v7.n8.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

INIBIDORES DE JAK E TERAPIAS BIOLÓGICAS NA DERMATITE ATÓPICA GRAVE

JAK INHIBITORS AND BIOLOGICAL THERAPIES IN SEVERE ATOPIC DERMATITIS

INHIBIDORES DE JAK Y TERAPIAS BIOLÓGICAS EN LA DERMATITIS ATÓPICA GRAVE

Fernando Malachias de Andrade Bergamo[1], Isis Souza Rabelo [2], Matheus Alonso Shimizu João[3], Isadora Sabino[4], Bruna Dalcanale[4], Maria Tavares da Rosa[5], Fabiana da Silva Mendes[6], Chrystianne Ferreira da Silva Braz Cunha[7], Pedro Felipe de Oliveira Pedralli[8], Marcelo dos Santos Cales[9]

e788707
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i8.8707

PUBLICADO: 08/2026

RESUMO

A dermatite atópica (DA) grave envolve disfunção da barreira cutânea e desregulação imune mediada pela via JAK-STAT. Terapias biológicas e inibidores da Janus Kinase (JAKi) surgem como alternativas essenciais para casos refratários. Objetivo: Comparar a eficácia, segurança e impacto na qualidade de vida dos JAKi frente aos imunobiológicos na DA grave. Metodologia: Revisão integrativa com busca nas bases PubMed e LILACS via BVS (2021-2026), utilizando o acrônimo PICO. Selecionaram-se 9 estudos, cuja qualidade metodológica foi avaliada pelo *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP). Resultados: Sínteses de evidências e metanálises em rede, na ausência de amplas confrontações diretas, indicam que JAKi orais como upadacitinibe e abrocitinibe apresentam maior velocidade de ação e taxas superiores de clareamento cutâneo inicial comparados ao dupilumabe. Observou-se heterogeneidade nas respostas entre populações adultas e pediátricas, com variações na seletividade sintomática. O controle do prurido refletiu-se em melhoras clinicamente importantes na qualidade de vida. O perfil de segurança exige monitoramento constante por conta dos possíveis efeitos adversos e alterações laboratoriais. Conclusão: Ambas as classes são complementares; a individualização do tratamento e o acompanhamento multidisciplinar rigoroso são premissas para o manejo seguro e sustentável da DA grave.

PALAVRAS-CHAVE: Dermatite Atópica. Inibidores de Janus Quinases. Produtos Biológicos. Eficácia. Segurança.

ABSTRACT

Severe atopic dermatitis (AD) involves skin barrier dysfunction and immune dysregulation mediated by the JAK-STAT pathway. Biological therapies and Janus Kinase inhibitors (JAKi) emerge as essential alternatives for refractory cases. Objective: To compare the efficacy, safety, and impact on quality of life of JAKi versus immunobiologicals in severe AD. Methodology: An integrative review was conducted with searches in PubMed and LILACS databases via BVS (2021-2026), using the PICO acronym. Nine studies were selected, and their methodological quality was evaluated using the Critical Appraisal Skills Programme (CASP).

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Pinhais.
[2] Graduada em Medicina pela Universidade de Vassouras.
[3] Graduado em Medicina pela Universidade Cidade de São Paulo.
[4] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Pinhais.
[5] Graduanda em Medicina na Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
[6] Graduada em Enfermagem pela Universidade do Estado do Pará.
[7] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Alfredo Nasser.
[8] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA).
[9] Graduado em Medicina pelo Centro Universitário São Lucas Porto Velho.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Results: Evidence syntheses and network meta-analyses, in the absence of broad head-to-head comparisons, indicate that oral JAKi, such as upadacitinib and abrocitinib, present greater speed of action and higher rates of initial skin clearance compared to dupilumab. Heterogeneity in responses between adult and pediatric populations was observed, with variations in symptomatic selectivity. Pruritus control was reflected in clinically important improvements in quality of life. The safety profile requires constant monitoring due to potential adverse effects and laboratory alterations. Conclusion: Both classes are complementary; treatment individualization and rigorous multidisciplinary follow-up are premises for the safe and sustainable management of severe AD.

KEYWORDS: *Atopic Dermatitis. Janus Kinase Inhibitors. Biological Products. Efficacy. Safety.*

RESUMEN
La dermatitis atópica grave se caracteriza por la disfunción de la barrera cutánea y desregulación inmunológica mediada por la vía de señalización JAK-STAT. Los inmunobiológicos e inhibidores de la Janus Kinase (JAKi) alteraron las perspectivas de pacientes refractarios a terapias convencionales. Objetivo: Comparar la eficacia clínica, seguridad e impacto en la calidad de vida de los JAKi frente a los inmunobiológicos en la DA grave. Metodología: Revisión integradora de la literatura en las bases PubMed y LILACS. Se adoptó el acrónimo PICO y se seleccionaron 9 artículos originales y revisiones sistemáticas de los últimos cinco años. Resultados: Los JAKi orales selectivos, como upadacitinib y abrocitinib, presentan mayor velocidad de acción y tasas superiores de aclaramiento cutáneo inicial en comparación con el dupilumab. Los JAKi tópicos demostraron eficacia local favorable. El perfil de seguridad de los JAKi sistémicos requiere monitoreo debido al riesgo de acné inflamatorio, infecciones herpéticas y alteraciones de laboratorio. La transición a JAKi y la desescalada posológica resultaron viables en escenarios de difícil control clínico. Consideraciones finales: Ambas clases terapéuticas presentan perfiles clínicos distintos y complementarios. La individualización del tratamiento, basada en el cribado de factores de riesgo y el seguimiento riguroso, es una premisa esencial para la seguridad y sostenibilidad del manejo de la dermatitis atópica grave.

PALABRAS CLAVE*: Dermatitis Atópica. Inhibidores de Janus Quinasas. Productos Biológicos. Eficacia. Seguridad.*

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica é uma doença inflamatória cutânea crônica e recidivante de caráter multifatorial, cuja prevalência global estimada varia entre 2,7% e 20,1% na população pediátrica, afetando significativamente também a faixa etária adulta. Clinicamente, caracteriza-se por lesões eczematosas pruriginosas, xerose cutânea acentuada e um curso clínico marcado por períodos de exacerbação. Nas suas formas graves, a condição clínica impõe uma elevada sobrecarga psicossocial, associando-se a distúrbios do sono, sintomas depressivos e ansiosos, além de prejuízos diretos na qualidade de vida relacionada à saúde e na produtividade dos indivíduos afetados.

A complexidade fisiopatológica da DA envolve uma intrincada interação entre predisposição genética, disfunção da barreira epidérmica relacionada a defeitos na síntese de filagrina (FLG) e uma resposta imune adaptativa desregulada. Este processo inflamatório crônico, mediado fundamentalmente pela via de sinalização intracelular JAK-STAT, perpetua a

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

lesão cutânea e o ciclo do prurido. Diante desse cenário, a avaliação da gravidade e da resposta sintomática baseia-se em parâmetros validados, incluindo a classificação numérica do prurido (*Numerical Rating Scale* – NRS), o *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM), o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) e a redução do *Eczema Area and Severity Index* (EASI).

Historicamente, o manejo da DA grave limitava-se ao uso de corticosteroides tópicos e sistêmicos de alta potência e imunossupressores clássicos de ação ampla, frequentemente restritos devido ao perfil de toxicidade a longo prazo. O advento das terapias direcionadas a alvos moleculares específicos reconfigurou as abordagens terapêuticas. De um lado, os anticorpos monoclonais injetáveis (imunobiológicos), como o dupilumabe e o tralokinumabe, oferecem um bloqueio extracelular focado e duradouro de citocinas específicas da resposta imune tipo 2. De outro, as pequenas moléculas sintéticas de uso oral ou tópico (JAKi) modulam a sinalização intracelular e bloqueiam simultaneamente múltiplos eixos inflamatórios e neurogênicos.

