

Anna Carolina Miola: Obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Thania Rios Rossi Lima: Obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Juliano Vilaverde Schmitt: Concepção e planejamento do estudo; revisão crítica da literaturar; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Luciana Patricia Fernandes Abbade: Concepção e planejamento do estudo; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Hélio Amante Miot: Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; análise estatística; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Miot HA, Penna GO, Ramos AMC, Penna MLF, Schmidt SM, Luz FB, et al. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018). *An Bras Dermatol.* 2018;93:916–28.
- Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019;94:637–57.
- Torezan LA, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2013;88:775–86.
- Segatto MM, Dornelles SI, Silveira VB, Frantz GO. Comparative study of actinic keratosis treatment with 3% diclofenac sodium and 5% 5-fluorouracil. *An Bras Dermatol.* 2013;88:732–8.
- Chen AC, Martin AJ, Choy B, Fernandez-Penas P, Dalziel RA, McKenzie CA, et al. A phase 3 randomized trial of nicotinic acid for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med.* 2015;373:1618–26.

- Guimarães CO, Bagatin E, Guadanhim LR, Sternberg F, Picosse FR, Nunes G, et al. Development and validation of a clinical scale for the evaluation of forearm skin photoaging. *J Cutan Med Surg.* 2015;19:380–7.
- Weinstock MA, Thwin SS, Siegel JA, Marcolivio K, Means AD, Leader NF, et al. Veterans Affairs Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention Trial (VAKCC) Group Chemoprevention of Basal and Squamous Cell Carcinoma With a Single Course of Fluorouracil, 5% Cream: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2018;154:167–74.
- Jury CS, Ramraka-Jones VS, Gudy V, Herd RM. A randomized trial of topical 5% 5-fluorouracil (Efurix cream) in the treatment of actinic keratoses comparing daily with weekly treatment. *Br J Dermatol.* 2005;153:808–10.
- Khallaf HHA, HE M, Wittenauer A, Woolley EE, Cunto M, Perwaiz MA. An incidental case of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: One case, multiple challenges. *Indian J Hum Genet.* 2013;19:483–6.
- Marinescu A, Stepan AE, Mărgăritescu C, Marinescu AM, Zăvoi RE, Simionescu CE, et al. P53, p16 and Ki67 immunopositivity in cutaneous squamous cell carcinoma and its precursor lesions. *Rom J Morphol Embryol.* 2016;57:691–6.

Eliane Roio Ferreira , Anna Carolina Miola *, Thania Rios Rossi Lima , Juliano Vilaverde Schmitt , Luciana Patricia Fernandes Abbade  e Hélio Amante Miot 

Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, São Paulo, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: anna.c.miola@unesp.br (A.C. Miola).

Recebido em 16 de junho de 2020; aceito em 14 de setembro de 2020

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2021.09.012>

2666-2752/ © 2021 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open

Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Segurança e eficácia de 104 semanas de dupilumabe no tratamento de dermatite atópica grave. A experiência de cinco unidades dermatológicas de referência na Espanha

Prezado Editor,

A dermatite atópica (DA) é uma doença multifatorial resultante da interação de predisposição genética, gati-

lhos ambientais, perda da função de barreira da pele e desregulação imunológica do tipo 2. O manejo das formas leves de DA inclui o uso de emolientes, corticosteroides tópicos ou inibidores da calcineurina e fototerapia, enquanto os agentes imunossupressores sistêmicos, como corticosteroides orais e ciclosporina A (CsA), são indicados para casos refratários graves.¹ Entretanto, os casos graves geralmente não são controlados de maneira adequada com nenhuma dessas terapias, exigindo uma etapa adicional para atingir o controle clínico.² Recentemente, a FDA e a EMA autorizaram o uso de dupilumabe, um tratamento direcionado às citocinas Th2 IL-4 e IL-13 que se mostrou eficaz no controle dos sinais e sintomas de DA. A experiência clínica com o dupilumabe mostra uma eficácia semelhante em comparação com os ensaios clínicos randomizados, mas ainda não se sabe como esse medicamento se comportará em longo prazo na prática médica de rotina.³⁻⁵

Realizou-se uma revisão retrospectiva de prontuários de 30 pacientes de cinco unidades de dermatologia de referência da Andaluzia (Hospital Virgen del Rocío-Sevilla;

* Como citar este artigo: Pereyra-Rodríguez JJ, Dominguez-Cruz J, Armario-Hita JC, Villaverde RR. 104-week safety and effectiveness of dupilumab in the treatment of severe atopic dermatitis. The experience of 5 reference dermatology units in Spain. *An Bras Dermatol.* 2021;96:787–90.

