



ARTIGO ORIGINAL

Estudo observacional da prática clínica do tratamento com dupilumabe em pacientes adultos com prurigo nodular^{☆,☆☆}



Zhixin Zhang , Siyuan Li , Yang Wang e Jiahui Zhao *

Departamento de Dermatologia, Peking University First Hospital, Beijing Key Laboratory of Molecular Diagnosis on Dermatoses, National Clinical Research Center for Skin and Immune Disease, NMPA Key Laboratory for Quality Control and Evaluation of Cosmetics, Beijing, China

Recebido em 25 de agosto de 2022; aceito em 30 de setembro de 2022

PALAVRAS-CHAVE

Dupilumabe;
Prurigo;
Terapêutica

Resumo

Fundamentos: Prurigo nodular (PN) é dermatose inflamatória crônica que tem lacunas de opções de tratamento eficazes.

Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança do dupilumabe em pacientes adultos com PN refratário às terapias tradicionais.

Métodos: Este estudo contínuo da prática clínica avaliou o tratamento com dupilumabe em oito pacientes adultos diagnosticados com PN por pelo menos seis meses. Os pacientes incluídos receberam prescrição de 300 mg de dupilumabe quinzenalmente por pelo menos 16 semanas. A eficácia foi o desfecho primário por meio de múltiplas medidas de escala padronizadas; a segurança também foi relatada.

Resultados: Os pacientes com PN tratados com dupilumabe apresentaram melhoras clínicas notáveis. Após 16 semanas de tratamento, o escore médio da Avaliação Global do Investigador (*Investigator's Global Assessment* - IGA) reduziu de 3,75 para 1,50. Os escores médios da Escala Numérica de Avaliação da Intensidade de Prurido (*Numerical Rating Scale Itch Intensity* - NRSI), do Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (*Dermatology Life Quality Index* - DLQI) e Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade (*Hospital Anxiety and Depression Scale* - HADS) diminuíram de 8,625, 15,13 e 14,50 para 1,563, 4,625 e 1,000, respectivamente. A maioria dos pacientes (87,5%) relatou dupilumabe como eficaz, enquanto nenhum evento adverso foi relatado.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.09.008>

[☆] Como citar este artigo: Zhang Z, Li S, Wang Y, Zhao J. A real-world observational study of dupilumab treatment in adult patients with prurigo nodularis. *An Bras Dermatol.* 2023;98:440–8.

^{☆☆} Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia e Venereologia, Peking University First Hospital, Beijing, China.

* Autor para correspondência.

E-mail: zzjh.2007@163.com (J. Zhao).

Limitações do estudo: Este estudo foi limitado a pequena coorte de pacientes adultos com PN e curto período de observação.

Conclusões: O dupilumabe é eficaz e tolerável em pacientes adultos com PN, com melhora significativa das lesões cutâneas, do prurido e da qualidade de vida.

© 2023 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/>).

Introdução

Prurigo nodular (PN) é doença inflamatória crônica da pele caracterizada pela presença de múltiplos nódulos pruriginosos hiperkeratóticos.¹ Pacientes com PN geralmente apresentam prurido intenso e, posteriormente, desenvolvem ansiedade decorrente de sua condição.² Atualmente, os mecanismos patogênicos exatos do PN permanecem obscuros.³ Além de seu impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, não há tratamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), criando ainda mais desafios frente ao diagnóstico de PN, resultando em grande necessidade não atendida de pacientes cujos sintomas são inadequadamente controlados com as terapias tradicionais.¹

Pesquisas recentes sugerem que citocinas T-helper 2 (Th2), como interleucina-4 (IL-4) e interleucina-13 (IL-13), podem participar da patogênese do PN.⁴ O presente estudo avalia a eficácia e a segurança do dupilumabe, um antagonista do receptor- α da IL-4 (IL-4R α), como tratamento *off-label* para pacientes adultos com PN refratário.

Métodos

Este é um estudo observacional que recruta pacientes adultos no Departamento de Dermatologia em um ambiente de prática clínica hospitalar.