Diante da recente diversificação do arsenal farmacológico e da necessidade de embasar a tomada de decisão clínica em evidências científicas consolidadas, faz-se necessário realizar uma análise comparativa entre essas classes terapêuticas. Assim, este estudo tem como objetivo analisar a eficácia clínica comparativa, o perfil de segurança a curto e longo prazo e o impacto na qualidade de vida dos inibidores de JAK em relação às terapias imunobiológicas no manejo da dermatite atópica grave, fornecendo subsídios teóricos para otimizar os algoritmos de cuidado clínico assistencial.

2. METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de natureza descritiva e abordagem qualitativa. Este método foi selecionado por permitir a busca, a avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis sobre uma temática delimitada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento clínico e para a incorporação de evidências na prática assistencial. O processo de elaboração desta revisão seguiu etapas estruturadas: formulação da pergunta norteadora; busca e seleção da literatura; categorização dos estudos; avaliação crítica dos incluídos; interpretação dos resultados; e síntese do conhecimento.

A delimitação do escopo do estudo foi realizada por meio do acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho), em que a População (P) foi definida como pacientes acometidos por dermatite atópica grave; a Intervenção (I) consistiu no tratamento com JAKi ou terapias imunobiológicas; a Comparação (C) referiu-se especificamente à comparação com terapias imunobiológicas utilizadas como comparador; o Desfecho (O) compreendeu a redução

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

dos índices de gravidade como EASI e redução do prurido mensurada pela NRS. A partir desse delineamento, estabeleceu-se a seguinte pergunta condutora: "Qual a eficácia clínica comparativa, o perfil de segurança a curto e longo prazo e o impacto na qualidade de vida dos inibidores de JAK em relação às terapias imunobiológicas no manejo da dermatite atópica grave?"

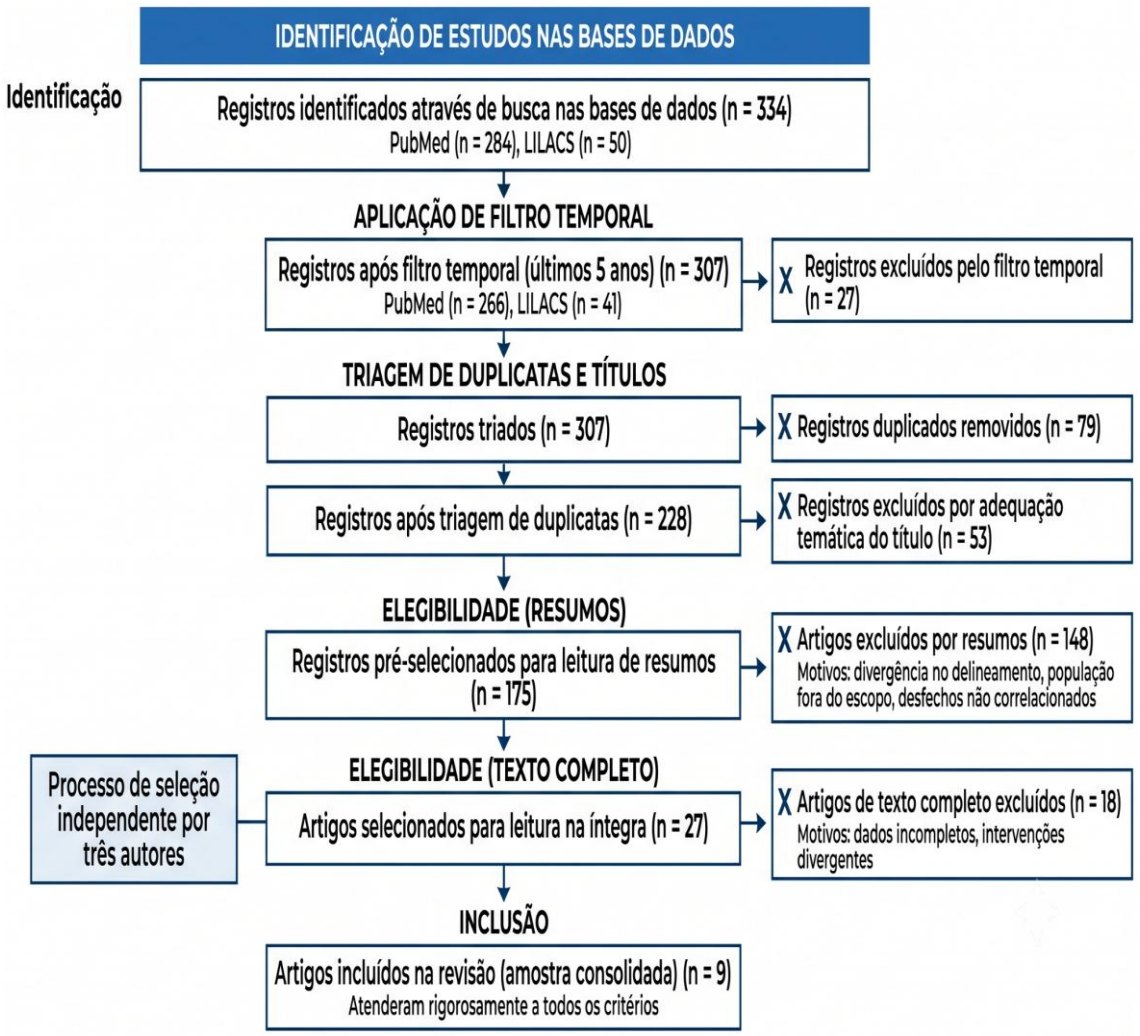
Para a seleção dos estudos, realizou-se uma busca bibliográfica sistemática em maio de 2026 nas bases de dados eletrônicas National Library of Medicine (PubMed/MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados descritores controlados extraídos do *Medical Subject Headings* (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), operacionalizados pelos operadores booleanos AND e OR na seguinte estratégia de busca combinada: *(Dermatitis, Atopic OR Dermatite Atópica) AND (Janus Kinase Inhibitors OR Inibidores de Janus Quinases OR Upadacitinib OR Abrocitinib OR Baricitinib) AND (Biological Products OR Imunobiológicos OR Dupilumab OR Tralokinumab) AND (Severe OR Grave).*

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos originais (ensaios clínicos controlados e aleatorizados, estudos de coorte de vida real e artigos de revisão), publicados no recorte temporal de 2021 a 2026, disponíveis nos idiomas inglês, português ou espanhol, que respondessem diretamente à pergunta norteadora. Foram excluídos relatos de caso, séries de casos, editoriais, cartas ao editor, resumos de congressos, estudos em modelos animais e investigações que não estratificassem especificamente os dados para a gravidade severa da doença.

Após a busca inicial nas bases de dados, foram identificados 334 artigos (284 no PubMed e 50 na LILACS). A aplicação do filtro temporal para os últimos 5 anos reduziu o total para 307 publicações (266 no PubMed e 41 na LILACS). A etapa subsequente de triagem consistiu na remoção de **79** duplicatas, restando 228 artigos. Após a leitura de títulos, foram excluídos 53 trabalhos por inadequação temática. Dessa forma, 175 artigos foram pré-selecionados. Na leitura dos resumos, 148 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade (como divergência no delineamento do estudo, população fora do escopo ou desfechos não correlacionados), restando 27 artigos para leitura na íntegra. Após a avaliação do texto completo, 18 estudos foram excluídos por apresentarem dados incompletos e intervenções divergentes. A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por três autores, atingindo um grau de concordância na seleção dos trabalhos. Ao final, 9 artigos atenderam rigorosamente a todos os critérios e consolidaram a amostra desta revisão. O Fluxograma 1 explica o processo de seleção.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Fluxograma 1. Processo de seleção dos estudos incluídos na revisão



Fonte: Bergamo *et al.*, 2026.

