



Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



ARTIGO ORIGINAL

Terapia direcionada para doenças imunomediadas da pele. O que o dermatologista deve saber?☆☆

Edinson López , Raúl Cabrera * e Cristóbal Lecaros

Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana de Santiago, Santiago, Chile

Recebido em 25 de agosto de 2023; aceito em 14 de outubro de 2023

PALAVRAS-CHAVE

Agentes de imunomodulação;
Dermatite atópica;
Dermatopatias;
Inibidores de Janus Quinases;
Produtos biológicos;
Psoríase;
Terapia de alvo molecular

Resumo

Fundamentos: Terapias de alvo molecular, como anticorpos monoclonais (mAbs) e inibidores de Janus Quinase (JAKis), surgiram como ferramentas essenciais para o tratamento de doenças dermatológicas. Essas terapias modulam o sistema imune por vias de sinalização específicas, proporcionando alternativas eficazes aos agentes imunossupressores sistêmicos tradicionais. Esta revisão tem como objetivo fornecer um resumo atualizado das terapias imunológicas direcionadas para doenças inflamatórias da pele, considerando sua fisiopatologia, eficácia, dosagem e perfis de segurança.

Métodos: A revisão seguiu as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA). Uma busca sistemática foi conduzida na base de dados PubMed nos últimos 10 anos, com foco em ensaios clínicos randomizados, relatos de casos e séries de casos relacionados a terapias imunológicas direcionadas em dermatologia. Critérios de elegibilidade foram aplicados e os dados foram extraídos de cada estudo, incluindo dados de citações, desenho do estudo e resultados.

Resultados: Foram identificados 1.360 artigos não duplicados com a estratégia de busca inicial. A revisão do título e do resumo excluiu 1.150, enquanto a revisão do texto completo excluiu 50 artigos adicionais. A revisão incluiu 143 estudos publicados entre 2012 e 2022, destacando 39 medicamentos atualmente sob investigação ou em uso para o tratamento de doenças inflamatórias da pele.

Limitações do estudo: A heterogeneidade das informações resumidas limita esta revisão. Algumas recomendações originaram-se de dados de ensaios clínicos, enquanto outras se basearam em análises retrospectivas e pequenas séries de casos. As recomendações provavelmente serão atualizadas à medida que novos resultados surgirem.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.10.002>

☆ Como citar este artigo: López E, Cabrera R, Lecaros C. Targeted therapy for immune mediated skin diseases. What should a dermatologist know? An Bras Dermatol. 2024;99. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.10.002>

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana de Santiago, Santiago, Chile.

* Autor para correspondência.

E-mail: rcabrera237@gmail.com (R. Cabrera).

Conclusão: As terapias direcionadas revolucionaram o tratamento de doenças crônicas da pele, oferecendo novas opções para pacientes que não respondem aos tratamentos padrão. Reações paradoxais são raramente observadas. Mais estudos são necessários para compreender completamente os mecanismos e a natureza dessas terapias. Em geral, as terapias imunológicas direcionadas em dermatologia representam um desenvolvimento promissor, melhorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes com doenças crônicas inflamatórias da pele.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

As terapias de alvo molecular tornaram-se ferramenta importante para o tratamento de doenças dermatológicas.¹

Os principais grupos de terapia direcionada para doenças inflamatórias da pele são os anticorpos monoclonais (mAbs) e os inibidores da Janus Quinase (JAKs), mas também existem proteínas de fusão produzidas por DNA recombinante, como o etanercepte. Anteriormente chamados de produtos biológicos, uma vez que eram sintetizados como produtos de organismos vivos, atualmente essas terapias também são compostas de pequenas moléculas – portanto, os termos terapia direcionada ou terapia-alvo devem ser preferidos.² Além disso, o termo moduladores imunológicos direcionados é utilizado em livros de referência.³

O mecanismo de ação é heterogêneo entre as diferentes moléculas, mas todas elas modulam o sistema imunológico por meio de impulsos estimulatórios ou inibitórios, atuando em pontos específicos das vias de sinalização da inflamação.⁴ Sua eficácia e perfil de segurança são frequentemente homólogos aos agentes imunossupressores sistêmicos padrão ou até melhores. Como todos os novos medicamentos, eles não estão isentos de eventos adversos (EA) e seu custo representa barreira importante para sua acessibilidade.⁵

Os primeiros exemplos de terapias imunológicas direcionadas para doenças inflamatórias em dermatologia foram os ensaios clínicos de alefacepte,⁶ efalizumabe,⁷ etanercepte⁸ e infliximabe⁹ para psoríase no início dos anos 2000. Alefacepte e efalizumabe foram substituídos por moléculas mais novas com renovação constante dos medicamentos utilizados em terapias imunológicas direcionadas para diferentes doenças inflamatórias da pele (fig. 1).

Esta revisão narrativa tem como objetivo atualizar, resumir e priorizar a grande quantidade de informações sobre importantes doenças inflamatórias cutâneas em formato prático para uso na clínica. Indicações de uso são sugeridas considerando dados atuais sobre eficácia, dose e perfil de segurança da imunoterapia direcionada.

Material e métodos

Esta revisão foi realizada com base nas diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA).¹⁰ Foi feita pesquisa sistemática no banco de dados Pubmed nos últimos 10 anos (janeiro de 2012 a julho de 2023; estratégia de busca, ver Material Suplementar 1). As referências de todos os estudos incluídos também foram avaliadas para identificar quaisquer estudos elegíveis adicionais. Foram selecionadas revisões sistemáticas

e ensaios clínicos randomizados (ECR, em inglês). Também foram incluídos relatos de casos e séries de casos, se realizados em humanos. Os estudos foram excluídos se o produto biológico utilizado estivesse no contexto da medicina alternativa ou se a qualidade do relato fosse considerada insuficiente.

Extração de dados

Os títulos e resumos de todos os artigos foram selecionados de maneira independente para elegibilidade por dois autores (E.L. e C.L.). Os textos completos dos artigos considerados potencialmente elegíveis foram avaliados criticamente e avaliados quanto à elegibilidade. Qualquer desacordo sobre a inclusão ou exclusão de um artigo entre os dois investigadores foi analisado por um terceiro investigador (RC) para chegar a um consenso. Os dados extraídos de cada estudo incluíram dados de citação (título do estudo, autores, ano de publicação), desenho do estudo (objetivo do estudo, período, cenário) e resultados (demografia da população, medidas de desfecho).

Resultados

Busca na literatura

Foram identificados 1.360 artigos não duplicados com a estratégia de busca inicial. A revisão do título e do resumo excluiu 1.150, enquanto a revisão do texto completo excluiu 50 artigos adicionais. Foram incluídos 143 estudos nesta revisão, como descrito no fluxograma PRISMA (fig. 2).

Psoríase

A psoríase é doença cutânea crônica imunomediada que afeta aproximadamente 1% da população mundial.^{11–13} Apesar de evidências convincentes que apoiam o uso de terapias imunológicas direcionadas, a seleção de medicamento específico pode ser desafiadora.¹⁴ A decisão final do tratamento deve incluir a preferência do paciente e, eventualmente, a consulta com médicos de outras especialidades para equilibrar riscos e benefícios.

Critérios de elegibilidade

Os pacientes devem ser considerados para terapia imunológica direcionada em diversas circunstâncias: se houver psoríase grave,^{15–17} definida como envolvimento superior a 10% da área de superfície corporal (ASC) total, escore

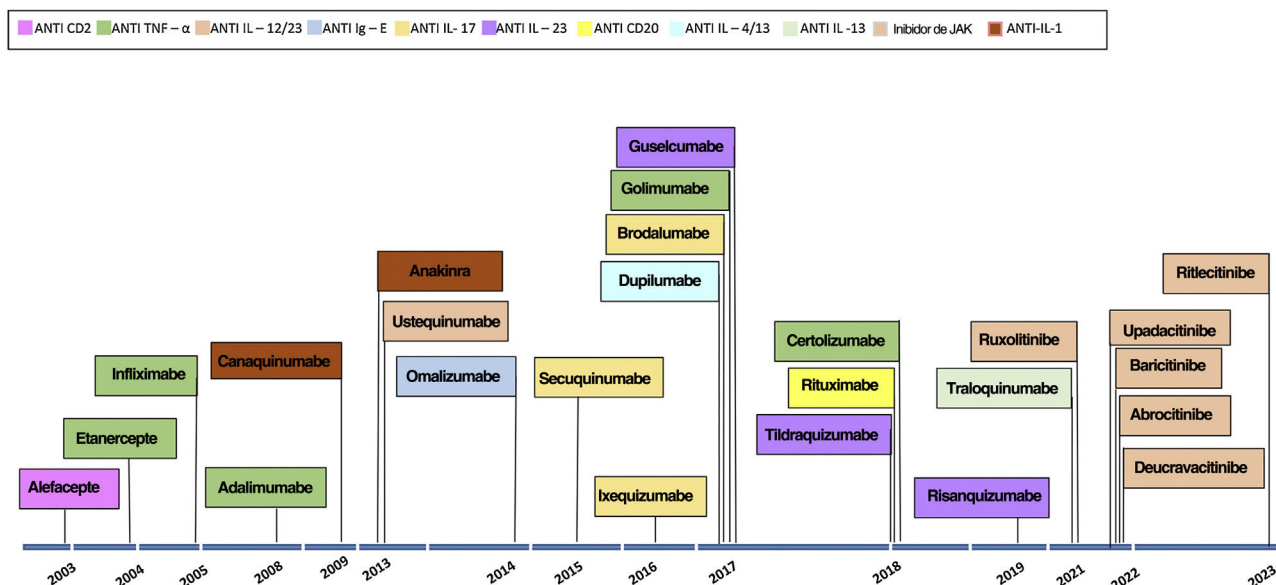


Figura 1 Terapias imunológicas direcionadas aprovadas pela FDA para doenças inflamatórias da pele.

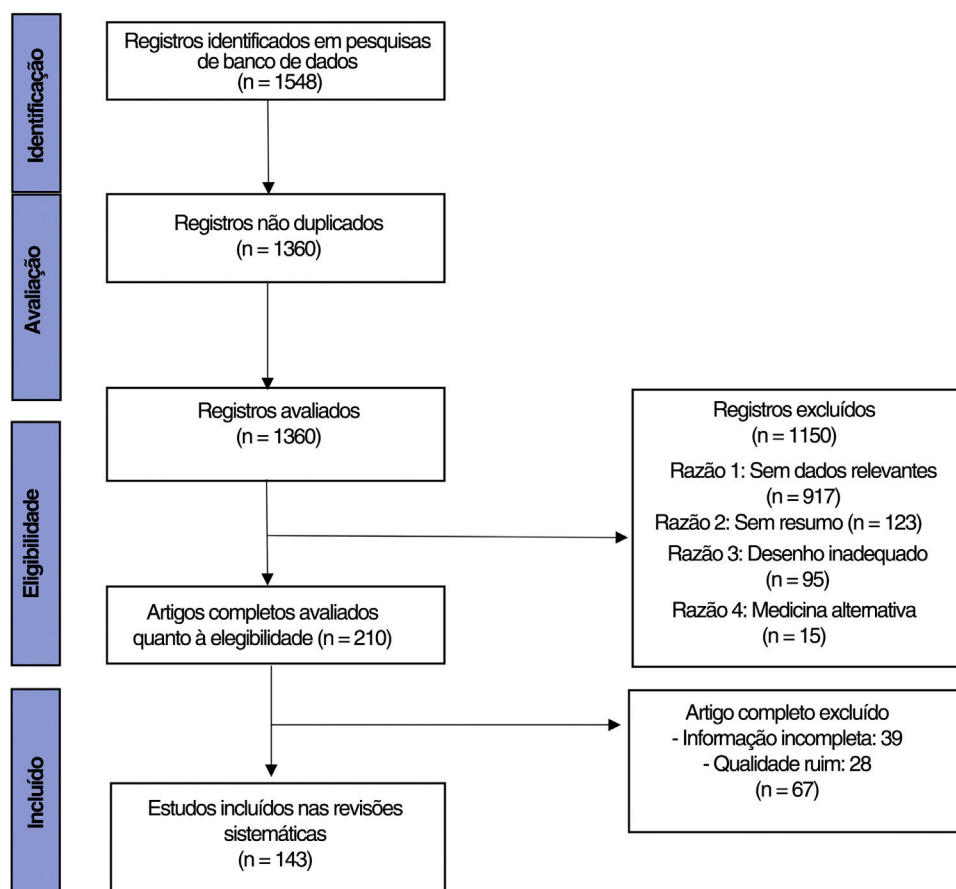


Figura 2 Fluxograma PRISMA.

PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) ou DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) > 10 ou comprometimento de locais específicos (mãos, pés, couro cabeludo, rosto ou área genital); quando a psoríase causa prurido não tratável ou tem

consequências emocionais graves com duração da doença superior a seis meses,¹⁵ ou não responde à terapia convencional, ou não pode receber terapia sistêmica padrão em virtude do estado geral do paciente e de comorbidades ou

quando o paciente tem doença grave, como psoríase eritrodérmica, pustulosa ou artrite psoriásica.¹⁵⁻¹⁷

Terapia

Existem múltiplas imunoterapias direcionadas para a psoríase. Terapias direcionadas como anti-TNF- α , anti-IL-17, anti-IL-23 e anti-IL-12/23 podem atingir PASI-90 em mais pacientes do que o tratamento sistêmico anterior (p. ex., ciclosporina e metotrexato).¹⁸ Os tratamentos anti-IL-17 (ou seja, ixekizumabe, secukinumabe e brodalumabe) e anti-IL-23 (risankizumabe, tildrakizumabe e guselcumabe) mostraram proporção maior de pacientes que alcançaram PASI-90 em comparação com todas as intervenções sistêmicas avaliadas na última metanálise de rede.¹⁸

Os inibidores de TNF- α foram os primeiros medicamentos biológicos aprovados para o tratamento da psoríase.^{12,19} A metanálise mostra que, nessa classe, o infliximabe tem a maior eficácia, seguido pelo certolizumabe, adalimumabe e etanercepte.^{18,19} A FDA aprovou sequencialmente o etanercepte (2004), infliximabe (2005), adalimumabe (2008), golimumabe (2017) e certolizumabe (2018).

Os inibidores da IL-17 atingem eliminação total da doença (isto é, PASI-100) em cerca de metade dos pacientes^{11,12} e têm início de ação mais rápido. Os medicamentos aprovados pela FDA para tratar a psoríase são secukinumabe (2015), ixekizumabe (2016) e brodalumabe (2017).

Os inibidores de IL-23, risankizumabe e guselcumabe, demonstraram recentemente melhor perfil de eficácia e segurança em comparação com o anti-IL-17 e regime de dosagem conveniente.^{20,21} Os medicamentos aprovados pela FDA são guselcumabe (2017), tildrakizumabe (2018) e risankizumabe (2019). Ustekinumabe (2013) é um mAb que inibe IL-12 e IL-23.

JAKis (deucravacitinibe, peficitinibe, baricitinibe, solcitinibe, itacitinibe, abrocitinibe, brepocitinibe, ruxolitinibe e tofacitinibe) também têm sido utilizados para o tratamento de pacientes psoriásicos.^{22,23} Embora ainda não haja dados completos sobre o impacto clínico final no tratamento da psoríase, ensaios recentes mostram resposta melhor do que certas terapias convencionais (p. ex., metotrexato, ciclosporina), mas inferior à terapia imunológica direcionada (p. ex., risankizumabe).¹⁸ O deucravacitinibe^{24,25}, um inibidor alostérico seletivo da tirosina quinase 2 (TYK2), é o único JAKi aprovado pela FDA (2022), alcançando PASI-75 de 70% na semana 24.

Nos últimos anos (2004-2020) foram publicadas 51 diretrizes clínicas abordando o tratamento da psoríase, e 41 delas mencionam o uso de produtos biológicos.²⁶ Durante o período de 2021-2022, várias sociedades dermatológicas atualizaram suas diretrizes clínicas considerando a aprovação de novas moléculas pelas agências reguladoras de medicamentos.²⁷⁻³³ As diretrizes reconhecem medicamentos anti-IL-23 e anti-IL-17 como parte dos tratamentos de primeira linha para o manejo da psoríase. Há grande preocupação em relação a seu alto custo e acessibilidade. A decisão final para a seleção de um medicamento para o tratamento do paciente psoriásico depende de diversos fatores clínicos e epidemiológicos (tabela 1).

Perfil de segurança da imunoterapia direcionada para psoríase

O perfil de segurança da imunoterapia direcionada para psoríase está bem descrito; os EA mais comuns são as infecções do trato respiratório superior e reações no local da injeção para todas as classes de medicamentos.^{34,35} Considerações gerais devem ser tomadas em relação à reativação de tuberculose e hepatites B e C. O uso de JAKis também deve considerar infecções anteriores por membros da família Herpesvírus.^{36,37}

As evidências atuais mostram que a imunoterapia direcionada não aumenta o risco de EA cardiovasculares importantes, como infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico ou morte cardiovascular ou a incidência de neoplasias malignas.^{35,37-39} Reação adversa cutânea comum é a mudança fenotípica de psoríase para eczema atópico, que ocorre em até 1%-12,1% dos pacientes que tomam medicamentos anti-TNF- α ou anti-IL-17/IL-23.⁴⁰ O tratamento tópico foi bem-sucedido em alguns casos, mas em outros o tratamento biológico precisa ser interrompido.

Reação paradoxal – piora da psoríase e/ou novas lesões psoriásicas – foi relatada com o uso de certos medicamentos (p. ex., medicamentos anti-TNF- α e ustekinumabe). Essas reações geralmente não exigem a interrupção da terapia e são autolimitadas.³⁷ Outras reações adversas relevantes com a classe anti-TNF- α são infecção do trato urinário, dor nas costas, artralgia, prurido e erisipela, e infecções fúngicas invasivas, linfoma, insuficiência cardíaca, citopenia, indução ou exacerbação de doença desmielinizante e síndrome semelhante a lúpus (p. ex., infliximabe).⁴⁰

Os medicamentos anti-IL-17 e anti-IL-12/23 têm menos dados sobre seu perfil de segurança. Uma reação adversa de interesse nos inibidores de IL-17 e IL-12/23 é a candidíase mucocutânea (1,7% em pacientes tratados com secukinumabe, 3,3% com ixekizumabe, 4,0% com brodalumabe e 2,3% de ustekinumabe).⁴¹ Episódios de exacerbação de doença inflamatória intestinal também foram observados com o uso desses medicamentos. Pacientes com história de doença de Crohn ou colite ulcerativa devem ser tratados com outra imunoterapia direcionada.³⁷

Para os JAKis, os EA mais comuns foram reativação de herpes simples, úlceras bucais, pneumonia, COVID-19, neoplasias malignas, incluindo linfoma, rabdomiólise, aumento da creatina fosfoquinase, aumento dos triglicerídeos e aumento das transaminases.²³

Com os dados disponíveis, as taxas de qualquer EA foram as mais baixas para tildrakizumabe, certolizumabe e etanercepte.³⁴ Para EA graves, os mais baixos foram para certolizumabe, risankizumabe e etanercepte. No tratamento de longo prazo, o risankizumabe apresentou o perfil de risco-benefício mais favorável.³⁴

Populações especiais

Grávidas: o único mAb aprovado pela FDA para uso em pacientes grávidas é o certolizumabe pegol. É um fragmento peguilado da porção Fab dirigido contra o TNF- α que não atravessa a membrana placentária.^{12,19}

Pediátrica: Os mAbs autorizados pela FDA para crianças > 4 anos são etanercepte e adalimumabe, secukinumabe a partir dos 6 anos e ustekinumabe a partir dos 12 anos.^{18,19,42}

Tabela 1 Terapias imunológicas direcionadas para psoríase

Medicamento	Mecanismo de ação	Dose e via de administração	Indicação	Eficácia	FDA	Nível de evidência	Grau de recomendação
IL-23							
Risankizumabe	Anti-IL-23	Dose de indução: 150 mg semanas 0 e 4/SC Dose de manutenção: 150 mg a cada 12 semanas/SC	Psoríase em placas moderada a grave (> 10% PASI, ASC ou DLQI)	74% PASI-90 semana 12 ^{25,26}	Sim	I	A
Guselcumabe	Anti-IL-23	Dose de indução: 100 mg semanas 0 e 4/SC Dose de manutenção: 100 mg a cada 8 semanas/SC	Psoríase em placas moderada a grave (> 10% PASI, ASC ou DLQI)	68% PASI-90 semana 12 ^{25,26}	Sim	I	A
Tildraquizumabe	Anti-IL-23	Dose de indução: 100 mg semanas 0 e 4/SC Dose de manutenção: 100 mg a cada 12 semanas/SC	Psoríase em placas moderada a grave (> 10% PASI, ASC ou DLQI)	39% PASI-90 semana 12 ^{25,26}	Sim	I	A
IL-17							
Brodalumabe	Anti-IL-17	Dose de indução: 210 mg semanas 0, 1 e 2/SC Dose de manutenção: 210 mg a cada duas semanas/SC	Psoríase em placas moderada a grave (> 10% PASI, BSA ou DLQI)	73% PASI-90 semana 12 ^{25,26}	Sim	I	A
Ixequizumabe	Anti-IL-17	Dose de indução: 160 mg semana 0 SC, 80 mg semanas 2, 4, 6, 8, 10, 12/SC Dose de manutenção: 80 mg a cada quatro semanas/SC	Psoríase em placas moderada a grave (> 10% PASI, BSA ou DLQI)	72% PASI-90 semana 12 ^{25,26}	Sim	I	A
Secuquinumabe	Anti-IL-17	Dose de indução: 300 mg semanas 0,1,2,3 e 4/SC Dose de manutenção: 300 mg todos os meses/SC	Psoríase em placas moderada a grave (> 10% PASI, ASC ou DLQI)	60% PASI-90 semana 12 ^{25,26}	Sim	I	A
IL-12/23							
Ustekinumabe	Anti-IL-12/23	Dose de indução: < 100 kg: 45 mg semanas 0 e 4/SC; > 100 kg: 90 mg semanas 0 e 4/SC Dose de manutenção: < 100 kg: 45 mg a cada 12 semanas/SC; > 100 kg: 90 mg a cada 12 semanas/SC	Psoríase em placas moderada a grave (> 10% PASI, ASC ou DLQI)	Adultos: 42% PASI-90 semana 12 ^{25,26}	Sim	I	A
TNF-α							
Infliximabe	Anti-TNF- α	Dose de indução: 5 mg/kg semanas 0, 2 e 6/IV Dose de manutenção: 5 mg/kg a cada oito semanas/IV	Psoríase em placas moderada a grave (> 10% PASI, ASC ou DLQI)	53% PASI-90 semana 12 ^{25,26}	Sim	I	A

Tabela 1 (Continuação)

Medicamento	Mecanismo de ação	Dose e via de administração	Indicação	Eficácia	FDA	Nível de evidência	Grau de recomendação
Adalimumabe	Anti-TNF- α	Dose de indução: 80 mg semana 0, 40 mg semana 1/SC Dose de manutenção: 40 mg a cada duas semanas/SC	Psoríase em placas moderada a grave (> 10% PASI, ASC ou DLQI)	41% PASI-90 semana 12 ^{25,26}	Sim	I	A
Certolizumabe	Anti-TNF- α	Dose de indução: 400 mg semanas 0, 2 e 4/SC Dose de manutenção: < 90 kg: 200 mg a cada duas semanas/SC; > 90 kg: 400 mg a cada duas semanas/SC	Psoríase em placas moderada a grave (> 10% PASI, ASC ou DLQI)	40% PASI-90 semana 12 ^{25,26}	Sim	I	A
Golimumabe	Anti-TNF- α	Dose de indução: 200 mg na semana 0, 100 mg na semana 2 Dose de manutenção: 50 mg mg a cada quatro semanas/SC	Psoríase em placas moderada a grave (> 10% PASI, ASC ou DLQI)	40% PASI-75 semana 14 ²⁵	Não	I	A
Etanercepte	Anti-TNF- α	Dose de indução: 50 mg duas vezes por semana/SC durante 12 semanas Dose de manutenção: 50 mg uma vez por semana/SC	Psoríase em placas moderada a grave (> 10% PASI, ASC ou DLQI)	Adultos: 23% PASI-90 semana 12 ^{25,26}	Sim	I	A
JAK-2i Deucravacitinibe	Inibidor de JAK-2	6 mg uma vez ao dia/VO	Psoríase em placas moderada a grave (> 10% PASI, ASC ou DLQI)	58% PASI-75 semana 16 ^{25,30-32}	Sim	I	A

SC, subcutânea; VO, via oral; IV, intravenosa; a, anos; PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*; ASC, área da superfície corporal; DLQI, *Dermatology Life Quality Index*.

Dermatite atópica

A dermatite atópica (DA) é doença inflamatória cutânea crônica e recidivante que afeta 2%-5% dos adultos e 20% das crianças.⁴³ A eficácia da terapia imunológica direcionada na DA foi comprovada por vários estudos. Uma revisão sistemática recente de 60 ensaios clínicos realizados em 16.579 pacientes confirma a eficácia clínica dessas terapias direcionadas na DA.⁴⁴

Critérios de elegibilidade

Tanto crianças quanto adultos podem ser considerados para receber terapia imunológica direcionada se tiverem doença grave, definida como envolvimento de mais de 10% da ASC total, Avaliação Global do Investigador (IGA) de pelo menos 3, escore EASI (*Eczema Area and Severity Index*) ≥ 16 , escore SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) ≥ 50 e escore de gravidade da *Pruritus Numerical Rating Scale* (PP-NRS) ≥ 4 , ou quando o prurido é intratável ou tem consequências emocionais graves.^{45,46}

Terapia

Estão disponíveis múltiplas terapias direcionadas para a DA que devem ser selecionadas de acordo com diferentes critérios clínicos em cada paciente (tabela 2). O dupilumabe demonstrou eficácia semelhante à ciclosporina em doses mais altas em pacientes com mais de 6 meses de idade, com resposta mais confiável e superioridade ao metotrexato e à azatioprina, e consideravelmente menos efeitos adversos.⁴⁴ Isso tornou a terapia imunológica direcionada muito promissora na DA, mas a comparação da eficácia e segurança entre as terapias direcionadas é difícil.^{44,47} Quatro medicamentos sistêmicos foram aprovados pela FDA (dupilumabe,⁴⁸ tralokinumabe,⁴⁹ abrocitinibe⁵⁰ e upadacitinibe⁵¹) e outros medicamentos estão sendo usados *off-label* ou em ensaios clínicos.