Pacientes e desenho do estudo

O presente estudo incluiu consecutivamente pacientes que foram diagnosticados com PN por pelo menos seis meses e que não responderam às terapias tradicionais. Todos os pacientes incluídos foram avaliados por dermatologista credenciado com classificação na escala de Avaliação Global do Investigador (IGA, *Investigator Global Assessment*) ≥ 3 e classificação NRSI ≥ 7 . Pacientes que receberam imunossuppressores sistêmicos ou fototerapia três meses antes da inscrição no estudo foram excluídos. Os pacientes incluídos neste estudo receberam injeção subcutânea de dupilumabe seguindo o esquema posológico padrão (dose de indução de 600 mg seguida de 300 mg a cada duas semanas) por pelo menos 16 semanas.

Durante o período de tratamento com dupilumabe, os pacientes foram autorizados a usar glicocorticoides tópicos, anti-histamínicos orais, pomadas antibióticas tópicas e medicamentos tradicionais chineses como tratamentos de resgate. Informações demográficas dos pacientes, histórico médico e histórico familiar de distúrbios alérgicos foram relatados na semana 0 (linha basal). Resposta clínica, resultados dos exames de sangue e eventos adversos (EAs) foram monitorados de perto durante o período de tratamento para

auxiliar na avaliação da eficácia da terapia com dupilumabe. Especificamente, o exame de sangue foi solicitado na semana 0 e na semana 16 do tratamento com dupilumabe a fim de avaliar a contagem de glóbulos brancos (CGB), a contagem absoluta de eosinófilos (CAE) sérica e os níveis séricos totais de IgE (IgET). Além disso, os escores da IGA, do Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (*Dermatology Life Quality Index* - DLQI), e da Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade (*Hospital Anxiety and Depression Scale* - HADS) foram relatados na semana 0 e na semana 16 do tratamento com dupilumabe. O consentimento informado por escrito foi obtido de todos os pacientes antes da inclusão no estudo que foi realizado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Clínica do hospital.

Coleta de amostras de pele de pacientes com PN

Biópsias de pele foram coletadas de dois pacientes diagnosticados com PN apresentando nódulos pruriginosos nas extremidades inferiores, e uma amostra de pele saudável foi obtida no mesmo local. Os experimentos em amostras humanas foram conduzidos após obtenção do consentimento informado por escrito e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Clínica do hospital.

Imunofluorescência

O anticorpo primário utilizado para imunomarcagem foi o anticorpo antirreceptor da IL-17A (ab180904, Abcam) diluído a 1:50. Essa etapa foi seguida por um anticorpo secundário conjugado com FITC (ZF-0311, ZSGB-BIO) diluído a 1:250. As amostras foram examinadas por microscopia fluorescente (Leica).

Estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas com o programa GraphPad PRISM (versão 9.2.0) com o teste *t* de Student como indicado (**p* < 0,05, ***p* < 0,001, ****p* < 0,0005, *****p* < 0,001; ns, não significante). Os resultados numéricos foram apresentados como média \pm erro padrão da média (E.P.M.).

Resultados

Pacientes

Oito pacientes (62,5% do sexo feminino) diagnosticados com PN moderado a grave por pelo menos seis meses (duração média de 5,525 anos [desvio padrão: 6,6 anos]) foram incluídos no estudo. Todos os pacientes tinham sido

tratados anteriormente com terapias tradicionais multimodais, mas não apresentaram resposta. O tratamento com imunossuppressores sistêmicos foi descontinuado em todos os pacientes incluídos três meses antes da dose de indução de dupilumabe. Nenhum EA foi relatado durante o período do estudo, e nenhum paciente desistiu em decorrência de EAs causados pelo tratamento com dupilumabe.

Os dados demográficos basais e as características da doença são apresentados na [tabela 1](#). Poucos pacientes (37,5%) tinham histórico familiar de distúrbios alérgicos/atópicos. Três pacientes (37,5%) tinham histórico pessoal de alergia/atopia. Mais da metade da população total (62,5%) tinha comorbidades (hepatite B, 12,5%; diabetes, 25,0%; hipertensão, 50,0%). Em todos os pacientes (100%), o início do PN ocorreu na idade adulta (≥ 18 anos), e todos eles (100%) relataram respostas ineficazes às terapias anteriores antes do uso de dupilumabe ([tabela 1](#)).