É fundamental esclarecer que estes 9 estudos constituem a amostra para a análise de eficácia e segurança, enquanto as demais referências citadas ao longo do texto foram utilizadas como literatura complementar para fundamentação teórica e apoio fisiopatológico, sendo retiradas dos 9 artigos selecionados. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados foi conduzida utilizando o *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP), visando assegurar a validade interna e a confiabilidade das evidências sintetizadas. A Tabela 1 apresenta os principais dados dos estudos escolhidos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão

Autores, ano e título completo	**Metodologia**	**Principais resultados**	**Limitações**
Schlösser, A. R. *et al.* (2025). Successful Dose Reduction of Janus-kinase Inhibitors in Well-controlled Atopic Dermatitis: A Prospective, Multicentre, Real-world Study.	Estudo prospectivo.	Investigou a redução da dose de inibidores da JAK1 em 60 adultos com dermatite atópica controlada. A redução da dose do inibidor de JAK1 foi viável em 80% dos pacientes sem aumento clinicamente significativo na atividade da doença.	Ausência de um delineamento randomizado e controlado, além do pequeno tamanho da amostra.
Molla, A. *et al.* (2025). The efficacy and safety of upadacitinib in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis.	Revisão sistemática.	Demonstrou a superioridade do upadacitinibe em comparação ao placebo ou ao dupilumabe, com respostas clínicas superiores nos índices EASI-75 e EASI-90.	Heterogeneidade dos estudos e duração limitada do acompanhamento.
Kim, Y. *et al.* (2025). Real-World Effectiveness and Safety of JAK Inhibitors in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Revisão sistemática.	Indicou que os JAKi apresentam eficácia e segurança aceitável no tratamento da DA, sendo os eventos adversos majoritariamente manejáveis.	Variedade estatística entre os estudos, escassez de dados de acompanhamento a longo prazo e predomínio de coortes de braço único sem grupos de comparação direta.
Liao, Q. *et al.* (2025). Comparative efficacy and safety of dupilumab versus newly approved biologics and JAKi in pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis.	Revisão sistemática.	Evidenciou que o upadacitinibe apresenta eficácia no clareamento de lesões cutâneas na DA pediátrica, enquanto o tralokinumabe e o nemolizumabe destacam-se no controle do prurido.	Escassez de ensaios diretos, a falta de dados controlados de longo prazo e o número reduzido de investigações para moléculas específicas.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Silverberg, J. I. *et al.* (2024). Early and Sustained Improvements in Symptoms and Quality of Life with Upadacitinib in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: 52-Week Results from Two Phase III Randomized Clinical Trials (Measure Up 1 and Measure Up 2).	ECRs de fase III.	Mostrou que o tratamento com upadacitinibe em adultos e adolescentes com DA moderada a grave promoveu melhoras rápidas e sustentadas até a 52ª semana em múltiplos domínios relatados pelos pacientes.	Exclusão de indivíduos com condições cardiovasculares recentes, hipertensão descontrolada ou histórico de eczema herpético, além de apresentarem dados combinados de adultos e adolescentes em uma análise baseada exclusivamente em casos observados.
Olydam, J. I. *et al.* (2023). Real-world effectiveness of abrocitinib treatment in difficult-to-treat atopic dermatitis patients.	Estudo observacional.	Sugeriu que o tratamento usando o abrocitinibe proporciona melhora clínica, reduzindo a gravidade geral da doença. O medicamento se mostrou eficaz mesmo em pacientes que já haviam apresentado falha terapêutica anterior.	Limitação de dados, estudo realizado em único centro médico e disponibilidade de dados de segurança restritos apenas em curto prazo.
Sadeghi, S.; Mohandesi, N. (2023). Efficacy and safety of topical JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis in pediatric and adult patients: A systematic review.	Revisão sistemática.	Mostra que os JAKi tópicos possuem potencial eficácia na redução de lesões e no alívio rápido do prurido em adultos e crianças com DA, apresentando um perfil de segurança favorável com efeitos adversos predominantemente leves e locais.	Escassez de ensaios comparativos diretos entre as substâncias e a necessidade de dados de longo prazo para consolidar sua segurança e determinar a melhor opção terapêutica.
Huang, I-H. *et al.* (2022). JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review.	Artigo de revisão.	Evidencia que a via de sinalização JAK-STAT desempenha um papel central na imunopatogênese da DA ao mediar eixos imunológicos cruciais, a disfunção da barreira	Ausência de ensaios clínicos randomizados de longo prazo para algumas moléculas específicas e a persistência de alertas de segurança graves.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

		epidérmica e a transdução periférica do prurido e da dor.	
Wan, H. *et al.* (2022). Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis.	Metanálise em rede (NMA).	Demonstrou que os três inibidores orais de JAK são potencialmente mais eficazes que o placebo no tratamento da DA moderada a grave.	Avaliação focada exclusivamente no curto prazo, variação de dosagens entre os ensaios clínicos incluídos e escassez de dados que impediu uma análise detalhada sobre tipos específicos de eventos adversos.

Fonte: Bergamo *et al.*, 2026.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos dados clínicos publicados nos últimos cinco anos indica transformações estruturais no manejo da DA moderada a grave a partir da introdução de terapias direcionadas a alvos moleculares específicos. O mapeamento dos ensaios clínicos e dos estudos observacionais multicêntricos permite traçar um panorama comparativo focado em dois eixos farmacológicos principais: os anticorpos monoclonais injetáveis (imunobiológicos) e as pequenas moléculas sintéticas de uso oral ou tópico (inibidores da Janus quinase ou JAKi). Enquanto os primeiros atuam no bloqueio extracelular de citocinas associadas à resposta imune do tipo 2, as pequenas moléculas modulam as vias de sinalização intracelular, interferindo diretamente na transcrição de genes inflamatórios e na condução do estímulo do prurido pelas fibras nervosas aferentes.

3.1. Imunopatogênese molecular e a cascata de sinalização JAK-STAT na dermatite atópica

A compreensão aprofundada da DA consolidou a patologia como uma condição multifatorial, cuja cronicidade decorre de uma sobreposição entre o colapso estrutural da barreira epidérmica e uma resposta imune desregulada. Conforme documentado na revisão molecular conduzida por Huang *et al.* (2022), a sinalização intracelular mediada pela via JAK-STAT atua como o principal marco biológico na condução desse processo, integrando estímulos de citocinas inflamatórias originadas tanto na derme quanto no epitélio superficial.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Na fase aguda da doença, a ruptura física da barreira cutânea, frequentemente associada a mutações genéticas no gene da FLG, induz os queratinócitos e células estromais a secretarem de forma abrupta a linfopoietina estromal tímica e as interleucinas (IL) 25 e 33 (Huang *et al.*, 2022). Esse microambiente estimula a diferenciação e o recrutamento de células T auxiliares do tipo 2 (Th2), dando início a uma cascata inflamatória bifásica. As citocinas cardinais desse eixo (IL-4 e IL-13) transmitem seus sinais biológicos ligando-se a complexos receptores heterodiméricos específicos na superfície celular. Enquanto a IL-4 interage com o receptor tipo I (composto pelas subunidades IL-4Rα e pela cadeia gama comum), ambas as citocinas partilham o receptor tipo II (IL-4Rα acoplado à subunidade IL-13Rα1) (Huang *et al.*, 2022).

O acoplamento desses ligantes desencadeia a transfosforilação e a ativação cinética de JAK1, JAK3 e TYK2, promovendo o recrutamento, dimerização e translocação nuclear do fator STAT6 (Huang *et al.*, 2022). Uma vez no núcleo celular, o homodímero de STAT6 atua diretamente na repressão transcricional de proteínas da barreira cutânea, como a própria FLG e a loricrina, retroalimentando positivamente a vulnerabilidade tecidual frente a alérgenos e patógenos como o *Staphylococcus aureus* (Furue, 2020). Adicionalmente, vias paralelas atuam na modulação do ciclo celular epidérmico, promovendo distúrbios na apoptose e na regeneração dos queratinócitos atópicos (Huang *et al.*, 2022).

À medida que a doença evolui para a cronicidade, observa-se uma transição imunológica na qual o eixo Th1 assume o controle lesional, coadjuvado pelas respostas Th17 e Th22. A secreção de IL-12 pelas células dendríticas mieloides polariza o perfil linfocitário Th1, ativando a sinalização mediada pelo heterodímero IL-12Rβ1/β2 acoplado a JAK2 e TYK2, culminando na fosforilação de STAT4. O IFN-γ derivado desse subgrupo celular recruta JAK1 e JAK2 para induzir a fosforilação de STAT1, alterando diretamente a síntese de ceramidas e ácidos graxos de cadeia longa na epiderme (Huang *et al.*, 2022).