Em comparação com dupilumabe, o abrocitinibe, 200 mg/dia, e upadacitinibe, 30 mg/dia, foram associados a reduções mais altas nos escores EASI, enquanto com bari-citinibe e tralokinumabe, as reduções nos escores EASI

Tabela 2 Terapias imunológicas direcionadas para dermatite atópica

Medicamento	Mecanismo de ação	Dose e via de administração	Indicação	Eficácia	FDA	Nível de evidência	Grau de recomendação
Upadacitinibe	JAK 1	15-30 mg uma vez ao dia/VO	DA grave (ASC $\geq$ 10%, IGA $\geq$ 3, EASI $\geq$ 16, SCORAD $\geq$ 50, PP-NRS $\geq$ 4) refratária a outros tratamentos	71% EASI-75 semana 16 (30 mg) ⁴³	Sim	I	A
Abrocitinibe	JAK 1	100-200 mg uma vez ao dia/VO	DA grave (ASC $\geq$ 10%, IGA $\geq$ 3, EASI $\geq$ 16, SCORAD $\geq$ 50, PP-NRS $\geq$ 4) refratária a outros tratamentos	70% EASI-75 semana 16 (200 mg) ⁵⁰	Sim	I	A
Dupilumabe	Anti-IL-4/13	Dose de indução: 600 mg dose única/SC Dose de manutenção: 300 mg a cada duas semanas/SC	DA grave (ASC $\geq$ 10%, IGA $\geq$ 3, EASI $\geq$ 16, SCORAD $\geq$ 50, PP-NRS $\geq$ 4) refratária a outros tratamentos	64% EASI-75 semana 16 ⁵¹	Sim	I	A
Lebriquizumabe	Anti-IL-13	Dose de indução: 500 mg semanas 0 e 2/SC Dose de manutenção: 250 mg a cada duas semanas/SC	DA grave (ASC $\geq$ 10%, IGA $\geq$ 3, EASI $\geq$ 16, SCORAD $\geq$ 50, PP-NRS $\geq$ 4) refratária a outros tratamentos	58,8% EASI-75 na semana 16 ⁵⁵	Não	I	A
Baricitinibe	JAK 1/2	4 mg uma vez ao dia/VO	DA grave (ASC $\geq$ 10%, IGA $\geq$ 3, EASI $\geq$ 16, SCORAD $\geq$ 50, PP-NRS $\geq$ 4) refratária a outros tratamentos	54% EASI-75 na semana 16 ⁶⁰	Não	I	A
Tralokinumabe	Anti-IL-13	Dose de indução: 600 mg dose única/SC Dose de manutenção: 300 mg a cada duas semanas/SC	DA grave (ASC $\geq$ 10%, IGA $\geq$ 3, EASI $\geq$ 16, SCORAD $\geq$ 50, PP-NRS $\geq$ 4) refratária a outros tratamentos	25% EASI-75 semana 16 ⁴⁸	Sim	I	A
Etoquimabe	Anti-IL-33	300 mg na semana 0, 150 mg nas semanas 4, 8 e 12/IV	DA grave (ASC $\geq$ 10%, IGA $\geq$ 3, EASI $\geq$ 16, SCORAD $\geq$ 50, PP-NRS $\geq$ 4) refratária a outros tratamentos	33% EASI-75 na semana 4 ⁶⁵	Não	II	B
Fezaquinumabe	Anti-IL-22	Dose de indução: 600 mg dose única/SC Dose de manutenção: 300 mg a cada duas semanas durante 10 semanas/SC	DA grave (ASC $\geq$ 10%, IGA $\geq$ 3, EASI $\geq$ 16, SCORAD $\geq$ 50, PP-NRS $\geq$ 4) refratária a outros tratamentos	SCORAD declínio de 14 pontos na semana 12 ⁶³	Não	II	B
Nemolizumabe	Anti-IL-31	30 mg a cada quatro semanas/SC	DA grave (ASC $\geq$ 10%, IGA $\geq$ 3, EASI $\geq$ 16, SCORAD $\geq$ 50, PP-NRS $\geq$ 4) refratária a outros tratamentos	Melhora de 69% no EASI na semana 12 (30 mg) ⁶⁴	Não	II	B
Tezepelumabe	Anti-TSLP	280 mg a cada duas semanas por três meses/SC	AD grave (ASC $\geq$ 10%, IGA $\geq$ 3, EASI $\geq$ 16, SCORAD $\geq$ 50, PP-NRS $\geq$ 4) refratária a outros tratamentos	65% EASI-50 semana 12 ⁶²	Não	II	B
Tópicos							
Tofacitinibe	JAK 1/3	2% uso tópico, uma vez/dia	IGA 2-3, ASC 2-20%	Melhora de 82% no EASI na semana 4 ⁶⁷	Não	II	B
Ruxolitinibe	JAK 1/2	1,5% tópico duas vezes/dia	IGA 2-3, ASC 2%-20%	Melhora de 71% no EASI na semana 4 ⁶⁶	Sim	I	A

SC, subcutânea; VO, via oral; IV, intravenosa; EASI, Eczema Area and Severity Index; ASC, área de superfície corporal; IGA, avaliação global do investigador; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis, PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale; DA, dermatite atópica.

foram semelhantes ou ligeiramente piores do que com dupilumabe.⁴⁴

Dupilumabe é mAb anti-IL-4/13 aprovado pela FDA em 2017 para o tratamento de DA moderada a grave, a partir dos 6 meses de idade.⁵² O efeito terapêutico do dupilumabe é mediado principalmente pela inibição da subunidade alfa do receptor da IL-4 (IL-4R α).^{53,54}

Traloquinumabe é mAb anti-IL-13 aprovado pela FDA em 2021 para o tratamento de DA moderada a grave em adultos. Em dois ECRs, 300 mg de traloquinumabe a cada duas semanas alcançou escore EASI-75 em 25%-33,2% dos pacientes em 16 semanas de tratamento. Esses ECRs também mostraram melhoras precoces no prurido, interferência no sono e escore DLQI. Os pacientes mantiveram essas respostas após 52 semanas de tratamento com traloquinumabe sem qualquer medicação de resgate.^{49,55} Lebriquizumabe, mAb que tem como alvo a IL-13 foi avaliado em dois ensaios de fase 3 randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, em pacientes maiores de 12 anos com DA moderada a grave mostrando escore EASI-75 em 58,8% e 52,1% dos pacientes, respectivamente, na semana 16.⁵⁶

O abrocitinibe é inibidor de JAK-1 aprovado pela FDA em 2022 para o tratamento de DA em adultos. Na DA moderada a grave, o abrocitinibe mostrou respostas consistentes no tratamento e não apresentou novas preocupações de segurança em comparação com o dupilumabe.^{46,57-59} Ele é utilizado na dose de 200 mg/dia, atingindo 70% do escore EASI-75 na semana 12 de tratamento.⁵⁸

Upadacitinibe é um inibidor de JAK-1 aprovado pela FDA (2022) para o tratamento de DA em pacientes > 12 anos. Ele mostra uma melhora no escore EASI-75 de 71% na semana 16 com uma dose de 30 mg/dia por via oral.⁶⁰

Recentemente, o baricitinibe, um inibidor de primeira geração de JAK 1-2 ainda não aprovado pela FDA na DA, completou ECR de fase 2 e 3 em combinação com corticosteroides tópicos em adultos com DA moderada a grave. Na semana 16, o baricitinibe 4 mg proporcionou melhora de 54,9% e 59,4% no escore EASI no BREEZE-AD1 e BREEZE-AD2, respectivamente.⁶¹

Tezepelumabe é mAb humano que se liga à linfopoietina estromal do timo (TSLP, citocina derivada de células epiteliais que induz a produção de citocinas Th2, incluindo IL-4, IL-5 e IL-13)⁶² usado no tratamento da asma. Ele foi testado em doses de 280 mg a cada duas semanas em estudos de fase 2, alcançando escore EASI-50 em 65% dos pacientes na 12ª semana de tratamento.⁶³ Fezaquinumabe, mAb humano contra IL-22, está em estudos de fase 2. Doses de indução de 600 mg seguidas de 300 mg a cada duas semanas demonstraram melhora no escore IGA a partir de 12 semanas de uso.⁶⁴ Nemolizumabe é mAb anti-IL-31RA experimentado em estudos de fase 2. Foi relatado que 42% dos pacientes tratados apresentaram melhora no escore EASI após 12 semanas de uso.⁶⁵ O etoquinumabe é outro mAb experimental que se liga à IL-33 em fase inicial de desenvolvimento. No momento, os estudos testaram doses de 300 mg IV uma vez, alcançando escore EASI-50 em 100% dos participantes em 140 dias.⁶⁶

Novas terapias imunológicas tópicas direcionadas para DA apareceram recentemente como ferramentas terapêuticas. O creme de ruxolitinibe 1,5% (aprovado pela FDA em 2021) para pacientes > 12 anos mostra melhora de 71,6% no escore EASI após quatro semanas de uso.⁶⁷ O creme de tofacitinibe

2% mostrou melhora de 82% no escore EASI após quatro semanas de uso e está aguardando a aprovação da FDA.^{68,69}

Perfil de segurança da imunoterapia direcionada para DA

Os EA mais comuns foram infecções do trato respiratório superior e reações no local da injeção para todas as classes.^{44,45} Considerações gerais devem ser observadas em relação à reativação de tuberculose, hepatite B e, no caso de JAKis, considerar também infecções por membros da família Herpesvírus.^{58,60} Outros EA comuns em todas as classes foram sintomas oculares (conjuntivite, ceratite, blefarite, prurido ocular, ressecamento e desconforto ocular). Dupilumabe e traloquinumabe não requerem monitoramento laboratorial, mas abrocitinibe, baricitinibe e upadacitinibe necessitam de seguimento laboratorial. Eles podem induzir elevação da creatinofosfoquinase, trombocitopenia e neutropenia.⁴⁵ Outros EA relatados para JAKis são náusea, cefaleia, diarreia, fadiga, acne, dor abdominal e mialgias.⁷⁰

Recentemente, observou-se risco aumentado de artrite inflamatória soronegativa e psoríase em pacientes em uso de dupilumabe.⁷¹ Com base nas evidências atuais, parece que o uso de anti-TNF- α para psoríase e anti-IL-4/13 para DA estão inversamente relacionados. O bloqueio duplo com dupilumabe está associado a doenças psoriasiformes, enquanto medicamentos biológicos para psoríase podem causar mudança fenotípica para eczema.⁷²

Para produtos tópicos, irritação local leve foi o EA mais comum.^{67,68}

Não existem dados suficientes para determinar se qualquer terapia imunológica direcionada é mais segura do que outra para a DA. O abrocitinibe, 100 mg/dia, foi associado a 2,6 vezes mais chances de EA graves em comparação com dupilumabe, mas com doses mais altas (isto é, abrocitinibe, 200 mg/dia) as chances foram menores (1,4).⁴⁴

Taxas mais baixas de EA graves foram observadas com dupilumabe em comparação com placebo.⁴⁴ Dupilumabe também está associado a aumento não significante na infecção por herpes. A razão para a diminuição de infecções cutâneas, incluindo eczema herpético, é desconhecida, mas a melhora na barreira cutânea e no microbioma causada pela imunoterapia direcionada pode explicar essa observação.⁷³

Hidradenite supurativa

A hidradenite supurativa (HS) é doença autoinflamatória do folículo pilosebáceo com prevalência variando de 0,05%-4,1%.⁷⁴ Existem pelo menos nove diretrizes clínicas que consideram o uso de produtos biológicos no manejo da HS.⁷⁵⁻⁸³

Critérios de elegibilidade

O manejo com imunoterapia direcionada deve ser considerado precocemente em casos graves. As diretrizes internacionais recomendam iniciar tratamento direcionado para HS recalcitrante moderada a grave, definida como estágio II-III de Hurley, ou contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios ≥ 3 no início do estudo e resposta inadequada ao tratamento com antibióticos orais por pelo menos 90 dias.