Eficácia do tratamento com dupilumabe

Na semana 0, todos os pacientes incluídos apresentavam nódulos eritematosos generalizados e placas distribuídas simetricamente nas extremidades, mãos e tronco ([fig. 1A](#)). Após 16 semanas de administração de dupilumabe, as lesões cutâneas diminuíram na maioria dos casos (87,5%), indicado pela redução do tamanho e número de nódulos ([fig. 1B](#)). Um paciente (12,5%) apresentou resposta deficiente, com prurido e número de nódulos persistentes. O número de nódulos em seu corpo não foi significativamente reduzido, enquanto apenas as erupções cutâneas na face extensora dos membros inferiores diminuíram ligeiramente de tamanho.

Em geral, na 16ª semana de tratamento com dupilumabe, alguns pacientes (25,0%) tiveram resposta completa ao tratamento com diminuição de 3 graus na IGA; metade da população (50,0%) relatou resposta parcial ao tratamento com diminuição de 2 graus na IGA; um paciente (12,5%) relatou resposta deficiente ao tratamento com dupilumabe com diminuição de menos de 2 graus na IGA ([fig. 2A](#)). O tratamento com dupilumabe levou à redução significativa nas classificações médias da escala IGA em toda a população de pacientes com PN da semana 0 à semana 16 ($p < 0,0001$; [fig. 2B](#)), enquanto não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para os resultados laboratoriais de CGB ($p = 0,4137$) e CAE ($p = 0,2438$; [tabela 2](#)). A média da IGA na semana 0 (3,75) diminuiu para 1,50 na semana 16 na população total, enquanto cinco pacientes (62,5%) receberam valor de IGA igual a 1 após 16 semanas de tratamento com dupilumabe.

Depois de 16 semanas, todos os pacientes relataram melhora subjetiva no prurido, qualidade de vida e níveis de ansiedade. Foi observada diminuição estatisticamente significativa nas classificações médias semanais de NRSI ($p < 0,0001$), DLQI ($p < 0,001$) e HADS ($p < 0,01$) na semana 16 do tratamento com dupilumabe ([fig. 3](#)). Os valores basais médios (semana 0) dos escores médios semanais de NRSI (8,625), DLQI (15,13) e HADS (14,50) diminuíram para 1,563, 4,625 e 1,000, respectivamente, após 16 semanas de tratamento com dupilumabe.

A maioria dos pacientes (75,0%) experimentou redução no nível de IgE durante as 16 semanas de tratamento com dupilumabe ([tabela 3](#)). Enquanto isso, 4/8 pacientes

apresentaram níveis de IgE significativamente mais baixos (% de variação média = 52,58%) da semana 0 à semana 16, enquanto os outros pacientes não exibiram alteração significativa.

Imunofluorescência da biópsia de pele lesional de PN

A imunofluorescência das amostras de pele lesional de PN de dois pacientes mostrou grande número de queratinócitos positivos para o receptor de IL-17A (IL-17RA) na camada granulosa e na camada espinhosa da epiderme, enquanto o controle saudável mostrou apenas poucos queratinócitos positivos para IL-17RA na camada basal da epiderme ([fig. 4](#)).

Discussão

PN é doença inflamatória da pele caracterizada por prurido intenso, presença de múltiplas pápulas hipercheratóticas, lesões nodulares, hiperpigmentação e ansiedade associada ao prurido.^{5,6} Por falta de tratamento aprovado pela FDA para PN, as terapias usualmente prescritas geralmente incluem o uso tópico e sistêmico de anti-histamínicos, esteroides, gabapentinóides, imunossuppressores, antidepressivos e outros agentes neuromoduladores que frequentemente colocam os pacientes em risco de efeitos colaterais graves.^{7,8} Portanto, muitos pacientes têm necessidade duradoura e não alcançada de tratamento seguro e eficaz para PN. Neste estudo observacional da prática clínica, são apresentados dados sobre eficácia e segurança do tratamento com dupilumabe em pacientes com PN. Em pacientes adultos com PN refratário que não responderam às terapias tradicionais, 16 semanas de tratamento com dupilumabe resultaram em melhora estatística e clinicamente significativa nos sinais, sintomas, intensidade do prurido, níveis de ansiedade, níveis de depressão e qualidade de vida, com nenhum caso de EAs.