Embora a via JAK-STAT não atue como a cascata primária de sinalização da IL-17 derivada de células Th17, o transdutor STAT3 desempenha um papel indispensável a montante desse processo (Huang *et al.*, 2022). É por meio da sinalização de STAT3 que citocinas indutoras como promovem a diferenciação e a sobrevivência a longo prazo de linfócitos Th17 (Huang *et al.*, 2022; Tripathi *et al.*, 2017). Paralelamente, o eixo Th22 induz a hiperplasia epidérmica marcante das lesões liquenificadas por meio da secreção de IL-22, cujo sinal biológico trafega obrigatoriamente através da fosforilação de JAK1 e TYK2, ativando o fator STAT3 (Furue, 2020).

Para além da inflamação tecidual, a hiperativação crônica de JAK1 correlaciona-se intimamente com os sintomas incapacitantes de prurido e dor neuropática periférica. A sensação de coceira é deflagrada pela ação direta de pruritogênicos nas fibras aferentes cutâneas não

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

mielinizadas do tipo C que emergem do gânglio da raiz dorsal (Huang *et al.*, 2022). A IL-31, citocina Th2 diretamente implicada na gênese do prurido refratário, liga-se a um complexo para ativar constitutivamente JAK1 e JAK2, desencadeando a fosforilação de STAT3. Esse processo estimula o alongamento e o brotamento de nervos sensoriais periféricos. Na medula espinhal, a ativação persistente de STAT3 atua como um amplificador central do estímulo pruriginoso ao mediar a astrogliose reativa no corno dorsal, intensificando a liberação de lipocalina-2 e perpetuando o ciclo vicioso "coceira-arranhão" (Huang *et al.*, 2022; Shiratori-Hayashi *et al.*, 2015).

A dor cutânea descrita na DA grave compartilha dessa mesma arquitetura molecular neuroimune; citocinas moduladas pela via JAK-STAT atuam de forma sinérgica para sensibilizar nociceptores locais e induzir quadros de hiperalgesia e alodinia mecânica. Diante desse cenário de ativação multifocal, o desenvolvimento de pequenas moléculas sintéticas direcionadas ao bloqueio intracelular seletivo ou pan-JAK parece surgir como um marco terapêutico capaz de silenciar simultaneamente as múltiplas redes de citocinas e os eixos neuroinflamatórios que sustentam a refratariedade da dermatite atópica grave (Huang *et al.*, 2022).

3.2. Eficácia comparativa e cinética de resposta clínica em ensaios controlados

A interpretação da eficácia clínica dos novos tratamentos para a DA exige um rigor metodológico estrito, fundamentado na utilização de métricas padronizadas para atenuar a heterogeneidade estatística observada entre os estudos. Nesse contexto, a mensuração da depuração das lesões cutâneas centra-se em taxas de redução percentual do eczema, especificamente os limiares EASI-75, EASI-90 e EASI-100, que permitem uma comparação objetiva entre diferentes intervenções farmacológicas.

Os dados derivados de ensaios clínicos de fase III estabelecem distinções fundamentais na cinética de resposta entre as classes terapêuticas disponíveis para a DA. No grupo dos imunobiológicos, medicamentos como o dupilumabe e o tralokinumabe atuam por meio do bloqueio seletivo das IL-4 e IL-13, demonstrando a manutenção sustentada dos índices de melhora cutânea ao longo de períodos extensos de acompanhamento (Eichenfield *et al.*, 2021). Em contrapartida, ensaios de comparação direta apontam que os inibidores seletivos de JAK1, especificamente o upadacitinibe e o abrocitinibe, apresentam maior velocidade no controle inicial do prurido e taxas superiores de redução do EASI nas semanas iniciais (Schmid-Grendelmeier *et al.*, 2024). Esse comportamento cinético é referendado por NMA, nas quais o upadacitinibe (nas doses de 15 mg e 30 mg) e o abrocitinibe (na dose de 200 mg) registraram as maiores

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

probabilidades de alcance dos desfechos EASI-75 e EASI-90 quando comparados aos regimes correspondentes de anticorpos monoclonais (Wan *et al.*, 2022; Silverberg *et al.*, 2022).

A metanálise conduzida por Molla *et al.* (2025) integrou 5 ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRs). O estudo totalizou 2208 participantes, sendo 1153 no braço de intervenção e 1055 no grupo controle. Os dados demonstraram uma superioridade do upadacitinibe no manejo da DA grave. Quanto ao desfecho primário de alcance do EASI-75, o uso do inibidor de JAK1 associou-se a uma Razão de Risco (RR) agrupada de 1,77 em comparação ao placebo ou ao dupilumabe. Esse resultado ocorreu a despeito da heterogeneidade interestudos substancial observada. A superioridade do upadacitinibe foi ainda mais evidente no clareamento cutâneo completo ou quase completo (EASI-90). Nesse cenário, o fármaco demonstrou uma RR de 3,83. Esse dado aponta seu potencial em induzir respostas terapêuticas em um período curto de acompanhamento, entre 12 e 16 semanas.

A análise de subgrupos estratificada por dosagem evidenciou um comportamento farmacodinâmico dose-dependente, com particularidades estatísticas distintas entre os regimes terapêuticos. A análise de subgrupos revelou que tanto a upadacitinibe 15 mg quanto a 30 mg foram superiores ao placebo ou ao dupilumabe. Embora a análise estatística tenha apresentado RRs de subgrupo EASI-75 de 2,64 (15 mg) e 1,95 (30 mg), e RRs EASI-90 de 8,70 (15 mg) e 6,01 (30 mg), estes valores não representam uma inversão da eficácia biológica. Nos ensaios clínicos primários, a dose de 30 mg demonstrou maior eficácia absoluta. A distorção numérica observada nos RRs da metanálise é um artefato estatístico decorrente da heterogeneidade clínica e das variações nos perfis de gravidade basal entre os estudos incluídos em cada braço, e não reflete uma superioridade clínica da dose menor. O teste para diferenças entre subgrupos, contudo, apresentou significância estatística do escalonamento da dose como determinante do desfecho clínico e da taxa de remissão das lesões eczematosas (Molla *et al.*, 2025).

A superioridade demonstrada nos índices EASI-75 e EASI-90 em relação ao placebo e ao dupilumabe pode ser elucidada pelas características biomoleculares intrínsecas a cada classe farmacológica. Enquanto os anticorpos monoclonais injetáveis exercem um bloqueio extracelular focado em citocinas específicas da resposta imune Th2, o upadacitinibe atua de forma intracelular através da inibição seletiva e reversível da JAK1. Ao bloquear o sítio de fosforilação da JAK1, a medicação interrompe simultaneamente a transdução de sinal de uma rede expandida de citocinas inflamatórias e pruritogênicas. Esse bloqueio multifocal e direto explica a marcante velocidade na melhora do prurido, frequentemente registrada a partir do segundo dia de intervenção, conforme sinalizado nos ensaios clínicos primários integrados à metanálise (Silverberg *et al.*, 2024). Clinicamente, o controle do prurido atua na restauração acelerada da

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

integridade epidermal, diminuição do risco de infecções secundárias e melhora imediata nos índices subjetivos de qualidade de vida e arquitetura do sono.

A ausência de ensaios clínicos controlados e randomizados de confrontação direta simultânea avaliando diferentes JAKi demanda a aplicação de modelos matemáticos avançados de NMA. Conforme demonstrado no modelo estatístico estruturado por Wan *et al.* (2022), que envolveu a codificação de 10 ensaios clínicos de fase IIb e III integrando dados de populações adultas e adolescentes com DA moderada a grave, a seletividade molecular por diferentes isoformas das cinases e os regimes de dosagem administrados determinam variações significativas nos desfechos clínicos estruturais e no perfil de tolerabilidade biológica.