Tabela 3 Terapias imunológicas direcionadas para hidradenite supurativa

Medicamento	Mecanismo de ação	Dose e via de administração	Indicação	Eficácia	FDA	Nível de evidência	Grau de recomendação
Adalimumabe	Anti-TNF- α	Dose de indução: 160 mg dia 0, 80 mg dia 15/SC Dose de manutenção: 40 mg por semana/SC ou 80 mg a cada duas semanas/SC	HS recalcitrante moderada a grave (estágio de Hurley II-III)	42%-59% melhora na HiSCR em 50% dos pacientes na semana 12 ⁸³	Sim	I	A
Anakinra	Anti-IL-1	100 mg uma vez ao dia/SC por 12 semanas	HS recalcitrante moderada a grave (estágio de Hurley II-III)	78% dos pacientes mostrou melhora na HiSCR na semana 12 ⁸⁶	Não	II	B
Bernequimabe	Anti-IL-1	400 mg cada semana/SC por 12 semanas	HS recalcitrante moderada a grave (estágio de Hurley II-III)	60% dos pacientes mostrou melhora na HiSCR na semana 12 ⁸⁷	Não	II	B
Infliximab	Anti-TNF- α	Dose de indução: 5 mg/kg semanas 0, 2 e 6/IV Dose de manutenção: 5 mg/kg a cada oito semanas/IV	HS recalcitrante moderada a grave (estágio de Hurley II-III)	25%-50% de melhora no HSSI na semana 8 ⁸⁴	Não	II	B

SC, subcutânea; IV, intravenosa; HiSCR, *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*; HSSI, *Hidradenitis Suppurativa Severity Index*.

Terapia

Existem poucas terapias direcionadas para HS que devem ser selecionadas de acordo com diferentes critérios clínicos em cada paciente (tabela 3). O adalimumabe⁸⁴ é o único tratamento biológico aprovado pela FDA para HS (2015) e é recomendado como medicamento biológico de primeira linha em todas as diretrizes; o infliximabe é a segunda opção.⁷⁴ Anakinra e bernequimabe podem ser considerados após falha dos agentes anti-TNF- α , mas as evidências que apoiam sua eficácia na HS são limitadas.⁷⁴

O adalimumabe mostrou melhora de 41,8% a 58,9% na resposta clínica à HS (HiSCR, *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*) em 50% dos pacientes em 12 semanas.⁸⁴ O infliximabe demonstrou melhora de 25%-50% no *Hidradenitis Suppurativa Severity Index* (HSSI) em 60% dos pacientes em oito semanas.⁸⁵ Outros anti-TNFs não são utilizados para tratar a HS, como etanercepte ou golimumabe, em virtude de reações paradoxais de piora ou indução da doença.^{74,86}

Os medicamentos anti-IL-1 comprovaram sua eficácia em pequenos ECR controlados por placebo.^{87,88} Anakinra mostrou melhora > 50% no *Disease Activity Score* (DAS) em 78% dos pacientes em 12 semanas de tratamento.⁸⁷ O bernequimabe mostrou melhora de 60% no HiSCR em 12 semanas de tratamento.⁸⁸ Esses medicamentos devem ser considerados quando os pacientes não são candidatos à terapia anti-TNF- α .

As diretrizes clínicas também mencionam outros produtos biológicos que têm sido utilizados com sucesso em séries de casos para o tratamento da HS (guselcumabe, risanquizumabe, secuquinumabe, bimequizumabe e upadacitinibe), mas os resultados em pacientes tratados com esses

medicamentos baseiam-se principalmente em relatos de casos isolados, o que não é suficiente para recomendar seu uso no ambiente clínico.⁸⁶

Perfil de segurança da imunoterapia direcionada para HS

O perfil de segurança dos medicamentos anti-TNF- α foi discutido em seção anterior (ver Psoríase). Para os medicamentos anti-IL-1, as considerações gerais são semelhantes entre eles. Os EA mais comuns são reações no local da injeção e infecções do trato respiratório superior. Outros EA relatados são cefaleia, dor abdominal, diarreia e sintomas semelhantes aos da gripe.⁸⁹

Pioderma gangrenoso

O pioderma gangrenoso (PG) é dermatose neutrofílica caracterizada por úlceras cutâneas crônicas e recorrentes com borda necrótica, com incidência estimada de 3-10/1.000.000 de casos por ano.⁹⁰ Atualmente, não existem medicamentos aprovados pela FDA para essa doença. Recentemente, novas terapias imunológicas direcionadas têm sido utilizadas com algum sucesso para tratar casos refratários de PG, mas ensaios clínicos são necessários para estabelecer a real eficácia dessas terapias.⁹¹⁻⁹³

Crerios de elegibilidade

Sugere-se considerar a imunoterapia direcionada no PG após estudo completo para estabelecer o diagnóstico dessa condição.⁹⁴ A doença deve ser recalcitrante ou de intensidade moderada a grave (ASC > 10%, locais anatômicos complexos ou dor excruciante).

Tabela 4 Terapias imunológicas direcionadas para pioderma gangrenoso

Medicamento	Mecanismo de ação	Dose e via de administração	Indicação	Eficácia	FDA	Nível de evidência	Grau de recomendação
Infliximabe	Anti-TNF- α	Dose de indução: 5 mg/kg semanas 0, 2 e 6/IV Dose de manutenção: 5 mg/kg a cada oito semanas/IV	Doença recalcitrante e estágio tardio com doença moderada a grave	68% de resposta completa, 19% de resposta parcial ⁹¹	Não	I	B
Etanercepte	Anti-TNF- α	25-50 mg cada semana/SC	Doença recalcitrante e estágio tardio com doença moderada a grave (no contexto de pesquisa)	68% de resposta completa, 30% de resposta parcial ⁹⁴	Não	III	C
Adalimumabe	Anti-TNF- α	Dose de indução: 80 mg semana 0/SC Dose de manutenção: 40 mg a cada semana/SC	Doença recalcitrante e estágio tardio com doença moderada a grave (no contexto de pesquisa)	77% de resposta completa, 14% de resposta parcial ⁹⁴	Não	III	C
Anakinra	Anti-IL-1	100 mg uma vez/dia/SC	Doença recalcitrante e estágio tardio com doença moderada a grave (no contexto de pesquisa)	38% de resposta completa, 21% de resposta parcial ⁹⁰	Não	III	C
Canaquinumabe	Anti-IL-1 β	150-300 mg a cada 4-8 semanas/SC	Doença recalcitrante e estágio tardio com doença moderada a grave (no contexto de pesquisa)	55% de resposta completa, 9% de resposta parcial ⁹⁵	Não	III	C
Ustequinumabe	Anti-IL-12/23	Dose de indução: 90 mg semana 0/SC Dose de manutenção: 45 mg semanas 4 e 8/SC	Doença recalcitrante e estágio tardio com doença moderada a grave (no contexto de pesquisa)	71% de resposta completa, 8% de resposta parcial ⁹⁶	Não	III	C
Ruxolitinibe	JAK 1/2	10 mg duas vezes/dia/VO	Doença recalcitrante e estágio tardio com doença moderada a grave (no contexto de pesquisa)	2/2 resposta completa após um a 15 meses ⁹⁰	Não	III	C

SC, subcutânea; VO, via oral.

Terapia

Existem poucas terapias direcionadas para o PG que devem ser selecionadas de acordo com diferentes critérios clínicos em cada paciente (tabela 4). O medicamento com mais dados para o tratamento do PG é o infliximabe.⁹⁴ O infliximabe demonstrou melhora das lesões na quarta semana (20/29 pacientes), com remissão completa em 21% na sexta semana.⁹⁴ O infliximabe também tem sido utilizado com sucesso em combinação com outros medicamentos

(corticosteroides sistêmicos orais, azatioprina, micofenolato de mofetil e ciclosporina).^{92,93,95}

Há relatos de casos de PG tratados com adalimumabe e etanercepte.⁹⁵ Com base nesses dados observacionais, não foram encontradas diferenças significantes nas taxas de resposta parcial ou completa ao infliximabe, adalimumabe e etanercepte. Em uma revisão semissistemática sobre inibidores de TNF- α , foi encontrada taxa de resposta parcial de 87% e resposta completa de 67%.⁹⁵ O corticosteroide e a

ciclosporina podem atingir 90% de taxa de resposta parcial e apenas 47% de taxa de resposta completa após seis meses.⁹⁵

Medicamentos anti-IL-1 também têm sido utilizados para tratar PG.⁹¹ Há 29 casos relatados na literatura do uso de anakinra em pacientes com comorbidades como artrite reumatoide, psoríase e síndromes PASH (pioderma gangrenoso, acne e hidradenite supurativa) e PAPA (artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne) na dose de 100 mg/dia.^{91,92} Em um ensaio não controlado, canakinumabe foi usado em cinco pacientes com PG refratário a esteroides. Quatro mostraram redução no tamanho da lesão-alvo e três alcançaram remissão completa.⁹⁶

Outras terapias imunológicas direcionadas usadas com sucesso são ustekinumabe (anti-IL-12/23)⁹⁷ e ruxolitinibe (anti-JAK1-2).^{91,92}

Perfil de segurança da imunoterapia direcionada para PG

Há casos relatados de indução paradoxal de PG com o uso de adalimumabe, etanercepte e, em menor número, com infliximabe.⁹⁰

As reações adversas específicas do canakinumabe são piora da artrite reumatoide, pirexia, vômitos, sinusite e artralgia e, para anakinra, ganho ponderal, dor musculoesquelética e vertigem.⁹⁶

Urticária espontânea crônica

A urticária espontânea crônica (UEC) é definida pelo aparecimento de pápulas pruriginosas transitórias e/ou angioedema por pelo menos seis semanas sem um gatilho reconhecível.⁹⁸ A prevalência global de UEC é de 1,1%, de acordo com a Global Burden of Disease.⁹⁹

Critérios de elegibilidade

Adultos e adolescentes com 12 anos ou mais podem ser considerados para terapia imunológica direcionada se permanecerem sintomáticos apesar do tratamento com anti-histamínicos H1 até quatro vezes a dose padrão, ou se persistirem sintomáticos com a terapia combinada (anti-histamínicos H1 quatro vezes a dose padrão mais anti-histamínicos H2 e/ou antagonista do receptor de leucotrieno).^{98,100}

Terapia

Existe apenas uma imunoterapia direcionada atualmente aprovada para UEC, e outras opções devem ser selecionadas em casos refratários ou no contexto de pesquisa (tabela 5). O omalizumabe, um mAb anti-IgE, foi aprovado pela FDA em 2014 para uso em pacientes > 12 anos com UEC. Essa autorização foi baseada em dois ECRs (ASTERIA I e ASTERIA II).¹⁰¹ ECRs mostraram que, em 40 semanas, 75,3% dos pacientes com UEC obtiveram resposta completa e 14,6% tiveram resposta parcial.¹⁰²

O ligelizumabe, um mAb anti-IgE, ainda está em estudo, mas ensaios clínicos recentes para o tratamento da UEC estão mostrando eficácia semelhante ao omalizumabe.^{103,104}

Lirentelimabe é mAb de lectina 8 semelhante à imunoglobulina com ligação ao ácido antissialico (anti-SIGLEC-8, um receptor inibitório presente em eosinófilos e mastócitos). A ligação ao SIGLEC-8 induz a morte de eosinófilos, inibe a degranulação mediada por IgE dos mastócitos e a síntese

de novo de prostaglandina D2. Os resultados de um estudo de fase 2 com lirentelimabe para o tratamento de UEC e para o tratamento de urticária induzível demonstraram 92% de resposta completa na semana 22 e apenas 36% de resposta completa em pacientes anteriormente refratários ao tratamento com omalizumabe.¹⁰⁵

O dupilumabe demonstrou resposta parcial em relatos de casos.¹⁰⁶ Benralizumabe e mepolizumabe, ambas moléculas experimentais anti-IL-5R e anti-IL-5, respectivamente, também foram utilizados.¹⁰⁷ Em ambos os casos, os pacientes tratados apresentaram melhora clínica.¹⁰⁸ O secuquinumabe tem sido usado em relatos de casos para o tratamento de UEC em pacientes refratários ao tratamento com anti-histamínicos H1 e omalizumabe, mostrando redução significativa na atividade da doença desde o início.¹⁰⁹

Perfil de segurança da imunoterapia direcionada para UEC

Os efeitos adversos mais comuns, mas controláveis, do omalizumabe são cefaleia, dor abdominal superior, pirexia e reação local no local da injeção. Efeitos adversos mais graves, como reação anafilática, síncope e angioedema, foram relatados com frequência inferior a 1/1.000.⁹⁸

Para o lirentelimabe, os EA mais comuns incluíram reações relacionadas à infusão, nasofaringite e cefaleia. Não ocorreram EA graves relacionados ao tratamento.¹⁰⁵

Alopecia areata

Alopecia areata (AA) é doença autoimune decorrente da perda do privilégio imunológico do folículo piloso. Recentemente, a FDA aprovou o baricitinibe para tratamento de AA (2022) e muitos outros JAKis estão em estudo avançado para aprovação.