Em termos de eficácia geral do dupilumabe para PN, Calugareanu et al. obtiveram como resultado que 50% dos pacientes com PN tiveram resposta completa, 41,7% dos pacientes tiveram resposta parcial e 1/16 pacientes não apresentaram resposta após seis meses de tratamento com dupilumabe.⁹ Relatamos resultados igualmente notáveis, com 37,5% dos pacientes com PN apresentando resposta completa, 50% com resposta parcial e apenas 1/8 pacientes com resposta deficiente ao dupilumabe. No presente estudo, a melhora dos sintomas após o início do tratamento com dupilumabe foi rápida e significativa. Melhora nas lesões e nódulos cutâneos podem ser observadas em estágio inicial após quatro semanas de tratamento com dupilumabe. Após 16 semanas, o escore IGA médio dos pacientes diminuiu de 3,75 para 1,50.

Do mesmo modo, Chiricozzi et al. relataram redução no escore IGA de pelo menos 2 graus em 82,6% dos pacientes após 16 semanas de tratamento com dupilumabe.¹⁰ Essas observações provaram a tendência do dupilumabe em provocar respostas rápidas e notáveis de redução dos sintomas em pacientes com PN. Além disso, a melhora subjetiva relatada pelos pacientes na intensidade do prurido após a injeção de dupilumabe foi ainda mais rápida. Na presente coorte, alguns pacientes relataram resposta ao dupilumabe

Tabela 1 Dados demográficos basais e características da doença de pacientes com PN (n=8)

Variáveis	Paciente	Idade (anos)	Sexo	Histórico de distúrbios alérgicos	Histórico familiar de doenças alérgicas	Histórico de PN, anos	Terapias anteriores	Resposta clínica a terapias anteriores	Terapias atuais	Outras complicações concomitantes (comorbidades)	Eventos adversos
	1	73	F	N/A	N/A	3	Glicocorticoides tópicos, anti-histamínicos orais, pomada antibiótica tópica, glicosídeos tripterígio, talidomida, medicina tradicional chinesa	Ineficaz	Dupilumabe 300 mg cqd, glicocorticoides tópicos, pomada antibiótica tópica	N/A	N/A
	2	74	F	Rinite alérgica, urticária crônica	Eczema, rinite alérgica, asma, urticária crônica, prurigo nodular	20	Glicocorticoides tópicos, medicina tradicional chinesa	Ineficaz	Dupilumabe 300 mg cqd, medicina tradicional Chinesa	N/A	N/A
	3	53	M	N/A	N/A	2	Glicocorticoides tópicos, anti-histamínicos orais, pomadas antibióticas tópicas, glicosídeos de tripterígio	Ineficaz	Dupilumabe 300 mg cqd, glicocorticoides tópicos	N/A	N/A
	4	48	M	Asma, rinite alérgica, urticária crônica	Eczema, rinite alérgica, asma, urticária crônica, prurigo nodular	10	Glicocorticoides tópicos, medicina tradicional chinesa	Ineficaz	Dupilumabe 300 mg cqd, medicina tradicional Chinesa	Hepatite B	N/A
	5	76	F	N/A	N/A	2	Glicocorticoides tópicos, anti-histamínicos orais, medicina tradicional chinesa	Ineficaz	Dupilumabe 300 mg cqd, glicocorticoides tópicos, anti-histamínicos orais, medicina tradicional chinesa	Diabetes, hipertensão	N/A

Tabela 1 (continuação)

Variáveis	Paciente	Idade (anos)	Sexo	Histórico de distúrbios alérgicos	Histórico familiar de doenças alérgicas	Histórico de PN, anos	Terapias anteriores	Resposta clínica a terapias anteriores	Terapias atuais	Outras complicações concomitantes (comorbidades)	Eventos adversos
	6	58	M	N/A	N/A	5	Glicocorticoides tópicos, anti-histamínicos orais, azatioprina, talidomida, glicirrizina, gabapentina	Ineficaz	Dupilumabe 300 mg cqd, glicocorticoides tópicos, anti-histamínicos orais	Hipertensão	N/A
	7	66	F	N/A	Rinite alérgica	1,5	Glicocorticoides tópicos, pomadas antibióticas tópicas, anti-histamínicos orais, medicina tradicional chinesa	Ineficaz	Dupilumabe 300 mg cqd, glicocorticoides tópicos, anti-histamínicos orais, medicina tradicional chinesa	Hipertensão	N/A
	8	64	F	Asma, rinite alérgica	N/A	0,7	Glicocorticoides tópicos, medicina tradicional chinesa	Ineficaz	Dupilumabe 300 mg cqd, glicocorticoides tópicos, anti-histamínicos orais, medicina tradicional chinesa	Diabetes, hipertensão	N/A
Valor, n (%)	8	Média ± desvio-padrão: 64 ± 10,3	Masculino: 3 (37,5); Feminino: 5 (62,5)	3 (37,5)	3 (37,5)	Média ± desvio-padrão: 5,525 ± 6,6	N/A	: 0 (0); Ineficaz: 8 (100)	N/A	Hepatite B: 1 (12,5); Diabetes: 2 (25,0); Hipertensão: 4 (50,0)	0 (0)