No domínio da eficácia voltada ao clareamento macroscópico das lesões cutâneas, mensurada de forma combinada pelas taxas de resposta da Avaliação Global do Investigador (IGA 0/1) e pelos critérios de redução rigorosa do EASI-75, a modelagem via simulação de Monte Carlo por Cadeias de Markov (MCMC) estabeleceu uma clara hierarquia de desempenho clínico entre as pequenas moléculas orais (Wan *et al.*, 2022). O regime de upadacitinibe na dose de 30 mg uma vez ao dia ficou na primeira posição da matriz frequentista, demonstrando superioridade estatística em relação a todos os outros esquemas terapêuticos avaliados na rede de subgrupos (Wan *et al.*, 2022). Os dados basais dessa performance derivam diretamente dos ensaios clínicos replicados de fase III *Measure Up* 1 e *Measure Up* 2, nos quais a inibição potente e reversível com alta seletividade para a subunidade JAK1 otimizou a depuração epidérmica inicial em regimes de indução de curto prazo (Guttman-Yassky *et al.*, 2021).

Na análise posológica interclasse subsequente, o upadacitinibe na dose de 15 mg uma vez ao dia também revelou superioridade significativa sobre o baricitinibe em todas as suas faixas de dosagem comercializadas (1 mg, 2 mg e 4 mg) e frente ao abrocitinibe na concentração de 100 mg (Wan *et al.*, 2022). A única exceção de equivalência estatística dentro desse nó da rede ocorreu quando o upadacitinibe de 15 mg foi confrontado com o abrocitinibe na dose de 200 mg uma vez ao dia, cenário em que ambas as intervenções compartilharam magnitudes de efeito clínico sobrepostas sobre os queratinócitos e linfócitos periféricos. No âmbito da monoterapia com abrocitinibe, o modelo de Wan *et al.* (2022) refinou os achados de revisões sistemáticas anteriores ao documentar que o regime de 200 mg é significativamente superior ao de 100 mg na indução de resposta cutânea estrita, confirmando o comportamento farmacodinâmico dose-dependente verificado nos ensaios do programa *JADE MONO-1* e *JADE MONO-2* (Simpson *et al.*, 2020; Reich *et al.*, 2023).

Em contrapartida, o perfil de eficácia do baricitinibe, um inibidor reversível com afinidade dual pelas isoformas JAK1 e JAK2, posicionou-se nos estratos inferiores de probabilidade

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

cumulativa na metanálise em rede, embora tenha mantido taxas de resposta consistentemente superiores às do placebo (Wan *et al.*, 2022). Nos estudos longitudinais de monoterapia como o *BREEZE-AD5*, o incremento vacilante nos índices IGA e EASI sob as doses de 2 mg e 4 mg de baricitinibe sinalizou que o bloqueio concomitante da via JAK2 pode limitar o escalonamento posológico necessário para atingir os mesmos tetos de clareamento lesional observados com os bloqueadores altamente seletivos de JAK1, cuja ação foca primariamente nas citocinas Th2 e Th22 (Simpson *et al.*, 2021; Bieber *et al.*, 2021).

3.3. Abordagem sistêmica e tópica na população pediátrica e adulta

A transposição das terapias direcionadas para a faixa etária pediátrica e adolescente exige a estratificação da eficácia comparativa entre pequenas moléculas e imunobiológicos diante das particularidades do sistema imunológico em desenvolvimento. A avaliação de desfechos nessa população deve incluir ferramentas de qualidade de vida, como o *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), e a escala NRS para prurido, conforme preconizado nos protocolos de parametrização metodológica. Além disso, a incorporação de formulações de uso local expandiu as opções de manejo da DA, oferecendo alternativas eficazes à corticoterapia e aos inibidores tópicos da calcineurina para o controle inflamatório e melhora da qualidade de vida.

Na metanálise em rede de ECRs envolvendo pacientes pediátricos (<18 anos) conduzida por Liao *et al.* (2025), que avaliou 2.352 pacientes, os anticorpos monoclonais direcionados ao bloqueio de interleucinas demonstraram alta seletividade sintomática. O tralokinumabe (antagonista seletivo da IL-13) obteve a primeira posição na classificação frequentista para o desfecho NRS-4 (escore P de 0,8447 para a dose de 150 mg), exibindo equivalência clínica ao dupilumabe (300 mg). De forma semelhante, o nemolizumabe (30 mg), cujo mecanismo de ação baseia-se no bloqueio do receptor da IL-31, associou-se a um escore P de 0,8194 para o controle do prurido (NRS-4). Contudo, o nemolizumabe não demonstrou o mesmo desfecho na redução do clareamento das lesões, associando-se a um menor desempenho em relação ao dupilumabe nos índices EASI-50 e EASI-90, o que reitera o papel isolado da IL-31 na modulação da coceira em detrimento do controle estrutural da barreira cutânea nessa população.

No subgrupo de inibidores orais de JAK, o upadacitinibe na dose de 30 mg apresentou o escore P mais elevado para o desfecho de clareamento lesional completo IGA 0/1 (escore P de 0,9414) e para as taxas de resposta cutânea EASI-75 (escore P de 0,9707) e EASI-90 (escore P de 0,9926). Na comparação direta com o dupilumabe (300 mg), o upadacitinibe (30 mg) associou-se a uma razão de chances (*Odds Ratio* - OR) de 4,42 para IGA 0/1 e de 2,61 para

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

EASI-75, apontando para uma superioridade estatística em relação ao anticorpo anti-IL-4Rα na população menor de 18 anos com base nos dados analisados, ressalvando-se a necessidade de mais estudos comparativos diretos. Por outro lado, o baricitinibe (1 mg, 2 mg e 4 mg) e o abrocitinibe (100 mg e 200 mg) registraram escores P inferiores aos do dupilumabe nos desfechos globais de eficácia pediátrica, embora tenham mantido taxas de resposta superiores às do placebo (Liao *et al.*, 2025).

Além do manejo sistêmico, a abordagem local através de pequenas moléculas tópicas emergiu como uma alternativa promissora para o controle da doença, permitindo uma ação focada com menor absorção sistêmica. No âmbito das pequenas moléculas de uso local, as evidências apontam reduções quantificáveis nos índices de gravidade tanto em pacientes adultos quanto pediátricos. A pomada de delgocitinibe (um inibidor pan-JAK) demonstrou, em pacientes menores de 18 anos, taxas de resposta a curto prazo (4 semanas) equivalentes às do dupilumabe sistêmico para os desfechos IGA 0/1 (escores P de 0,7380 na concentração de 0,25% e 0,8827 na de 0,5%) e EASI-75. Essa equivalência posiciona a terapia tópica JAKi como alternativa viável para o manejo inicial de lesões localizadas, apesar de registrar um desempenho inferior ao do dupilumabe na manutenção do desfecho mínimo de redução do eczema por intenção de tratar (Liao *et al.*, 2025).

Aprofundando os dados sobre o delgocitinibe, a revisão sistemática de Sadeghi e Mohandesi (2023) evidenciou redução estatisticamente significativa no *Eczema Area and Severity Index Parcial* (pEASI) logo após duas semanas de intervenção. Esse padrão manteve-se estável em análises de longo prazo de 28 e 52 semanas, com o alcance dos desfechos EASI-50 e EASI-75. A resposta tecidual apresentou comportamento dose-dependente em adultos, variando de uma melhora de 41,2% no escore EASI sob a concentração de 0,25% até 72,9% quando administrado a 3% duas vezes ao dia. Ensaios clínicos de fase II e III documentaram que as melhoras nos escores EASI e IGA persistiram até a 56ª semana de acompanhamento contínuo em pacientes de 2 a 15 anos (Nakagawa *et al.*, 2019). No cenário específico do eczema crônico das mãos em adultos, a revisão de Worm *et al.* (2022) demonstrou que o creme de delgocitinibe nas doses de 8 e 20 mg/g promoveu melhorias dose-dependentes no índice de gravidade HECSI e reduziu as limitações diárias avaliadas pelo *Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire* (QOLHEQ).