Critérios de elegibilidade

Os pacientes devem ser considerados para tratamento com JAKis se tiverem doença moderada ou grave (perda total de cabelos $\geq$ 30% do couro cabeludo por pelo menos três a seis meses, medida utilizando o escore da ferramenta *Severity of Alopecia Tool* [SALT] ou resposta refratária ao tratamento convencional nos últimos seis meses). Não há limitação quanto à duração anterior da alopecia e os estudos consideraram pacientes com ampla variação de duração da AA como candidatos ao tratamento com JAKis.^{110,111}

Terapia

Existe apenas uma imunoterapia direcionada atualmente aprovada para AA, mas outras opções têm sido utilizadas com sucesso e devem ser selecionadas de acordo com diferentes critérios clínicos em cada paciente (tabela 6). A FDA aprovou o baricitinibe (2022), um JAK 1-2i, para o tratamento de AA em adultos. Sua eficácia foi avaliada em dois ensaios randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (BRAVE AA-1 e BRAVE AA-2).¹¹⁰ Os pacientes nesses estudos receberam 2 ou 4 mg de baricitinibe por dia. Os resultados finais na semana 36 mostraram resposta adequada de 22% com 2 mg e 38% com 4 mg. Resultados semelhantes foram observados no BRAVE AA-2 (19% de resposta adequada com 2 mg e 35% com 4 mg).¹¹⁰ Tofacitinibe, um

Tabela 5 Terapias imunológicas direcionadas para urticária espontânea crônica

Medicamento	Mecanismo de ação	Dose e via de administração	Indicação	Eficácia	FDA	Nível de evidência	Grau de recomendação
Omalizumabe	Anti-IgE	150-300 mg a cada quatro semanas/SC Se refratária, considerar 600 mg a cada quatro semanas/SC	Pacientes que permanecem sintomáticos apesar da dose de anti-H1 4 ×	75,3% de resposta completa em 40 semanas ¹⁰⁰	Sim	I	A
Ligelizumabe	Anti-IgE	72-240 mg a cada quatro semanas/SC	Pacientes que permanecem sintomáticos apesar da dose de anti-H1 4 ×	44% de resposta completa na semana 12 ^{102,103}	Não	I	B
Secuquinumabe	Anti-IL-17	Dose de indução: 150 mg nas semanas 0, 1, 2 e 3/SC Manutenção: 150 mg a cada duas semanas/SC	Refratária ao omalizumabe (no contexto de pesquisa)	Redução de 82% no UAS7 na semana 12 ¹⁰⁸	Não	III	C
Dupilumabe	Anti-IL-4/13	Dose de indução: 600 mg semana 0/SC Dose de manutenção: 300 mg a cada duas semanas/SC	Refratária ao omalizumabe (no contexto da pesquisa)	Melhora em uma série de casos de seis pacientes ¹⁰⁵	Não	III	C
Lirentelimabe	Anti-SIGLEC-8	Dose inicial: 0,3 mg/kg no dia 0 Doses subsequentes: 1 mg/kg nos dias 29, 57, 85, 113 e 141/IV	Pacientes que permanecem sintomáticos apesar da dose de anti-H1 4 × (no contexto de pesquisa)	92% de resposta completa em 22 semanas ¹⁰⁴	Não	I	B
Benralizumabe	Anti-IL-5	Dose de indução: 30 mg a cada quatro semanas por três doses/SC Dose de manutenção: 30 mg a cada oito semanas/SC	Estudos de fase 2 em andamento em UEC refratária ao antiH1	56% de resposta completa em 20 semanas ¹⁰⁶	Não	II	B
Mepolizumabe	Anti-IL-5	100-300 mg a cada quatro semanas/SC	Estudos de fase 2 em andamento em UEC refratária ao antiH1	Estudos de fase 2 em andamento ¹⁰⁶	Não	III	C

SC, subcutânea; IV, intravenosa; UAS7, *Urticaria Activity Score* por 7 dias seguidos.

JAK 1-3i, tem sido usado para tratar casos moderados a graves de AA com > 50% de perda de cabelo no couro cabeludo em adultos, alcançando resposta completa em 20% dos pacientes tratados e 77% de resposta parcial em quatro a 18 meses de tratamento.¹¹² Em 2023, a FDA aprovou o ritlecitinibe para o tratamento da AA em pessoas com mais de 12 anos com base nos resultados do estudo ALLEGRO, no qual 23% dos pacientes alcançaram recuperação capilar de pelo menos 80% após seis meses de tratamento.¹¹³ Ruxolitinibe é o último JAKi usado para o tratamento da AA, atingindo

de forma geral resposta em 93% dos pacientes e resposta completa em 21% dos pacientes tratados em seis meses de seguimento.¹¹¹

Perfil de segurança da imunoterapia direcionada para AA

O perfil de segurança dos medicamentos inibidores de JAK foi extensivamente estudado e, em geral, todos os JAKis utilizados para o tratamento de AA são bem tolerados. Infecções do trato respiratório superior, hipercolesterolemia, creatina fosfoquinase elevada, cefaleia, diarreia e

Tabela 6 Terapias imunológicas direcionadas para alopecia areata

Medicamento	Mecanismo de ação	Dose e via de administração	Indicação	Eficácia	FDA	Nível de evidência	Grau de recomendação
Baricitinibe	JAK 1/2	4 mg uma vez/dia/VO	AA moderada a grave 30% de perda de cabelos no couro cabeludo	35%-38% de restauração capilar adequada na semana 36 ¹⁰⁹	Sim	I	A
Tofacitinibe	JAK 1/3	5 mg duas vezes/dia/VO	AA moderada a grave 30% de perda de cabelos no couro cabeludo	20% de resposta completa e 58% de restauração capilar adequada durante quatro a 18 meses de tratamento ¹¹¹	Não	II	B
Ritlecitinibe	JAK 3	50 mg uma vez/dia/VO	AA moderada a grave 30% de perda de cabelos no couro cabeludo	23% dos pacientes apresentam > 80% de restauração capilar em seis meses ¹¹²	Sim	I	A
Ruxolitinibe	JAK 1/2	20 mg duas vezes/dia/VO	AA moderada a grave 30% de perda de cabelos no couro cabeludo	21% de resposta completa e 64% de restauração capilar adequada durante seis meses de tratamento ¹¹⁰	Não	II	B

VO, via oral.

nasofaringite são os EA relatados com mais frequência. Os efeitos adversos menos comuns incluíram outras infecções, como herpes-zóster, herpes-simples, infecções do trato urinário e gastroenterite.¹¹⁰⁻¹¹²

Doenças bolhosas autoimunes

As doenças bolhosas autoimunes são um grupo de doenças caracterizadas pela produção de autoanticorpos contra moléculas de adesão da pele.¹¹⁴ Essa revisão irá discutir a imunoterapia direcionada para pênfigo vulgar (PV), pênfigo foliáceo (PF) e penfigoide bolhoso (PB).

Crítérios de elegibilidade

Os pacientes são candidatos à imunoterapia direcionada como opção de primeira linha em casos de PV/PF moderado a grave de início recente ou em pacientes previamente tratados que não alcançam remissão clínica com corticosteroides sistêmicos ou adjuvantes imunossupressores.¹¹⁴ A gravidade da doença deve ser medida por meio do escore do *Pemphigus Disease and Area Index* (PDAI). O envolvimento múltiplo das mucosas (oral, nasofaríngea, conjuntival, genital) ou PDAI ≥ 15 são considerados doença moderada. Pacientes com escore PDAI ≥ 45 ou lesões orais, disfagia e perda ponderal apresentam doença grave.^{115,116}

Terapia

O rituximabe é o único medicamento biológico aprovado pela FDA (2018) para doenças bolhosas e é considerado a primeira opção terapêutica para PV e PF pelas diretrizes internacionais.¹¹⁶ Essa aprovação foi baseada nos resultados

do Rituxi3,¹¹⁵ no qual 89% dos pacientes com pênfigo tratados com rituximabe e prednisolona oral estavam livres da doença e sem necessidade de qualquer tratamento adicional após 24 meses, em comparação com 34% com prednisolona isoladamente. O tratamento com rituximabe também reduziu a dose de corticosteroides necessária para a remissão clínica, reduzindo os efeitos adversos associados a altas doses de esteroides¹¹⁷ (tabela 7).

Efgartigimode é anticorpo IgG1 humano direcionado ao receptor Fc neonatal. O bloqueio do receptor Fc neonatal diminui a disponibilidade de anticorpos IgG patogênicos e foi testado para o tratamento de PF e PV.¹¹⁸ Em um ensaio de fase 2, a utilização isolada de efgartigimode demonstrou controle precoce da doença em 90% dos pacientes após 17 dias. Combinado com prednisona, levou à remissão clínica completa em 64% dos pacientes após seis meses.¹¹⁹ Dois ensaios clínicos de fase 3 avaliando a eficácia e a segurança do efgartigimode em adultos com pênfigo (NCT04598451 e NCT04598477) estão em andamento.¹¹⁷

O fator de ativação de células B (BAFF), também conhecido como estimulador de linfócitos B (BLyS), é um importante ativador de células B.¹²⁰ O ionalumabe é um mAb experimental que se liga ao BLyS. Um ensaio clínico de fase 2 foi conduzido para determinar as doses, o benefício e a segurança do ionalumabe em pacientes com PV, mostrando diminuição de 73% no escore médio do PDAI na semana 12 em sete pacientes com pênfigo em comparação com controles tratados com placebo.¹²¹

Tratamento com rituximabe, omalizumabe e dupilumabe está relatado em pacientes com PB. Cao et al.¹²² conduziram uma revisão sistemática para avaliar o uso desses três produtos biológicos em pacientes com PB refratários

Tabela 7 Terapias imunológicas direcionadas para doenças bolhosas

Medicamento	Mecanismo de ação	Dose e via de administração	Indicação	Eficácia	FDA	Nível de evidência	Grau de recomendação
PV e PF Rituximabe	Anti-CD20	1 g em duas ocasiões com intervalo de duas semanas/IV	PV e PF refratários a esteroides	Combinado com prednisona, 89% de resposta completa em 24 meses ¹¹⁴	Sim	I	A
Efgartigimode	Receptor antirreceptor Fc neonatal (FcRn)	10-25 mg semanalmente durante quatro semanas/IV	PV e PF refratários a esteroides	Combinado com prednisona, resposta completa em 64% dos pacientes em 2-41 semanas ¹¹⁸	Não	II	B
Ianalumabe	Anti-BLyS	3 mg/kg IV	PV e PF refratários a esteroides (no contexto de pesquisa)	Diminuição de 73% no escore médio de PDAI na semana 12 ¹²⁰	Não	I	B
PB Rituximabe	Anti-CD20	375 mg/m ² a cada 1-4 semanas até 500 mg semanalmente por duas semanas/IV	PB refratário a esteroides	70,5% de resposta completa em seis meses ¹²¹	Não	III	C
Omalizumabe	Anti-IgE	100-525 mg a cada uma a quatro semanas/SC	PB refratário a esteroides	68% de resposta completa em seis meses ¹²¹	Não	III	C
Dupilumabe	Anti-IL-4/13	Dose de indução: dose única de 600 mg/SC Dose de manutenção: 300 mg a cada duas semanas/SC	PB refratário a esteroides	66,7% de resposta completa em 4,5 meses ¹²¹	Não	III	C

SC, subcutânea; IV, intravenosa; PDAI, *Pemphigus Disease and Area Index*.

ao uso de outras terapias sistêmicas, como corticosteroides sistêmicos, metotrexato, micofenolato de mofetil, azatioprina, ciclosporina e ciclofosfamida. Os autores descobriram que o rituximabe levou à remissão completa em 70,5% e à remissão parcial em 23,8% dos pacientes após seis meses de seguimento, com taxa de recorrência de 20,5%.¹²² O omalizumabe levou à remissão completa em 67,9% e à remissão parcial em 20,8% dos pacientes em seis meses, com taxa de recorrência de 5,7%.¹²² O dupilumabe levou à remissão completa em 66,7% e à remissão parcial em 19,4% dos pacientes após 4,5 meses de tratamento, com taxa de recorrência de 5,6%.^{123,124}

Perfil de segurança da imunoterapia direcionada para doenças bolhosas

Embora o rituximabe seja um excelente medicamento para PV ou PF graves, ele também está associado a EA graves bem conhecidos. Os mais bem documentados são reações à

infusão, infecções, distúrbios cardíacos e casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva fatal.¹¹⁴ A maioria desses EA pode ser controlada clinicamente se forem reconhecidos no estágio inicial.