N/A, Não aplicável; n, número de indivíduos que preenchem os critérios; PN, Prurigo nodular; cqd, a cada quinze dias.

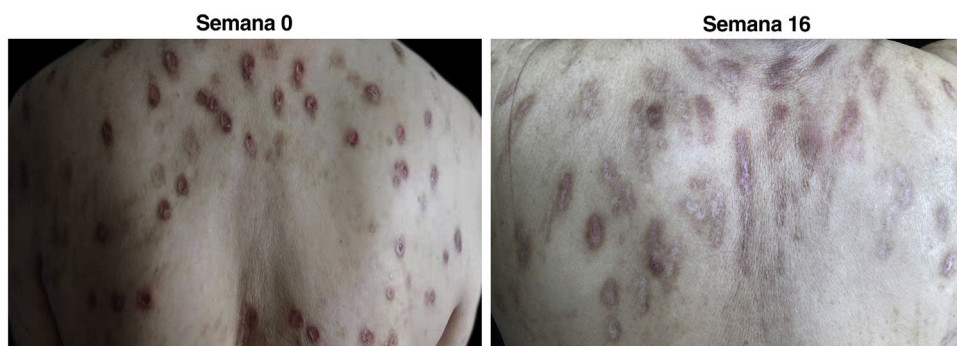


Figura 1 Resposta clínica do prurigo nodular ao tratamento com dupilumabe. (A) Múltiplos nódulos cutâneos marrom-avermelhados, firmes e hiperqueratóticos, amplamente distribuídos na parte superior da região dorsal na semana 0 (linha basal) antes do tratamento com dupilumabe. (B) Os nódulos de prurigo mostraram regressão significativa acompanhada de hiperpigmentação pós-inflamatória e ausência de erosão ou escoriação na 16ª semana de tratamento com dupilumabe.

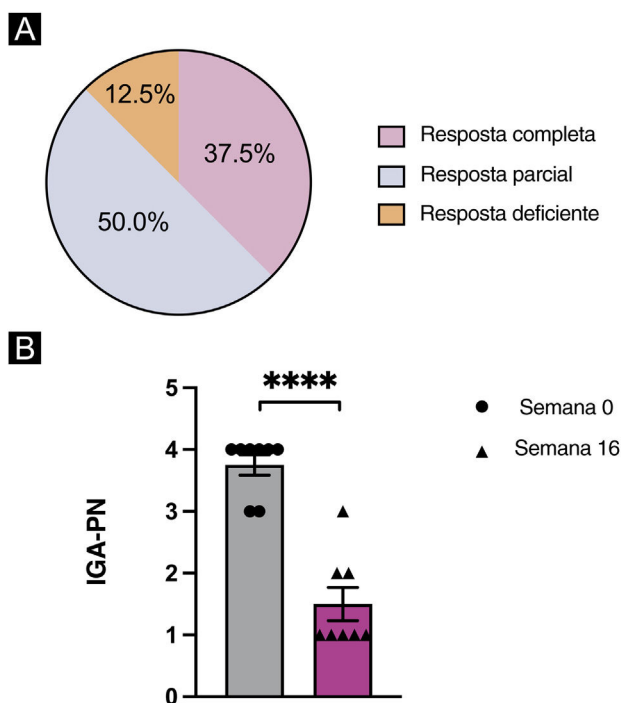


Figura 2 Análise estatística dos parâmetros clínicos do prurigo nodular. (A) Resposta geral do tratamento com dupilumabe em oito pacientes com prurigo nodular na semana 16 do tratamento. (B) Avaliação Global do Investigador (*Investigator Global Assessment* - IGA) dos pacientes na semana 0 e na semana 16 do tratamento com dupilumabe. A significância estatística foi avaliada por testes *t* pareados; n = 8 pacientes; ****p < 0,001.