No domínio dos inibidores tópicos seletivos de JAK1 e JAK2, o creme de ruxolitinibe a 1,5% administrado duas vezes ao dia associou-se a uma taxa de redução de 84,9% no escore EASI em adultos, desempenho superior ao regime de aplicação única diária (67%) e ao uso do corticoide triancinolona a 0,1% na 4ª semana de intervenção (Sadeghi; Mohandesi, 2023).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Adicionalmente, as concentrações de 0,75% e 1,5% de ruxolitinibe registraram taxas de resposta IGA 0/1 de até 61,5% no 28º dia, evoluindo para 81,1% no 56º dia em regimes focados em lesões ativas. A diminuição na escala numérica de classificação do prurido manifestou-se dentro de 36 horas após a primeira aplicação do creme a 1,5% duas vezes ao dia, culminando em uma redução média de até 52,2% na pontuação do prurido noturno ao término de 8 semanas. Para o tofacitinibe tópico a 2%, relatos clínicos demonstraram alívio da dor cutânea e da coceira em um intervalo de 48 a 72 horas, evoluindo para a diminuição dos sintomas dermatológicos faciais e palpebrais (Sadeghi; Mohandesi, 2023).

Os reflexos do controle inflamatório local estendem-se à recuperação dos parâmetros de qualidade de vida e produtividade. De acordo com as análises combinadas dos protocolos clínicos para o ruxolitinibe, a aplicação tópica promoveu melhoras progressivas até a 8ª semana nos índices de comprometimento relacionado ao sono (*Sleep Related Impairment* – SRI) e distúrbio do sono (*Sleep Disturbance* – SD). No âmbito da avaliação multidimensional aferida pelo questionário Skindex-16, modificações favoráveis foram registradas logo nas primeiras 36 horas, aproximando-se do patamar de resposta na 4ª semana de monitoramento (Sadeghi; Mohandesi, 2023).

3.4. Desfechos relatados pelo paciente e qualidade de vida

A mensuração dos desfechos relatados pelo paciente (PROs) fornece dados diretos sobre a atenuação da carga sintomática e o impacto na qualidade de vida relacionada à saúde. De acordo com a parametrização de mundo real estabelecida por Kim *et al.* (2025), a redução média na NRS do prurido fixou-se em -4,6 pontos na 4ª semana, atingindo o decréscimo máximo de -5,4 pontos na 16ª semana. Paralelamente, os escores direcionados à qualidade de vida e à gravidade autoavaliada, mensurados pelos questionários POEM e DLQI, registraram quedas médias de -8,5 e -9,2 pontos na 16ª semana, respectivamente. Tais variações numéricas superam os limites padronizados para a Diferença Mínima Clinicamente Importante (DMCI), atendendo aos critérios de resposta inicial estabelecidos pelo modelo de tratamento orientado por metas dos consensos internacionais, que estipulam reduções mínimas de 3 pontos na NRS e de 4 pontos no POEM e DLQI em até 90 dias de intervenção sistêmica (De Bruin-Weller *et al.*, 2021).

O alívio sintomático correlaciona-se com a interrupção do ciclo periférico de coceira e arranhão, estendendo-se aos domínios de arquitetura do sono, atividades cotidianas e saúde mental de adultos e adolescentes. O alcance do limiar de controle estrito ou ausência de coceira (WP-NRS 0/1) manifesta um comportamento dose-dependente, com o regime de 30 mg de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

upadacitinibe registrando maior velocidade em comparação à dose de 15 mg (Silverberg *et al.*, 2024). O monitoramento longitudinal por meio da *Atopic Dermatitis Impact Scale* (ADerm-IS) aponta para a estabilização dos parâmetros de perturbação do sono e melhora do estado emocional. Adicionalmente, as taxas de ansiedade e depressão mensuradas por questionários estruturados indicam declínios gradativos que se mantêm estáveis até a 52ª semana de acompanhamento, validando a eficácia da monoterapia na redução do impacto psicossocial da doença refratária.

3.5. Perfil de segurança, eventos adversos e monitorização

Modelos matemáticos evidenciaram um equilíbrio entre eficácia e segurança sob a perspectiva da ocorrência de eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs). As terapias baseadas em upadacitinibe e abrocitinibe associaram-se a incrementos na OR para toxicidades gerais quando comparadas ao placebo. O desmembramento estatístico por subgrupos revelou que o upadacitinibe na dose de 30 mg concentrou a maior carga de reações adversas. Esse regime registrou uma OR agrupada de 6,71 em relação ao grupo controle. Consequentemente, o upadacitinibe de 30 mg desponta como intervenção para remissão rápida em curto prazo. No entanto, o manejo de longo prazo exige o refinamento dos algoritmos de segurança para contrabalancear a exposição aos JAKi orais (Wan *et al.*, 2022).

A relevância metodológica da consolidação desses dados de NMA fundamenta-se na seleção de ensaios clínicos focados em regimes de monoterapia para adultos e adolescentes, eliminando potenciais vieses de confusão gerados pela associação de corticosteroides tópicos de resgate. A validação cruzada por meio dos índices analíticos EASI e IGA confere suporte epidemiológico aos achados, permitindo que a tomada de decisão clínica compartilhada transite entre ferramentas de mapeamento de superfície corporal e escalas globais aplicáveis à rotina ambulatorial assistencial (Wan *et al.*, 2022).

A caracterização do perfil de segurança das pequenas moléculas e imunobiológicos estabelece distinções entre eventos adversos de ordem cutânea, infecciosa e metabólica, variando conforme a faixa etária e a potência farmacológica do agente selecionado. Tanto na metanálise de mundo real (Kim *et al.*, 2025) quanto na rede pediátrica (Liao *et al.*, 2025), a acne inflamatória consolidou-se como a reação adversa não infecciosa mais frequente associada ao bloqueio da via JAK1 na unidade pilosebácea, decorrente da queratinização folicular induzida pela modulação local de citocinas na derme. Na amostragem global de mundo real, a proporção agrupada de acne fixou-se em 15,5%, elevando-se para 18,7% no subgrupo tratado com upadacitinibe (Kim *et al.*, 2025). Em pacientes menores de 18 anos, a incidência de acne

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

associada ao upadacitinibe registrou a razão de 51 casos para cada 361 indivíduos expostos (Liao *et al.*, 2025). Os dados de vigilância clínica demonstram que esses quadros apresentam gravidade leve a moderada, manejáveis sem a necessidade de interrupção definitiva da terapia sistêmica.

No domínio do risco infeccioso inerente à modulação imunológica intracelular, as incidências ambulatoriais de herpes simplex (6,1%) e herpes zoster (2,0%) mantiveram-se estáveis (Kim *et al.*, 2025). No cenário pediátrico, verificou-se que o risco de infecções do trato respiratório superior mostrou-se elevado com o uso de baricitinibe (1 mg e 2 mg) e tralokinumabe (300 mg) em comparação ao dupilumabe, ao passo que o uso do dupilumabe associou-se a um maior risco de nasofaringite em relação ao placebo (Liao *et al.*, 2025). Em contrapartida, em pacientes pediátricos expostos ao delgocitinibe tópico por 56 semanas, as manifestações infecciosas registradas incluíram nasofaringite e gripe. Dada a natureza tópica do fármaco e a duração prolongada do estudo, essas condições devem ser interpretadas como eventos incidentais, provavelmente sazonais e típicos da população pediátrica, e não necessariamente como eventos adversos sistêmicos causados diretamente pelo fármaco (Sadeghi; Mohandesi, 2023).

As flutuações em parâmetros laboratoriais representam o segundo eixo de relevância para a monitorização da classe dos JAKi, exigindo triagem regular preconizada pelas diretrizes do *International Eczema Council* (Haag *et al.*, 2024). O aumento dos níveis séricos de creatina fosfoquinase (CPK) constitui a alteração laboratorial de maior impacto prático, afetando uma proporção agrupada de 13,4% da população estudada por Kim *et al.* (2025). Essa alteração enzimática elevou-se para 17,9% especificamente pelo upadacitinibe, sendo seguida pelo incremento dos níveis lipídicos gerais em 11,8% dos indivíduos da amostra. No subgrupo de pacientes avaliados por Olydam *et al.* (2023) que interromperam a terapia por toxicidade com abrocitinibe, destacaram-se episódios de náusea, pneumonias recorrentes e alterações laboratoriais específicas, incluindo um caso de anemia e um episódio de elevação de CPK superior a 3 vezes o limite superior da normalidade acompanhado de mialgia, os quais se resolveram espontaneamente após manejo posológico.