** Trabalho realizado no Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Espanha.

Tabela 1 Características basais dos pacientes

Característica	Média
Idade, anos (variação)	40,4 (19–56)
Sexo (masculino, %)	70% (21/30)
Anos de evolução de DA, anos (variação)	28,5 (10–44)
Comorbidades (%)	
Pólipos nasais	16,6%
Conjuntivite	36,8%
Asma extrínseca	22,2%
Rinite alérgica	50%
Alergias alimentares	22,2%
Tratamento anterior	
Corticosteroides sistêmicos orais	100% (duração média: 23,7 meses)
Ciclosporina oral	94,4% (duração média: 19,8 meses)
Fototerapia (NB-UVB)	33,3%
SCORAD basal	59,4%
EVA de prurido basal	8,3%
DLQI basal	19

Hospital Juan Ramon Jimenez-Huelva; Hospital Universitario de Puerto Real-Cádiz; Hospital Reina Sofia-Córdoba e Hospital Universitario San Cecilio-Granada) incluídos no uso compassivo na Espanha de dupilumabe para pacientes adultos com DA moderada a grave, de novembro de 2017 a fevereiro de 2020. De acordo com as recomendações do programa de uso compassivo para prescrição de dupilumabe, os critérios de inclusão foram idade ≥ 18 anos, doença grave definida por Índice de Área e Gravidade de Eczema (EASI, *Eczema Area and Severity Index*) basal ≥ 16 e resposta inadequada/intolerância a CsA ou desaconselhamento médico para o tratamento com CsA. Pacientes com qualquer comorbidade psiquiátrica documentada foram excluídos do estudo.

Todos os pacientes foram tratados com dupilumabe subcutâneo 300 mg a cada duas semanas após uma dose de ataque de 600 mg. Tratamentos concomitantes com cor-

ticosteroides tópicos ou inibidores da calcineurina foram permitidos. Todos os pacientes concordaram com o regime de tratamento e assinaram um termo de consentimento por escrito para autorizar a extração de dados relevantes de seus prontuários. Os dados coletados incluíram idade, tempo de evolução da doença, história pessoal (incluindo comorbidades) e tratamentos sistêmicos/ biológicos anteriores. A gravidade da doença foi medida pela ferramenta Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) e Escala Visual Analógica (EVA) de prurido na consulta inicial e nas semanas de acompanhamento 4, 12, 24, 52, 76 e 104. A qualidade de vida foi avaliada pelo *Dermatology Life Quality Index* (DLQI).

As características basais são apresentadas na [tabela 1](#). A população estudada apresentou uma carga de doença substancial, com uma média de 25,7 anos de evolução de DA. As comorbidades mais comuns foram rinite alérgica (55,5%), asma (37%) e conjuntivite (33,4%). Essas comorbidades foram mais comuns em pacientes com tratamento mais prolongado com imunossupressores. Todos os pacientes tinham recebido tratamento anterior com corticosteroides orais e 96,3% tinham sido tratados com ciclosporina.³ A efetividade do tratamento com dupilumabe foi avaliada nas semanas 4, 12, 24, 52 e 104. A porcentagem média de mudança na SCORAD é mostrada na [figura 1](#), enquanto a evolução do DLQI é mostrada na [figura 2](#).

Na linha de base, o escore na SCORAD era de 59,4, enquanto a EVA de prurido era de 8,3. Na consulta de seguimento da semana 104, o SCORAD diminuiu para 10,7 (–82%) e a EVA de prurido reduziu para 2,9 (–65%). Em relação à QV, o valor basal do DLQI foi 19, chegando a 4,3 (–77,4%) no mesmo ponto de corte. O perfil de segurança foi favorável, com relato de três casos de conjuntivite leve, tratada positivamente sem suspensão de Dupilumabe. Um exemplo da evolução após 16 semanas de tratamento é mostrado na linha basal ([fig. 3](#)) e após 16 semanas ([fig. 4](#)).