em termos de redução do prurido já durante a segunda semana de tratamento. Na 16ª semana do tratamento com dupilumabe, uma redução média de NRSI de 7,063 foi obtida no presente estudo. Com base em estudos anteriores, Zhai et al. observaram redução média do escore NRSI de 7,89 em duas semanas de tratamento com dupilumabe.¹¹ Beck et al. relataram melhora do prurido para quase zero em termos do escore NRSI para todos os três pacientes em 12 semanas de tratamento com dupilumabe.¹² Esses

resultados confirmam a eficácia do dupilumabe no alívio do prurido em pacientes com PN.

Não apenas os sintomas clínicos melhoraram significativamente após o tratamento com dupilumabe, mas a saúde mental e a qualidade de vida dos pacientes também apresentaram melhoras subjetivas. A média do escore HADS dos pacientes diminuiu de 14,50 na semana 0 para 1,00 na semana 16, mostrando melhora significativa na saúde mental. Além disso, a média do escore DLQI dos pacientes diminuiu de 15,13 para 4,625 após 16 semanas de tratamento com dupilumabe. Giovannini et al. relataram resultado semelhante de redução do escore DLQI de 16 para 1 após 12 semanas de tratamento com dupilumabe em um paciente com PN.¹³ A redução mais notável e precoce no escore DLQI do caso relatado pode ser decorrente da idade do paciente, que era adolescente, enquanto a presente coorte era composta por pacientes adultos. É possível que o tratamento com dupilumabe seja mais eficaz em pacientes adolescentes com PN. No entanto, ainda não existem evidências suficientes em razão do pequeno número de estudos disponíveis publicamente.

O tratamento com dupilumabe provou ser seguro na presente coorte de pacientes adultos com PN, pois nenhum EA foi relatado no presente estudo. Sua segurança também foi comprovada por inúmeros casos anteriores de uso de dupilumabe em pacientes com PN, com nenhum EA detectado.¹⁰⁻¹⁶ Os resultados do presente estudo sugerem que o tratamento com dupilumabe é opção de tratamento eficaz e tolerável para pacientes adultos com PN intratável.

Dupilumabe é anticorpo monoclonal totalmente humano que atua como antagonista de IL-4R α para bloquear os efeitos biológicos ativos de IL-4 e IL-13 na realização de respostas imunes tipo 2, incluindo alguns sintomas de PN.^{4,14,15,17} Entretanto, a patogênese exata do PN permanece ambígua. Alguns autores argumentam que o PN é o resultado em longo prazo do ciclo crônico de prurido-ato de coçar de pacientes com prurido crônico, enquanto outros acreditam que o PN é uma doença distinta que existe por conta própria.^{18,19} Evidências sugerem que o PN pode constituir doença multifatorial decorrente de origens neurológica, dermatológica e sistêmica, com a possibilidade de causas desconhecidas em muitos casos.²⁰

Tabela 2 Contagem de glóbulos brancos e contagem absoluta de eosinófilos no soro da semana 0 à semana 16 nos oito pacientes tratados

	CGB dos pacientes (cél. $\cdot 10^9/L$)		CAE dos pacientes (cél. $\cdot 10^9/L$)	
	Semana 0	Semana 16	Semana 0	Semana 16
Paciente 1	5,66	4,13	0,28	0,15
Paciente 2	6,78	7,16	0,64	0,46
Paciente 3	5,8	7,62	0,2	0,13
Paciente 4	4,78	6,72	0,17	0,14
Paciente 5	5,89	5,26	0,17	0,14
Paciente 6	5,75	5,61	0,12	0,31
Paciente 7	8,72	10,95	0,5	0,16
Paciente 8	6,46	7,36	0,4	0,43

CAE, contagem absoluta de eosinófilos no soro; CGB, contagem de glóbulos brancos.