A restrição da ação farmacológica ao tecido cutâneo confere aos JAKi de uso tópico um perfil de tolerabilidade favorável em comparação às formulações de administração sistêmica oral. A incidência de eventos adversos nos estudos de uso tópico variou de 19,2% a 69,0% para o delgocitinibe e situou-se abaixo de 1% para eventos relacionados ao ruxolitinibe, limitando-se a quadros locais e transitórios no local da aplicação, caracterizados por eritema, prurido, sensação de queimação, xerose e episódios de acne inflamatória ou foliculite (Sadeghi; Mohandesi, 2023).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

De forma consistente entre adultos e menores de 18 anos, os dados de extensão de longo prazo (52 a 112 semanas) para as apresentações sistêmicas e tópicas não evidenciaram sinais de alerta para eventos adversos de grande impacto sistêmico — como tromboembolismo venoso profundo, embolia pulmonar, grandes eventos cardiovasculares adversos (MACE) ou neoplasias secundárias (Kim *et al.*, 2025; Liao *et al.*, 2025; Katoh *et al.*, 2024). Esse panorama sugere que, sob uma triagem laboratorial rigorosa que exclua ativamente pacientes com fatores de risco cardiovasculares ou pró-trombóticos preexistentes, a classe apresenta uma relação benefício-risco potencialmente favorável para o manejo a longo prazo da DA grave, embora a heterogeneidade da literatura demande cautela na generalização dos achados.

3.6. Transição terapêutica e manejo posológico em cenários de difícil tratamento

O manejo da DA grave envolve frequentemente falhas terapêuticas aos imunobiológicos iniciais e a necessidade de substituição de classes. Um ensaio clínico demonstrou que pacientes com resposta inadequada ao dupilumabe obtiveram altas taxas de clareamento cutâneo e controle de prurido após migrarem para o upadacitinibe oral (Blauvelt *et al.*, 2021). Esse desfecho sugere a ausência de reatividade cruzada entre os mecanismos extracelulares das citocinas Th2 e o bloqueio intracelular da via JAK1. Achados de Tong *et al.* (2023) e Keow e Abu-Hilal (2024) corroboram essa possibilidade de resgate. Coortes de pacientes multirresistentes aos anticorpos monoclonais alcançaram estabilização dos índices de gravidade com inibidores de JAK1. Assim, essa classe se estabelece como uma alternativa potencialmente eficaz em linhas subsequentes de cuidado.

A reprodutibilidade desses desfechos, contudo, enfrenta limitações na prática dermatológica diária devido à exclusão habitual, em ensaios clínicos, de pacientes com múltiplas falhas terapêuticas e comorbidades associadas. No estudo observacional prospectivo conduzido por Olydam *et al.* (2023), que acompanhou uma coorte de 41 pacientes adultos com DA de difícil controle por um período mediano de 25 semanas, 73,2% da amostra apresentava histórico de falência terapêutica a outras terapias direcionadas, incluindo imunobiológicos (39%) e outros JAKi (34%). Sob o regime de monoterapia com abrocitinibe (100 mg ou 200 mg uma vez ao dia), a pontuação mediana do escore EASI reduziu de 14,3 na linha de base para 4,0 na última avaliação clínica, resultando no alcance do desfecho EASI-75 em 31,7% dos indivíduos e na estabilização do escore absoluto EASI ≤ 7 em 53,7% da população avaliada (Olydam *et al.*, 2023).

A análise das taxas de sucesso após a descontinuação de terapias sistêmicas anteriores indica que a substituição de fármacos dentro da mesma classe farmacológica constitui uma

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

abordagem viável na rotina ambulatorial. Entre os pacientes que responderam favoravelmente ao abrocitinibe, 33,3% haviam apresentado falha prévia ao upadacitinibe ou baricitinibe (Olydam *et al.*, 2023). Esse comportamento farmacodinâmico é condicionado pelas variações na seletividade para as isoformas de JAK. O baricitinibe atua como um inibidor reversível das tirosina quinases JAK1 e JAK2, enquanto o upadacitinibe e o abrocitinibe apresentam maior potência inibitória seletiva para a subunidade JAK1 (Traves *et al.*, 2021). A afinidade diferencial por receptores específicos e o bloqueio concomitante de redes expandidas de citocinas inflamatórias Th2 justificam a restauração da resposta clínica em indivíduos previamente refratários a outras pequenas moléculas orais.

A avaliação do sintoma cardinal da DA demonstrou uma cinética de redução paralela entre os índices médicos e os resultados reportados pelos pacientes. A intensidade do prurido, mensurada pela escala numérica NRS, registrou declínio de 7,0 para 3,0 na consulta final, permitindo que 70,7% da coorte atingisse a meta de controle do prurido moderado a grave definida por um escore NRS ≤ 4. Esses dados de mundo real, embora demonstrem uma taxa de alcance de pele limpa ou quase limpa (IGA 0/1 em 22% dos pacientes) inferior às taxas descritas nos ensaios *JADE MONO-1* e *JADE MONO-2* (38% a 44%), confirmam o alívio da carga da doença sem a imposição de períodos obrigatórios de suspensão terapêutica, refletindo as reais demandas de manejo do paciente grave no ambiente assistencial. Apesar dos índices de resposta favoráveis, a taxa de descontinuação do tratamento alcançou 41,5% após uma mediana de 18 semanas, motivada por ineficácia (41,2%), eventos adversos (41,2%) ou pela associação de ambos os fatores (11,8%) (Olydam *et al.*, 2023).

Uma vez alcançado o controle estrito e sustentado da atividade inflamatória, a viabilidade da redução posológica passa a ser discutida como estratégia para mitigar eventos adversos dose-dependentes comuns aos inibidores de JAK1, tais como alterações laboratoriais, quadros infecciosos e episódios de acne inflamatória (De Bruin-Weller *et al.*, 2021; Chang *et al.*, 2021). O receio desses efeitos colaterais ou a presença de manifestações preexistentes motivou a adesão ao protocolo de redução em 43% da amostra avaliada por Schlösser *et al.* (2025). Nesse estudo prospectivo e multicêntrico de vida real, analisou-se o impacto da redução da dose diária pela metade ou para um regime de administração em dias alternados em uma coorte de 60 pacientes adultos estáveis sob upadacitinibe ou abrocitinibe por um período mínimo de três meses. Os resultados observados na 12ª semana pós-modificação indicaram que 80% (48/60) dos participantes mantiveram o controle clínico sem necessidade de retornar ao esquema terapêutico original da bula.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A mensuração da atividade da doença durante o processo de desescalada posológica revelou flutuações temporais sem repercussão clínica definitiva na maioria dos indicadores. Sob a análise de modelos lineares de efeitos mistos aplicados por Schlösser *et al.* (2025), embora tenha sido registrado um incremento na pontuação global de gravidade na 8ª semana, as variações absolutas médias ao final do estudo tenderam à estabilização na 12ª semana e permaneceram abaixo dos limiares estabelecidos para a DMCI. A única exceção ocorreu no questionário POEM, indicando uma migração para a faixa inferior de atividade moderada da doença, motivada por queixas autorrelatadas de xerose cutânea e prurido discreto.

O racional clínico para a desescalada supervisionada fundamenta-se na minimização de riscos biológicos e reações adversas sistêmicas associadas a maiores concentrações plasmáticas dos fármacos. Entre os indivíduos que apresentavam acne induzida pela medicação na linha de base (33% da amostra), o decréscimo posológico resultou em melhora clínica ou remissão completa das lesões acneicas em 63% dos casos na 12ª semana (Schlösser *et al.*, 2025), achado que converge com dados de metanálises que associam o surgimento de acne a maiores exposições sistêmicas aos JAKi (Chen *et al.*, 2024).