Um estudo recente mostrou que o tratamento com rituximabe foi associado a menor risco de desenvolvimento de comorbidades cardiovasculares e metabólicas, por isso pode ser particularmente preferido em indivíduos com fatores de risco cardiovasculares e metabólicos, para os quais os EA relacionados aos corticosteroides devem ser rigorosamente evitados.¹²⁵

Outras doenças dermatológicas

Serão consideradas nesta seção doenças com evidências escassas (pequenos ensaios ou séries de casos, evidências indiretas de outras doenças ou ensaios em andamento sem

Tabela 8 Terapias imunológicas direcionadas para outras doenças

Doença	Medicamento	Mecanismo de ação	Dose e via de administração	Indicação	Eficácia	FDA	Nível de evidência	Grau de recomendação
SSJ/NET	Etanercepte	Anti-TNF- α	< 65 kg: 25 mg dias 0 e 3/SC > 65 kg: 50 mg dias 0 e 3/SC	Em uso no contexto de pesquisa	Mortalidade de 7,6% ¹²⁶	Não	III	C
	Infliximabe	Anti-TNF- α	5 mg/kg dose única/IV	Em uso no contexto de pesquisa	Mortalidade de 22% ¹²⁷	Não	III	C
	Adalimumabe	Anti-TNF- α	Dose de indução: 80 mg semana 0/SC, 40 mg semana 1/SC Dose de manutenção: 40 mg a cada duas semanas SC	2 ^a linha em LP mucoso, 3 ^a linha em LP cutâneo	Melhora no prurido e na cicatrização de lesões cutâneas durante um período de seis meses ¹³³	Não	III	C
	Ruxolitinibe	JAK 1/2	1,5% tópico duas vezes ao dia	Líquen plano cutâneo	Diminuição de 7,6 pontos de mCAILS em quatro semanas ¹³⁴	Não	II	B
	Tofacitinibe	JAK 1/3	5 mg duas vezes/dia/VO	Líquen plano pilar e líquen plano hipertrófico	Melhora de 46% no LPPAI em 12 semanas no líquen plano pilar ¹⁴⁵	Não	III	C
Lúpus Eritematoso Cutâneo	Anifrolumabe	Anti-IFN- γ	300 mg/IV a cada quatro semanas	Sintomas cutâneos no contexto de lúpus eritematoso sistêmico	49% dos pacientes alcançaram redução no escore CLASI $\geq$ 50% ¹⁴⁰	Sim	I	A
Vitiligo	Ruxolitinibe	JAK 1/2	1,5% tópico duas vezes ao dia	< 10% ASC	Melhora de 75% no VASI em 30% dos pacientes na semana 24 ¹⁴¹	Sim	I	A
	Tofacitinibe	Inibidor de JAK 1/3	2% tópico duas vezes/dia	< 10% ASC	Melhora de 70% no VASI em quatro meses (áreas expostas ao sol) ¹⁴²	Não	III	C
	Tofacitinibe	JAK 1/3	5 mg duas vezes/dia/VO	> 10% ASC	Diminuição de 5,4% na ASC em 50% dos pacientes ¹⁴³	Não	II	B
	Tofacitinibe	JAK 1/3	5 mg duas vezes/dia/VO	Refratário à esteroides	RC (apenas relatos de casos) ¹⁴⁶	Não	III	C
Granuloma anular	Tofacitinibe	JAK 1/3	5 mg duas vezes/dia/VO	Refratária à esteroides	Melhora em séries de casos ¹⁴⁶	Não	III	C
Sarcoidose DiHS/DRESS	Tofacitinibe	JAK 1/3	5 mg duas vezes/dia/VO	Refratária à esteroides	RC (apenas relatos de casos) ^{131,132}	Não	III	C
	Tofacitinibe	JAK 1/3	5 mg duas vezes/dia/VO	Refratária à esteroides	RC (apenas relatos de casos) ^{131,132}	Não	III	C
	Etanercepte	Anti-TNF- α	50 mg dose única /SC	Primeira linha	RC (apenas relatos de casos) ^{131,132}	Não	III	C
Síndrome hipereosinofílica	Tofacitinibe	JAK 1/3	5 mg duas vezes/dia/VO	Refratária à esteroides	RC (apenas relatos de casos) ¹⁴⁷	Não	III	C
	Ruxolitinibe	JAK 1/2	25 mg de manhã-10 mg à noite/VO	Refratária à esteroides	RC (apenas relatos de casos) ¹³⁷	Não	III	C
Morfeia	Tofacitinibe	JAK 1/3	10 mg duas vezes/dia/VO	Refratária à esteroides	Melhora em relato de caso ¹⁴⁹	Não	III	C

SC, subcutânea; VO, via oral; RC, resposta completa.

resultados) ou com terapia tópica, mas sem terapia sistêmica disponível (tabela 8).

Síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica

A síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SSJ/NET) é doença mucocutânea grave e rara causada pela exposição a determinados medicamentos – os mais frequentes são sulfonamidas, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios não esteroides, alopurinol e penicilinas.¹²⁶ Em virtude de sua baixa incidência, o uso relatado de produtos biológicos nessa doença foi limitado principalmente a séries de casos e apenas dois ensaios.^{126–128} Com os dados atuais, a eficácia e a segurança da monoterapia biológica e da terapia combinada não podem ser determinadas de maneira conclusiva, e o papel final desses medicamentos ainda está sendo pesquisado.

O maior número de casos relatados está relacionado com o etanercepte. O regime terapêutico mais utilizado é 25 mg (em crianças com peso <65 kg) e 50 mg (adultos ou crianças >65 kg) nos dias 0 e 3. A monoterapia com etanercepte alcançou reepitelização em 13 dias e taxa de mortalidade de 7,6%, enquanto os pacientes tratados com etanercepte em combinação com corticosteroides alcançaram reepitelização em 11,1 dias e tiveram taxa de mortalidade de 7,7%.¹²⁶ Wang et al.¹²⁷ conduziram um ECR no qual 96 pacientes com SSJ/NET foram incluídos para comparar os efeitos do etanercepte aos corticosteroides tradicionais. O estudo demonstrou que o etanercepte diminuiu a mortalidade prevista com base no escore de gravidade específico para NET (SCORTEN) em cerca de 9,4% em comparação aos corticosteroides tradicionais.¹²⁷ O infliximabe geralmente era usado na dose de 5 mg/kg.¹²⁶ Em relatos de casos de pacientes tratados com infliximabe em monoterapia, o número médio de dias até a reepitelização foi de 10,4 e não houve relatos de mortalidade.¹²⁶ Nos relatos de casos de NET tratados com a combinação infliximabe/corticosteroides sistêmicos, o número médio de dias para reepitelização foi de 14,2 e a taxa média de mortalidade foi de 22,2%. Uma revisão Cochrane recente mostrou que o etanercepte 25 mg (50 mg se > 65 kg) duas vezes por semana até a cicatrização das lesões cutâneas pode reduzir a mortalidade específica da doença em comparação com os corticosteroides (RR = 0,51; IC95% 0,16-1,63). com possíveis benefícios e possíveis danos.¹²⁹

Em relação ao uso de imunoterapia direcionada utilizada na SSJ/NET em comparação aos corticosteroides, não houve diferença estatística observada entre os dois grupos de tratamento na incidência de EA; entretanto, houve menor incidência de hemorragia gastrointestinal relatada com produtos biológicos versus corticosteroide tradicional.^{126,127,130}

DiHS/DRESS

A síndrome de hipersensibilidade induzida por medicamentos/reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DiHS/DRESS) é uma reação medicamentosa grave com mortalidade de 10%.¹³¹ Casos de sucesso foram publicados usando terapia imunológica direcionada. Em um relato recente estudando dois casos de DRESS associado a envolvimento miocárdico, tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia foi usado (por três anos) sequencialmente

associado a corticosteroides, ciclosporina, metotrexato ou IVIg.¹³² Os dois casos demonstraram remissão quando o tofacitinibe foi utilizado.¹³²

Um estudo relato de casos anterior de 10 pacientes com DRESS demonstrou tempo médio de cicatrização de 8,5 dias após injeção subcutânea de 50 mg de etanercepte.¹³¹ Por fim, há um único relato de caso de paciente tratado com sucesso com mepolizumabe.¹³³

Líquen plano

O adalimumabe é a única imunoterapia direcionada recomendada pelas diretrizes internacionais para o tratamento de LP cutâneo e mucoso, em casos refratários graves.¹³⁴ Seu uso melhora o prurido e obtém a cicatrização das lesões cutâneas em um período de seis meses.¹³⁴ Outra imunoterapia direcionada para LP é o ruxolitinibe tópico, que está em estudos de fase 2 para tratar LP cutâneo.¹³⁵ Ele foi testado como creme a 1,5% duas vezes ao dia, mostrando melhora no escore clínico e escore modificado do *Composite Assessment of Index Lesion Severity* (mCAILS) após quatro semanas de tratamento.¹³⁵ O uso de tofacitinibe foi relatado em séries de casos em doses de 5 mg (duas vezes ao dia) em períodos de seguimento variando de dois a nove meses para tratar líquen plano pilar (LPP) e LP hipertrófico, mostrando melhora clínica e no escore *LPP Activity Index* (LPPAI).¹³⁶ O relato do uso de outros JAKis, como upadacitinibe ou baricitinibe, é escasso. Há 13 pacientes relatados em séries de casos e relatos de casos usando baricitinibe para LPP, com cinco alcançando resolução parcial, sete sem resolução e apenas um com resolução completa. Há apenas dois relatos de caso com o uso de upadacitinibe para LP, e ambos obtiveram resolução completa.¹³⁷ Por fim, estudos de fase 2 estão sendo realizados atualmente com ixekizumabe (LP cutâneo, LPP) e secukinumabe (LP cutâneo, LPP e LP oral).¹³⁸

Lúpus eritematoso cutâneo

A FDA aprovou o anifrolumabe para o lúpus eritematoso sistêmico (LES) em julho de 2021.¹³⁹ O anifrolumabe é anticorpo monoclonal totalmente humanizado que inibe seletivamente o receptor 1 do IFN- α .¹³⁹ No ECR TULIP-2, o anifrolumabe foi testado para o tratamento do LES, em pacientes com doença cutânea pelo menos moderadamente grave, e 49% dos pacientes obtiveram redução no escore *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (CLASI) $\geq$ 50% em comparação com 25% no grupo placebo.¹⁴⁰ O belimumabe é outro medicamento aprovado pela FDA em 2011 para tratamento do LES. Ainda não há resultados finais específicos para a pele em relação a esse medicamento no LEC.¹⁴¹

Vitiligo

Para o vitiligo, o ruxolitinibe tópico foi aprovado pela FDA em 2022 para o tratamento de doença não segmentar comprometendo <10% da ASC em pacientes adultos e pediátricos com > 12 anos. Em dois ensaios de fase 3 (TRuE-V1 e TRuE-V2), os indivíduos foram randomizados para tratamento com ruxolitinibe creme a 1,5% ou placebo duas vezes ao dia durante duas semanas. No final do período de tratamento de 24 semanas, 30% dos pacientes que receberam ruxolitinibe tiveram pelo menos 75% de melhora

no *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI) facial, em comparação com 10% dos pacientes que receberam placebo.¹⁴² Também nesses estudos, o creme de ruxolitinibe mostrou melhora na pigmentação acral, o que historicamente tem sido uma área refratária à repigmentação com fototerapia, corticosteroides tópicos e tacrolimus.¹⁴² Um estudo piloto com 11 pacientes com vitiligo facial usando creme de tofacitinibe 2% em conjunto com UVB de banda estreita mostrou redução de 70% no escore VASI após dois a quatro meses.¹⁴³ Por outro lado, uma série de casos de 10 pacientes em uso de tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia por 10 meses e UVB de banda estreita ou fotoexposição obteve diminuição de apenas 5,4% na ASC (cinco pacientes) e outros cinco pacientes não alcançaram qualquer repigmentação.¹⁴⁴

Doenças granulomatosas cutâneas (granuloma anular e sarcoidose)

As doenças granulomatosas podem representar desafios terapêuticos. O manejo pode ser insatisfatório com a terapia sistêmica convencional.¹⁴⁵ O tratamento com anti-TNF foi tentado com resultados variáveis.¹⁴⁶ A imunoterapia direcionada para JAKs parece ser opção promissora com base nos resultados de séries de casos recentes.¹⁴⁷ Tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia foi utilizado em pacientes que não responderam aos corticosteroides. Em relato de casos de apenas um paciente, a remissão completa foi obtida após quatro meses de tratamento. Para sarcoidose (três pacientes), a mesma série de casos mostrou resposta completa em dois pacientes e melhora de 96% em um paciente.¹⁴⁷ Mais ECRs são necessários para estabelecer o valor real dos JAKs nas doenças granulomatosas.

