal*, 2021; 4.
13. HADI HA, et al. The epidemiology and global burden of atopic dermatitis: a narrative review. *Life*, 2021; 11(9).
14. IYENGAR SR, et al. Immunologic Effects of Omalizumab in Children with Severe Refractory Atopic Dermatitis: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2013; 162(1).
15. JADAD AR, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials*, 1996; 17(1).
16. KIM J, et al. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. In: *Allergy and asthma proceedings*. OceanSide Publications, 2019.
17. MARTÍNEZ MFA, et al. Omalizumab for the treatment of atopic dermatitis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2012; 03(7).
18. OLDHOFF JM, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (Mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy*, 2005; 60(5).
19. POLMANN H, et al. Análise da qualidade metodológica de ensaios clínicos randomizados (ECR) com as ferramentas Escala Jadad e Escala PEDro. In: CANTO, Graziela de Luca; STEFANI, Cristine Miron; MASSIGNAN, Carla (org.). *Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático*. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021. Cap. 6.
20. PRADO E, et al. Dermatite atópica grave: guia prático de tratamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq. Asma, Alerg. Imunol*, 2022.
21. PRISMA. 2021. Transparent Reporting of System Review and Meta-Analyses [internet]. Disponível em: <https://www.prisma-statement.org>. Acessado em: 17 de fevereiro de 2025.
22. ROBINET E, et al. CD4 monoclonal antibody administration in atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1997; 36(4).
23. RUZICKA T, et al. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *The New England Journal of Medicine*, 2017; 376.
24. SANTOS P, et al. Qualidade de vida em crianças e adolescentes com dermatite atópica e seus cuidadores. *Rev Port Imunoalergologia*, 2021; 29(1).
25. SARINHO FW, et al. Guia prático para o uso de imunobiológicos em doenças alérgicas- ASBAI. *Arq Asma Alerg Imunol*, 2023; 7(4).
26. SILVERBERG JI, et al. Dupilumab Treatment Reduces Hospitalizations in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2022; 10(5).
27. SIMPSON EL, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2018; 78(5).