Este estudo multicêntrico retrospectivo em uma coorte de 30 pacientes com DA grave implica no seguimento mais longo publicado até o momento da experiência clínica com dupilumabe e confirma a eficácia desse agente para casos refratários. Uma redução estatisticamente significativa no SCORAD foi alcançada na semana 4 e mantida até a semana 104. A melhora clínica foi acompanhada por uma melhora

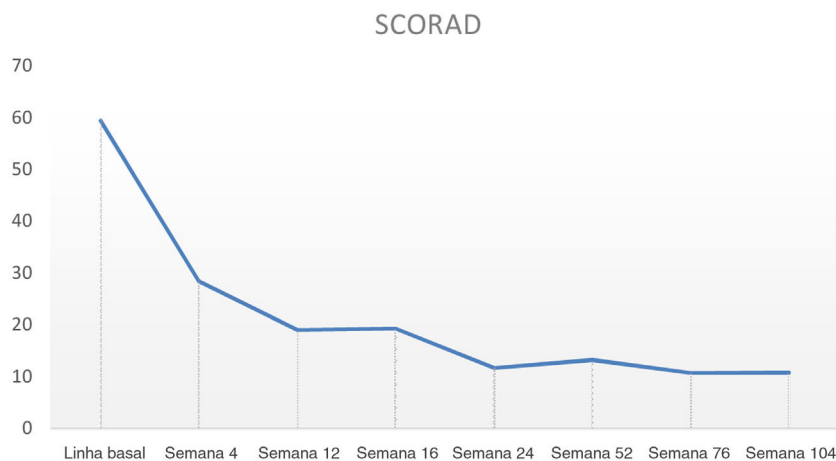


Figura 1 Alteração percentual média no escore de dermatite atópica (SCORAD, *Scoring Atopic Dermatitis*) desde a linha de base até a semana 104 em pacientes tratados com dupilumabe.

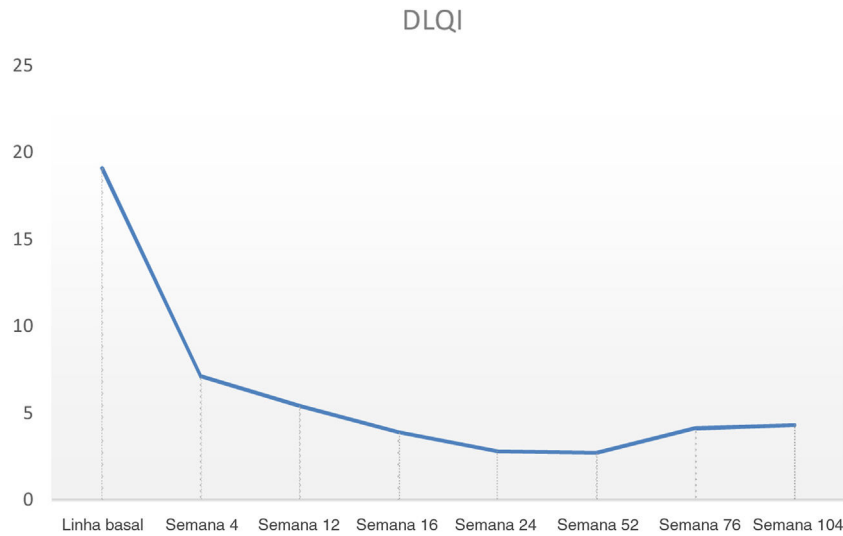


Figura 2 Evolução do DLQI da linha de base até a semana 104. DLQI, *Dermatology Life Quality Index*.