Adicionalmente, os dados demonstram que a perda de resposta ao regime reduzido constitui um evento reversível e manejável na prática dermatológica. No total, 20% (12/60) dos pacientes monitorados por Schlösser *et al.* (2025) demandaram o retorno à dose de bula devido ao controle inadequado dos sintomas, caracterizando uma taxa de insucesso de 23% para o esquema de dias alternados e de 17% para a administração diária reduzida. Após o retorno ao regime original, 100% dos pacientes elegíveis para reavaliação recuperaram integralmente as metas terapêuticas preestabelecidas de controle da doença na 12ª semana. Assim, os dados sugerem que, guardadas as limitações amostrais e de tempo de acompanhamento, a desescalada supervisionada configura uma conduta viável para a individualização do cuidado e mitigação de riscos biológicos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise da produção científica dos últimos cinco anos evidencia avanços significativos no manejo da DA por meio das terapias direcionadas. Os dados sugerem que os JAKi sistêmicos, especialmente o upadacitinibe e o abrocitinibe, oferecem uma alternativa de elevada eficácia e rapidez no controle do prurido e na depuração das lesões cutâneas, sobressaindo-se em termos cinéticos frente aos imunobiológicos convencionais nas semanas iniciais de tratamento. Por sua

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

vez, as apresentações tópicas expandem o manejo de lesões localizadas em populações adultas e pediátricas com perfis de tolerabilidade favoráveis.

No entanto, as evidências apontam para a necessidade de ponderar a potência clínica dos JAKi orais contra o seu perfil de segurança. A ocorrência de eventos adversos comuns, como acne inflamatória e flutuações laboratoriais dose-dependentes, reforça a importância da triagem criteriosa e do monitoramento laboratorial regular preconizado pelos consensos internacionais. Ademais, a viabilidade de estratégias de transição terapêutica após falha de imunobiológicos e protocolos supervisionados de desescalada posológica em pacientes estáveis indicam caminhos promissores para a individualização e sustentabilidade do cuidado a longo prazo.

Como limitação das evidências atuais, destaca-se a escassez de ensaios clínicos randomizados de confrontação direta de longo prazo que comparem diretamente diferentes JAKi e novas moléculas biológicas. Estudos futuros de vida real, com desenhos pragmáticos, amostras mais representativas e maior tempo de acompanhamento, serão fundamentais para refinar os algoritmos de segurança, consolidar os protocolos de desescalada posológica e definir com maior precisão o posicionamento sequencial dessas terapias na linha de cuidado da DA grave.

REFERÊNCIAS

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

BLAUVELT, A. *et al.* Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Dermatology**, v. 157, n. 9, p. 1047-1055, set. 2021.

CHANG, P. H. *et al.* Safety considerations of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis applications. **Journal of Dermatology**, v. 48, n. 11, p. 1631-1639, nov. 2021.

CHEN, B. L. *et al.* Janus kinase inhibitors and adverse events of acne in dermatological indications: a systematic review and network meta-analysis. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 35, n. 1, p. 2397477, dez. 2024.

DE BRUIN-WELLER, M. *et al.* Treat-to-target in atopic dermatitis: an international consensus on a set of core decision points for systemic therapies. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 101, n. 2, p. adv00402, fev. 2021.

EICHENFIELD, L. F. *et al.* Long-term efficacy and safety of dupilumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label extension trial. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 22, n. 4, p. 537–547, jul. 2021.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

FURUE, M. Regulation of skin barrier function via competition between AHR axis versus IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 axis: pathogenic and therapeutic implications in atopic dermatitis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 11, p. 3741, nov. 2020.

GUTTMAN-YASSKY, E. *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, randomized controlled phase 3 trials. **The Lancet**, v. 397, n. 10290, p. 2151-2168, jun. 2021.

HAAG, C. *et al.* A practical guide to the use of oral Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis from the International Eczema Council. **British Journal of Dermatology**, v. 192, n. 1, p. 135–143, jan. 2024.

HUANG, I-H. *et al.* JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 1068260, dez. 2022.

KATOH, N. *et al.* Safety and efficacy of upadacitinib for atopic dermatitis in Japan: a 3-year post hoc analysis of the phase 3 Rising Up open-label extension study. **Dermatology and Therapy**, v. 14, n. 1, p. 213-232, jan. 2024.

KEOW, S.; ABU-HILAL, M. Efficacy of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in patients who switched from dupilumab and/or tralokinumab: a real-world retrospective study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 91, n. 4, p. 734-735, out. 2024.

KIM, Y. *et al.* Real-World Effectiveness and Safety of JAK Inhibitors in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 55, n. 9, p. 755-772, set. 2025.

LIAO, Q. *et al.* Comparative efficacy and safety of dupilumab versus newly approved biologics and JAKi in pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. **PLoS One**, v. 20, n. 2, p. e0319400, fev. 2025.

MOLLA, A. *et al.* The efficacy and safety of upadacitinib in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 104, n. 42, p. e45239, out. 2025.

NAKAGAWA, H. *et al.* Phase 2 clinical study of delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 144, n. 6, p. 1575-1583, dez. 2019.

OLYDAM, J. I. *et al.* Real-world effectiveness of abrocitinib treatment in difficult-to-treat atopic dermatitis patients. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 37, n. 12, p. 2537–2542, dez. 2023.

REICH, K. *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib in patients with atopic dermatitis: results from phase 3 trials, including the long-term extension study JADE EXTEND. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 37, n. 10, p. 2056–2066, out. 2023.

SADEGHI, S.; MOHANDESI, N. Efficacy and safety of topical JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis in pediatric and adult patients: A systematic review. **Experimental Dermatology**, v. 32, n. 5, p. 599-610, maio 2023.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

SCHLÖSSER, A. R. *et al.* Successful Dose Reduction of Janus-kinase Inhibitors in Well-controlled Atopic Dermatitis: A Prospective, Multicentre, Real-world Study. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 105, p. adv44165, nov. 2025.

SCHMID-GRENDELMEIER, P. *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and comorbid allergies. **Allergy**, v. 79, p. 174-183, jan. 2024.

SHIRATORI-HAYASHI, M. *et al.* STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch. **Nature Medicine**, v. 21, n. 8, p. 927–931, ago. 2015.

SILVERBERG, J. I. *et al.* Comparative efficacy of targeted systemic therapies for moderate-to-severe atopic dermatitis without topical corticosteroids: a systematic review and network meta-analysis. **Dermatology and Therapy**, v. 12, n. 5, p. 1181–1196, maio 2022.

SILVERBERG, J. I. *et al.* Early and Sustained Improvements in Symptoms and Quality of Life with Upadacitinib in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: 52-Week Results from Two Phase III Randomized Clinical Trials (Measure Up 1 and Measure Up 2). **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 25, n. 3, p. 485-496, maio 2024.

SIMPSON, E. L. *et al.* Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 85, n. 1, p. 62-70, jul. 2021.

SIMPSON, E. L. *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 as a phase 3 trial. **The Lancet**, v. 396, n. 10246, p. 255-266, jul. 2020.

TONG, Z. Q. *et al.* An observational study of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 89, n. 4, p. 826-828, out. 2023.

TRAVES, P. G. *et al.* JAK selectivity and implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 80, n. 7, p. 865–875, jul. 2021.

TRIPATHI, S. K. *et al.* Genomic analysis of STAT3-mediated transcription during early Th17 cell differentiation. **Cell Reports**, v. 19, n. 9, p. 1888–1901, maio 2017.

WAN, H. *et al.* Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. **Dermatologic Therapy**, v. 35, n. 9, p. e15636, set. 2022.

WORM, M. *et al.* The pan-JAK inhibitor delgocitinib in a cream formulation demonstrates dose response in chronic hand eczema in a 16-week randomized phase IIb trial. **British Journal of Dermatology**, v. 187, n. 1, p. 42-51, jul. 2022.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.