Síndrome hipereosinofílica

Uma série de casos de cinco pacientes refratários a esteroides tratados com tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia mostrou remissão completa em três deles e remissão quase completa em outro.¹⁴⁸ O paciente restante não conseguiu completar o tratamento com tofacitinibe por motivos relacionados ao seguro de saúde, e o tratamento foi alterado para ruxolitinibe 25 mg pela manhã e 10 mg à noite. Esse paciente também obteve remissão completa.¹⁴⁸

Morfeia

Há casos de sucesso com uso de imunoterapia direcionada para casos refratários de morfeia. Em dois pacientes com morfeia profunda generalizada associada à fasciíte eosinofílica que não responderam à corticoterapia, tofacitinibe (10 mg duas vezes ao dia) foi adicionado à fototerapia e ao metotrexato, proporcionando melhora clínica em ambos.¹⁴⁹ Foi relatado que tocilizumabe (um medicamento anti-IL-6) é eficaz no tratamento da morfeia panesclerótica.^{150,151} Uma adolescente de 14 anos foi tratada com sucesso com infliximabe.¹⁵⁰

Conclusão

Muitas terapias imunológicas direcionadas são atualmente empregadas no tratamento de doenças dermatológicas inflamatórias. Algumas dessas moléculas ganharam papel importante no tratamento de doenças cutâneas crônicas e incapacitantes que não eram anteriormente

controladas com tratamentos padrão, como o anti-IL-4/13 na DA, o anti-TNF- α na HS ou os inibidores de JAK na AA, gerando mudança de paradigma no arsenal terapêutico da dermatologia.^{44,152,153} Além disso, os avanços na compreensão da fisiopatologia dessas doenças facilitaram abordagens terapêuticas direcionadas para vias inflamatórias, como o bloqueio de citocinas dependentes de JAK-STAT IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 em DiHS/DRESS.¹³²

Existem alguns aspectos críticos no desenvolvimento de terapias direcionadas para doenças inflamatórias da pele que devem ser considerados. A segurança em longo prazo é um aspecto relevante de todos os novos medicamentos. Alguns EA podem permanecer latentes durante os ensaios clínicos, aparecendo apenas com o uso prolongado. Outros – em muito poucos pacientes – podem surgir desde o início do tratamento, induzindo uma reação paradoxal com piora do quadro clínico sob tratamento com imunoterapia direcionada (p. ex., PG, psoríase).^{34,35,90} A colaboração entre agências reguladoras, profissionais de saúde e indústria farmacêutica é essencial na vigilância pós-comercialização e nos estudos de seguimento de longo prazo para avaliar a segurança e a eficácia desses novos medicamentos.¹⁵⁴

Para que um medicamento seja considerado viável, ele deve garantir resultados clínicos superiores em comparação com os tratamentos existentes. Isso levou os estudos a utilizarem variáveis clínicas cada vez melhores (p. ex., PASI-75 vs. PASI-90 na psoríase),¹² mas não necessariamente a melhores comparações. Para comparar a eficácia entre medicamentos, os pesquisadores realizaram metanálises em rede, o que fornece algumas informações, mas tem suas limitações.⁴⁴ Essa dificuldade de comparação direta com os medicamentos antigos ocorre, por exemplo, no caso de JAKi *versus* metotrexato na DA moderada a grave, JAKi *versus* NB-UVB no vitiligo e etanercepte *versus* prednisona na DRESS.^{18,44,133,142} Faltam estudos que avaliem o impacto econômico dessas decisões e que possam ajudar a aumentar o acesso a essas novas terapias.¹⁵⁵

Apesar da eficácia demonstrada em ensaios e estudos de evidências clínicas, as terapias direcionadas ainda são subutilizadas, especialmente em regiões de baixa ou média renda, em virtude da disponibilidade limitada e da cobertura de seguro inadequada. No Chile, por exemplo, 92% da população não têm cobertura para terapia direcionada para doenças cutâneas, o que leva a despesas pessoais.¹⁵⁶ Situação semelhante é observada no Peru, e condições ligeiramente melhores no Brasil.¹⁵⁶ Em uma pesquisa realizada pelo International Psoriasis Council em países com poucos recursos ou em desenvolvimento, incluindo Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México, Peru, China, Egito, Irã, Índia e África do Sul, os dermatologistas geralmente citaram o custo como a principal barreira ao acesso à terapia biológica para a psoríase.¹⁵⁷

A maioria das Diretrizes de Prática Clínica (DPC) para doenças inflamatórias da pele incorpora uma estratificação lógica do manejo médico em diferentes estágios da doença.^{28,45,75,100,116} Essa estratificação pode não refletir com precisão as condições socio sanitárias em várias regiões do mundo. A maioria (72,1%) das DPCs dermatológicas é originária de países com alto índice sociodemográfico (ISD), enquanto apenas uma pequena proporção vem de países de médio-alto (8,0%), médio (5,3%) e baixo ISD (1,8%).¹⁵⁸ Geograficamente, a distribuição também não é uniforme,

correspondendo a 51,8% na Europa, 21,2% na América do Norte, 15,5% na Ásia, 4,9% na América Latina e 4,4% na Australásia.¹⁵⁸ Assim, as DPCs adaptadas às necessidades regionais nos países em desenvolvimento ainda são escassas e necessárias para melhor manejo dos pacientes que utilizam terapia direcionada para doenças inflamatórias da pele.

Esses novos moduladores imunológicos direcionados para o tratamento de doenças inflamatórias da pele estão passando pelas mesmas etapas históricas de desenvolvimento pelas quais muitos medicamentos importantes atualmente em uso passaram. Os dados apresentados e o elevado número de novos manuscritos que aparecem diariamente na literatura médica preveem um futuro promissor para a utilização desses medicamentos no tratamento de doenças crônicas da pele melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Edinson Lopez: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Raul Cabrera: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Cristóbal Lecaros: Concepção e planejamento do estudo; coleta, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.abdp.2024.03.009](https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.03.009).

Bibliografia

1. Buss NAPS, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12:615–22.
2. Duvall MR, Fiorini RN. Different approaches for obtaining antibodies from human B cells. *Curr Drug Discov Technol*. 2014;11:41–7.
3. Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. *Dermatology*. 4th edition. Edinburgh: Elsevier; 2017. p. 2880.
4. Yeung YT, Aziz F, Guerrero-Castilla A, Arguelles S. Signaling pathways in inflammation and anti-inflammatory therapies. *Curr Pharm Des*. 2018;24:1449–84.
5. Yamauchi PS, editor. *Biologic and systemic agents in dermatology*. 1st ed. 2018. Cham: Springer International Publishing; Imprint: Springer; 2018. p.1.
6. Ellis CN, Krueger GG, Alefacept Clinical Study Group. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med*. 2001;345:248–55.
7. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, Walicke PA, Dummer W, Li N, et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:3073–80.
8. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;349:2014–22.
9. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2001;357:1842–7.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLOS Med*. 2009;6:e1000097.
11. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *JAMA*. 2020;323:1945–60.
12. van de Kerkhof PC. From empirical to pathogenesis-based treatments for psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2022;142:1778–85.
13. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397:1301–15.
14. Wan J, Abuabara K, Troxel AB, Shin DB, Van Voorhees AS, Bebo BF, et al. Dermatologist preferences for first-line therapy of moderate to severe psoriasis in healthy adult patients. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:376–86.
15. Elmetts CA, Lim HW, Stoff B, Connor C, Cordoro KM, Lebwohl M, et al. Joint American academy of dermatology–national psoriasis foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:775–804.
16. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler D, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol*. 2005;153:486–97.
17. Imafuku S, Kanai Y, Murotani K, Nomura T, Ito K, Ohata C, et al. Utility of the dermatology life quality index at initiation or switching of biologics in real-life Japanese patients with plaque psoriasis: results from the ProLOGUE study. *J Dermatol Sci*. 2021;101:185–93.
18. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5:CD011535.
19. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, et al. Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis: a meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156:258–69.
20. Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, Wang Y, Gao Y, Stakias V, et al. Long-term benefit-risk profiles of treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12:167–84.
21. Blauvelt A, Armstrong AW, Langley RG, Gebauer K, Thaçi D, Bagel J, et al. Efficacy of guselkumab versus secukinumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the ECLIPSE study. *J Dermatol Treat*. 2022;33:2317–24.
22. Drakos A, Vender R. A review of the clinical trial landscape in psoriasis: an update for clinicians. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12:2715–30.

23. Gómez-García F, Gómez-Arias PJ, Montilla-López A, Hernández-Parada J, Sanz-Cabanillas JL, Ruano J, et al. A scoping review on use of drugs targeting the JAK/STAT pathway in psoriasis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:754116.
24. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, Strober B, Thaçi D, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88:29–39.
25. Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB, Foley P, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 POETYK PSO-2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88:29–39.
26. Xie X, Wang Y, Yao S, Xia Y, Luo H, Li L, et al. Biologics recommendations for patients with psoriasis: a critical appraisal of clinical practice guidelines for psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2022;33:2038–50.
27. Sun HY, Keller E, Suresh H, Sebaratnam DF. Biologics for severe, chronic plaque psoriasis: an Australian cost-utility analysis. *JAAD Int*. 2021;5:1–8.
28. Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, et al. British association of dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol*. 2020;183:628–37.
29. Chat VS, Uppal SK, Kearns DG, Wu JJ. Comparison of guidelines for the use of Ustekinumab for psoriasis in the United States, Europe, and the United Kingdom: a critical appraisal and comprehensive review. *Dermatol Ther*. 2021;34:e14974.
30. Torres T, Tavares Bello R, Paiva Lopes MJ, Menezes Brandão F, Ferreira A, Ferreira P, et al. Portuguese recommendations for the treatment of psoriasis with biologic therapy. *Eur J Dermatol*. 2020;30:645–54.
31. Carrascosa JM, Puig L, Belinchón Romero I, Salgado-Boquete L, Del Alcázar E, Andrés Lencina JJ, et al. Practical update of the recommendations published by the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (GPS) on the treatment of psoriasis with biologic therapy. Part 1. concepts and general management of psoriasis with biologic therapy. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113:261–77.
32. Prignano F, Pescitelli L, Trovato E, Di Cesare A, Cuccia A, Mazzatenta C, et al. Tuscany consensus for the treatment of moderate-severe psoriasis: update and focus on practical guidelines for place in therapy of anti-IL-17 and anti-IL-23 biologics. *Ital J Dermatol Venereol*. 2022;157:469–79.
33. Yim RM, Singh I, Armstrong AW. Updates on treatment guidelines for psoriasis, atopic dermatitis (eczema), hidradenitis suppurativa, and acne/rosacea during the COVID-19 pandemic. *Dermatol Online J*. 2020;26, 13030/qt0j5150df.
34. Shear NH, Betts KA, Soliman AM, Joshi A, Wang Y, Zhao J, et al. Comparative safety and benefit-risk profile of biologics and oral treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: a network meta-analysis of clinical trial data. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85:572–81.
35. Afach S, Chaimani A, Evrenoglou T, Penso L, Brouste E, Sbidian E, et al. Meta-analysis results do not reflect the real safety of biologics in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2021;184:415–24.
36. D'Urso DF, Chiricozzi A, Pirro F, Calabrese L, Caldarola G, Fossati B, et al. New JAK inhibitors for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020;155:411–20.
37. Kamata M, Tada Y. Safety of biologics in psoriasis. *J Dermatol*. 2018;45:279–86.
38. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2017;176:890–901.
39. Peleva E, Exton LS, Kelley K, Kleyn CE, Mason KJ, Smith CH. Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018;178:103–13.
40. Al-Janabi A, Yiu ZZN. Biologics in psoriasis: updated perspectives on long-term safety and risk management. *Psoriasis (Auckl)*. 2022;12:1–14.
41. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol*. 2017;177:47–62.
42. Sun HY, Phan K, Paller AS, Sebaratnam DF. Biologics for pediatric psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Dermatol*. 2022;39:42–8.
43. 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;73:1284–93.
44. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochwerf B, et al. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: update of a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022;158:523–32.
45. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:1409–31.
46. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400:273–82.
47. 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;9:CD013206.
48. Agache I, Song Y, Posso M, Alonso-Coello P, Rocha C, Solà I, et al. Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review for the EAACI biologicals guidelines. *Allergy*. 2021;76:45–58.
49. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:135–41.
50. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, 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. *Lancet*. 2020;396:255–66.
51. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397:2151–68.
52. Noda S, Krueger JG, Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:324–36.
53. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:2287–303.
54. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, de Bruin-Weller M, Blauvelt A, Forman S, 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. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:377–88.
55. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, 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). *Br J Dermatol*. 2021;184:437–49.
 56. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, Irvine AD, Stein Gold L, Blauvelt A, et al. Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2023;388:1080–91.
 57. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C, et al. Efficacy and safety of oral janus kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2019;155:1371–9.
 58. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384:1101–12.
 59. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156:863–73.
 60. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, Hong HCH, Papp KA, Reich K, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:877–84.
 61. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020;183:242–55.
 62. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1344–54.
 63. Simpson EL, Parnes JR, She D, Crouch S, Rees W, Mo M, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1013–21.
 64. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: a randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:872–81.e6.
 65. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:173–82.
 66. Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, Westmoreland M, MacKenzie T, Cifuentes L, et al. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2019;11:eaax2945.
 67. Kim BS, Howell MD, Sun K, Papp K, Nasir A, Kuligowski ME, et al. Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:572–82.
 68. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016;175:902–11.
 69. Purohit VS, Ports WC, Wang C, Riley S. Systemic tofacitinib concentrations in adult patients with atopic dermatitis treated with 2% tofacitinib ointment and application to pediatric study planning. *J Clin Pharmacol*. 2019;59:811–20.
 70. Miao M, Ma L. The efficacy and safety of JAK inhibitors for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Treat*. 2022;33:1869–77.
 71. Bridgewood C, Wittmann M, Macleod T, Watad A, Newton D, Bhan K, et al. T Helper 2 IL-4/IL-13 dual blockade with dupilumab is linked to some emergent T helper 17-type diseases, including seronegative arthritis and enthesitis/enthesopathy, but not to humoral autoimmune diseases. *J Invest Dermatol*. 2022;142:2660–7.
 72. Al-Janabi A, Foulkes AC, Mason K, Smith CH, Griffiths CEM, Warren RB. Phenotypic switch to eczema in patients receiving biologics for plaque psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1440–8.
 73. Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:62–9.e1.
 74. Hendricks AJ, Hsiao JL, Lowes MA, Shi VY. A comparison of international management guidelines for hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2021;237:81–96.
 75. Ingram JR, Collier F, Brown D, Burton T, Burton J, Chin MF, et al. British association of dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *Br J Dermatol*. 2019;180:1009–17.
 76. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: a publication from the United States and Canadian hidradenitis suppurativa foundations: Part II: topical, intralesional, and systemic medical management. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:91–101.
 77. Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, Gulliver W, Horváth B, Hughes R, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:19–31.
 78. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:619–44.
 79. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GBE, Tzello T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17:343–51.
 80. Gulliver W, Landells IDR, Morgan D, Pirzada S. Hidradenitis suppurativa: a novel model of care and an integrative strategy to adopt an orphan disease. *J Cutan Med Surg*. 2018;22:71–7.
 81. Magalhães RF, Rivitti-Machado MC, Duarte GV, Souto R, Nunes DH, Chaves M, et al. Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94:7–19.
 82. Hunger RE, Laffitte E, Läuchli S, Mainetti C, Mühlstädt M, Schiller P, et al. Swiss practice recommendations for the management of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Dermatol Basel Switz*. 2017;233:113–9.
 83. Alavi A, Lynde C, Alhusayen R, Bourcier M, Delorme I, George R, et al. Approach to the management of patients with hidradenitis suppurativa: a consensus document. *J Cutan Med Surg*. 2017;21:513–24.
 84. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2016;375:422–34.
 85. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:205–17.