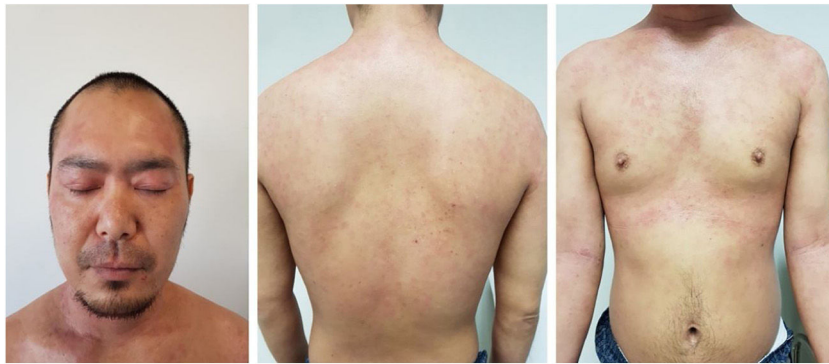


Figura 3 Estado basal em um paciente da presente série (SCORAD 64).



Figura 4 Dezesesseis semanas após tratamento com Dupilumab (SCORAD 16).

considerável da qualidade de vida, medida pelo DLQI, e o sintoma mais incômodo, prurido, foi avaliado por meio da EVA de prurido. O dupilumabe foi bem tolerado na maioria dos indivíduos; apenas 10% dos pacientes apresentaram conjuntivite. Esses resultados estão de acordo com o que foi registrado em ensaios clínicos, mas contrastam com outros estudos clínicos, que relataram sintomas oculares em até 62% dos casos.⁵ De acordo com nossa experiência, o uso de colírios de emulsão lipídica combinado a colírios com ácido hialurônico como medida profilática

pode ter um efeito protetor contra olhos secos e prurido ocular, que podem ter um papel fundamental no desenvolvimento de conjuntivite. Reações no local da injeção não foram relatadas pelos pacientes. As limitações do estudo incluem sua natureza retrospectiva e o pequeno tamanho da amostra.

Este estudo clínico confirmou que o dupilumabe é um tratamento eficaz em pacientes com DA grave e fornece o seguimento mais longo publicado até o momento.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Jose Juan Pereyra-Rodriguez: Obtenção de dados; edição; concepção e desenho do estudo; redação; revisão crítica.

Javier Dominguez-Cruz: Obtenção de dados; edição; projeto; revisão crítica.

Jose Carlos Armario-Hita: Obtenção de dados; edição; projeto; revisão crítica.





Ricardo Ruiz Villaverde: Obtenção de dados; edição; concepção e desenho do estudo; redação; revisão crítica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic dermatitis in adults: a diagnostic challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27:78–88.
2. Serra-Baldrich E, de Frutos JO, Jáuregui I, Armario-Hita JC, Silvestre JF, Herraes L, et al. Changing perspectives in atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol.* 2018;46:397–412.
3. Ruiz-Villaverde R, Dominguez-Cruz J, Armario-Hita JC, Martinez-Pilar L, Alcantara-Luna S, Pereyra-Rodriguez JJ. Dupilumab: short-term effectiveness and security in real clinical practice – A retrospective multicentric study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:e21–2.
4. Armario-Hita JC, Pereyra-Rodriguez J, Silvestre JF, Ruiz-Villaverde R, Valero A, Izu-Belloso R, et al. Treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab in real clinical practice: a multicentre, retrospective case series. *Br J Dermatol.* 2019;181:1072–4.
5. Ferrucci S, Casazza G, Angileri L, Tavecchio S, Germinasi F, Berti E, et al. Clinical Response and Quality of Life in Patients with Severe Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: A Single-Center Real-Life Experience. *J Clin Med.* 2020;9:791.

Jose Juan Pereyra-Rodriguez  ^a,
 Javier Dominguez-Cruz  ^a, Jose Carlos Armario-Hita  ^b
 e Ricardo Ruiz-Villaverde  ^{c,*}

^a *Unidade de Dermatologia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Espanha*

^b *Unidade de Dermatologia, Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz, Espanha*

^c *Unidade de Dermatologia, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Espanha*

* Autor para correspondência.

E-mail: ricardo.ruiz.villaverde.sspa@juntadeandalucia.es (R. Ruiz-Villaverde).

Recebido em 20 de abril de 2020; aceito em 24 de agosto de 2020

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2020.08.020>

2666-2752/ © 2021 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

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