86. Aarts P, Dudink K, Vossen ARJV, van Straalen KR, Ardon CB, Prens EP, et al. Clinical implementation of biologics and small molecules in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Drugs*. 2021;81:1397–410.
87. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, et al. Safety and efficacy of anakinra in severe hidradenitis suppurativa: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2016;152:52–9.
88. Kanni T, Argyropoulou M, Spyridopoulos T, Pistiki A, Stecher M, Dinarello CA, et al. MABp1 targeting IL-1 α for moderate to severe hidradenitis suppurativa not eligible for adalimumab: a randomized study. *J Invest Dermatol*. 2018;138:795–801.
89. Huang CH, Huang IH, Tai CC, Chi CC. Biologics and small molecule inhibitors for treating hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis. *Biomedicines*. 2022;10:1303.
90. Ahn C, Negus D, Huang W. Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14:225–33.
91. Ben Abdallah H, Fogh K, Vestergaard C, Bech R. Pyoderma gangrenosum and interleukin inhibitors: a semi-systematic review. *Dermatology*. 2022;238:785–92.
92. McKenzie F, Cash D, Gupta A, Cummings LW, Ortega-Loayza AG. Biologic and small-molecule medications in the management of pyoderma gangrenosum. *J Dermatol Treat*. 2019;30:264–76.
93. Partridge ACR, Bai JW, Rosen CF, Walsh SR, Gulliver WP, Fleming P. Effectiveness of systemic treatments for pyoderma gangrenosum: a systematic review of observational studies and clinical trials. *Br J Dermatol*. 2018;179:290–5.
94. Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, Bowden JJ, Williams JDL, Griffiths CEM, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2006;55:505–9.
95. Ben Abdallah H, Fogh K, Bech R. Pyoderma gangrenosum and tumour necrosis factor alpha inhibitors: a semi-systematic review. *Int Wound J*. 2019;16:511–21.
96. Kolios AGA, Maul JT, Meier B, Kerl K, Traidl-Hoffmann C, Hertl M, et al. Canakinumab in adults with steroid-refractory pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2015;173:1216–23.
97. Guenova E, Teske A, Fehrenbacher B, Hoerber S, Adamczyk A, Schaller M, et al. Interleukin 23 expression in pyoderma gangrenosum and targeted therapy with ustekinumab. *Arch Dermatol*. 2011;147:1203–5.
98. Maurer M, Khan DA, Elieh Ali Komi D, Kaplan AP. Biologics for the use in chronic spontaneous urticaria: when and which. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:1067–78.
99. Peck G, Hashim MJ, Shaughnessy C, Muddasani S, Elsayed NA, Fleischer AB Jr. Global epidemiology of urticaria: increasing burden among children, females and low-income regions. *Acta Derm Venereol*. 2021;101:adv00433.
100. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI GALEN EDF WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73:1393–414.
101. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135:67–75.
102. Chen Y, Yu M, Huang X, Tu P, Shi P, Maurer M, et al. Omalizumab treatment and outcomes in Chinese patients with chronic spontaneous urticaria, chronic inducible urticaria, or both. *World Allergy Organ J*. 2021;14:100501.
103. Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, Metz M, Baker DR, Bauer A, et al. Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2019;381:1321–32.
104. Maurer M, Giménez-Arnau A, Bernstein JA, Chu CY, Danilycheva I, Hide M, et al. Sustained safety and efficacy of ligelizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a one-year extension study. *Allergy*. 2022;77:2175–84.
105. Altrichter S, Staubach P, Pasha M, Singh B, Chang AT, Bernstein JA, et al. An open-label, proof-of-concept study of lrentelimab for antihistamine-resistant chronic spontaneous and inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:1683–90.e7.
106. Lee JK, Simpson RS. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1659–61.e1.
107. Bernstein JA, Singh U, Rao MB, Berendts K, Zhang X, Mutasim D. Benralizumab for chronic spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2020;383:1389–91.
108. Magerl M, Terhorst D, Metz M, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M, et al. Benefit of mepolizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16:477–8.
109. Sabag DA, Matanes L, Bejar J, Sheffer H, Barzilai A, Church MK, et al. Interleukin-17 is a potential player and treatment target in severe chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2020;50:799–804.
110. King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, et al. Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata. *N Engl J Med*. 2022;386:1687–99.
111. Almutairi N, Nour TM, Hussain NH. Janus kinase inhibitors for the treatment of severe alopecia areata: an open-label comparative study. *Dermatology*. 2019;235:130–6.
112. Liu LY, Craiglow BG, Dai F, King BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: a study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:22–8.
113. Blair HA. Ritlecitinib: First Approval. *Drugs*. 2023;83:1315–21.
114. Di Lernia V, Casanova DM, Goldust M, Ricci C. Pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid: update on diagnosis and treatment. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10:e2020050.
115. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;389:2031–40.
116. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1900–13.
117. Yanovsky RL, McLeod M, Ahmed AR. Treatment of pemphigus vulgaris: part 2 - emerging therapies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:1061–71.
118. Heo YA. Efgartigimod: first approval. *Drugs*. 2022;82:341–8.
119. Goebeler M, Bata-Csörgő Z, De Simone C, Didona B, Remenyik E, Reznichenko N, et al. Treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus with efgartigimod, a neonatal Fc receptor inhibitor: a phase II multicentre, open-label feasibility trial. *Br J Dermatol*. 2022;186:429–39.
120. Eberhard Y, Burgos E, Gagliardi J, Vullo CM, Borosky A, Pesoa S, et al. Cytokine polymorphisms in patients with pemphigus. *Arch Dermatol Res*. 2005;296:309–13.
121. Ellebrecht CT, Maseda D, Payne AS. Pemphigus and pemphigoid: from disease mechanisms to druggable pathways. *J Invest Dermatol*. 2022;142:907–14.
122. Cao P, Xu W, Zhang L. Rituximab, omalizumab, and dupilumab treatment outcomes in bullous pemphigoid: a systematic review. *Front Immunol*. 2022;13:928621.
123. Saleh M, Reedy M, Torok H, Weaver J. Successful treatment of bullous pemphigoid with dupilumab: a case and brief review of the literature. *Dermatol Online J*. 2021;27, 13030/qt0dv3f9h6.
124. Kremer N, Snast I, Cohen ES, Hodak E, Mimouni D, Lapidot H, et al. Rituximab and omalizumab for the treatment of bullous

- pemphigoid: a systematic review of the literature. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:209–16.
125. Kridin K, Mruwat N, Ludwig RJ. Association of rituximab with risk of long-term cardiovascular and metabolic outcomes in patients with pemphigus. *JAMA Dermatol*. 2023;159:56–61.
 126. Sachdeva M, Maliyar K, Ponzo MG. A systematic review of efficacy and safety of monotherapy and combination therapy with biologic for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Cutan Med Surg*. 2021;25:598–615.
 127. Wang CW, Yang LY, Chen CB, Ho HC, Hung SI, Yang CH, et al. Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest*. 2018;128:985–96.
 128. Paquet P, Jennes S, Rousseau AF, Libon F, Delvenne P, Piérard GE. Effect of N-acetylcysteine combined with infliximab on toxic epidermal necrolysis. A proof-of-concept study. *Burns*. 2014;40:1707–12.
 129. Jacobsen A, Olabi B, Langley A, Beecker J, Mutter E, Shelley A, et al. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3:CD013130.
 130. Woolridge KF, Boler PL, Lee BD. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Cutis*. 2018;101:E15–21.
 131. Zhang J, Lei Z, Xu C, Zhao J, Kang X. Current perspectives on severe drug eruption. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61:282–98.
 132. Damsky WE, Vesely MD, Lee AI, Choi J, Meyer AC, Chen M, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome with myocardial involvement treated with tofacitinib. *JAAD Case Rep*. 2019;5:1018–26.
 133. Ange N, Alley S, Fernando SL, Coyle L, Yun J. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome successfully treated with mepolizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1059–60.
 134. Husein-ElAhmed H, Gieler U, Steinhoff M. Lichen planus: a comprehensive evidence-based analysis of medical treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2019;33:1847–62.
 135. Brumfiel CM, Patel MH, Severson KJ, Zhang N, Li X, Quillen JK, et al. Ruxolitinib cream in the treatment of cutaneous lichen planus: a prospective, open-label study. *J Invest Dermatol*. 2022;142:2109–16.e4.
 136. Seiringer P, Lauffer F, Pilz AC, Boehmer D, Biedermann T, Eyריך K. Tofacitinib in hypertrophic lichen planus. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:adv00220.
 137. Abdulmula A, Bagit A, Mufti A, Yeung KCY, Yeung J. The use of janus kinase inhibitors for lichen planus: an evidence-based review. *J Cutan Med Surg*. 2023;27:271–6.
 138. Boch K, Langan EA, Kridin K, Zillikens D, Ludwig RJ, Bieber K. Lichen planus. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:737813.
 139. Sprow G, Dan J, Merola JF, Werth VP. Emerging therapies in cutaneous lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:968323.
 140. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382:211–21.
 141. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1833–8.
 142. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, Grimes P, Harris JE, Desai SR, et al. Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo. *N Engl J Med*. 2022;387:1445–55.
 143. McKesey J, Pandya AG. A pilot study of 2% tofacitinib cream with narrowband ultraviolet B for the treatment of facial vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:646–8.
 144. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, King BA. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:675–82.e1.
 145. Dai C, Shih S, Ansari A, Kwak Y, Sami N. Biologic therapy in the treatment of cutaneous sarcoidosis: a literature review. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:409–22.
 146. Chen A, Truong AK, Worswick S. The role of biologics in the treatment of chronic granuloma annulare. *Int J Dermatol*. 2019;58:622–6.
 147. Damsky W, Thakral D, McGeary MK, Leventhal J, Galan A, King B. Janus kinase inhibition induces disease remission in cutaneous sarcoidosis and granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:612–21.
 148. King B, Lee AI, Choi J. Treatment of Hypereosinophilic Syndrome with Cutaneous Involvement with the JAK Inhibitors Tofacitinib and Ruxolitinib. *J Invest Dermatol*. 2017;137:951–4.
 149. Kim SR, Charos A, Damsky W, Heald P, Girardi M, King BA. Treatment of generalized deep morphea and eosinophilic fasciitis with the Janus kinase inhibitor tofacitinib. *JAAD Case Rep*. 2018;4:443–5.
 150. George R, George A, Kumar TS. Update on management of morphea (localized scleroderma) in children. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11:135–45.
 151. Zhang A, Nocton J, Chiu Y. A case of pansclerotic morphea treated with tocilizumab. *JAMA Dermatol*. 2019;155:388–9.
 152. Yan D, Fan H, Chen M, Xia L, Wang S, Dong W, et al. The efficacy and safety of JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Front Pharmacol*. 2022;13:950450.
 153. Scala E, Cacciapuoti S, Garzorz-Stark N, Megna M, Marasca C, Seiringer P, et al. Hidradenitis suppurativa: where we are and where we are going. *Cells*. 2021;10:2094.
 154. Lima XT, Seidler EM, Lima HC, Kimball AB. Long-term safety of biologics in dermatology. *Dermatol Ther*. 2009;22:2–21.
 155. Hamilton MP, Ntais D, Griffiths CEM, Davies LM, Identification, Management of Psoriasis-Associated Comorbidity (IMPACT) Team. Psoriasis treatment and management – a systematic review of full economic evaluations. *Br J Dermatol*. 2015;172:574–83.
 156. Bravo FG. Assessing the use of biologic therapy for psoriasis in Latin America. *Br J Dermatol*. 2023;188:454.
 157. De la Cruz C. Psoriasis treatment in Latin America: The Access Issue. 24th World Congress of Dermatology; 2019; Milan, Italy.
 158. Haw WY, Al-Janabi A, Arents BWM, Asfour L, Exton LS, Grindlay D, et al. Global Guidelines in Dermatology Mapping Project (GUIDEMAP): a scoping review of dermatology clinical practice guidelines. *Br J Dermatol*. 2021;185:736–44.