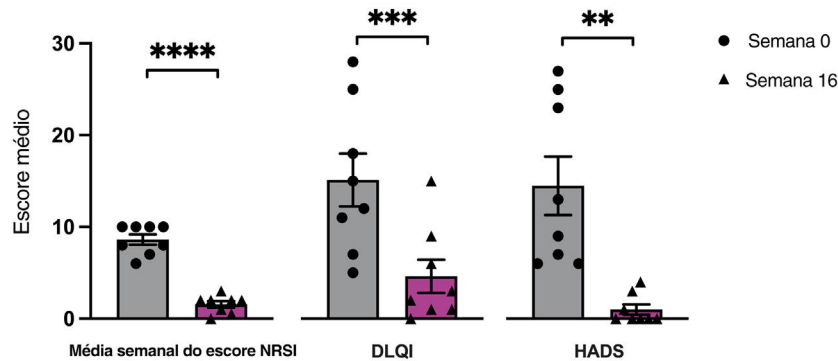


Figura 3 Análise estatística das classificações de gravidade do prurigo nodular. Resultados relatados pelos pacientes da média semanal da Escala Numérica de Avaliação da Intensidade do Prurido (*Numerical Rating Scale Itch Intensity* - NRSI), do Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (*Dermatology Life Quality Index* - DLQI) e da Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade (*Hospital Anxiety and Depression Scale* - HADS) na semana 0 e na semana 16 do tratamento com dupilumabe. A significância estatística foi avaliada por testes *t* pareados, $n = 8$ pacientes; ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0005$, **** $p < 0,001$.

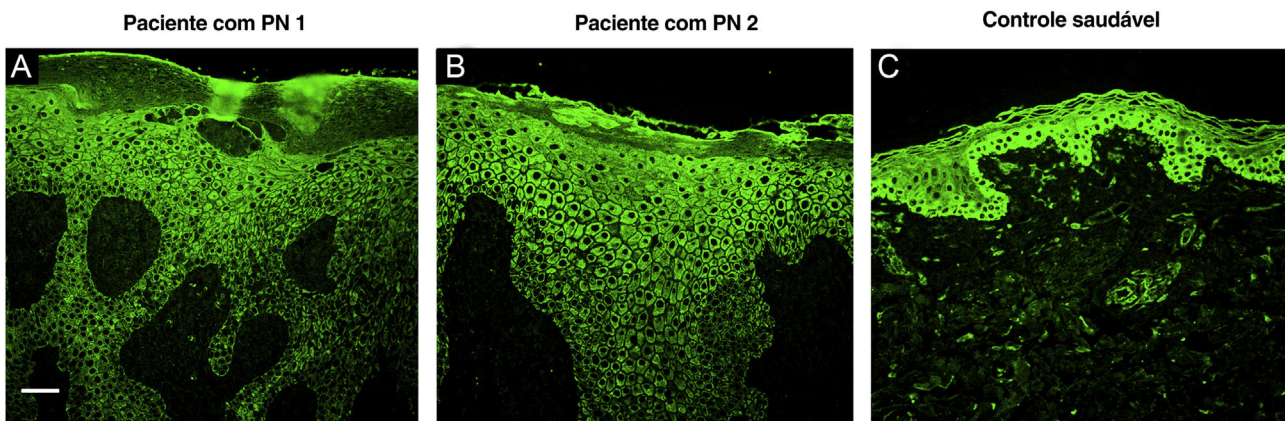


Figura 4 Imunofluorescência para IL-17RA (verde) em biópsias de pele lesional de dois pacientes antes do início do dupilumabe. (A) Imunofluorescência para IL-17RA no Paciente 1 com PN mostrando hiperqueratinização, acantose irregular e hipergranulose. Os queratinócitos positivos para IL-17RA podem ser observados em partes das camadas granulosa e espinhosa da epiderme. (B) Imunofluorescência para IL-17RA no Paciente 2 com PN mostrando hiperqueratinização, acantose irregular e hipergranulose. Os queratinócitos positivos para IL-17RA podem ser observados em grandes áreas das camadas granulosa e espinhosa da epiderme. (C) Imunofluorescência para IL-17RA em amostra de controle mostrando alguns queratinócitos positivos para IL-17RA na camada basal da epiderme. Barra = 100 μm . IL-17RA, receptor de interleucina-17A; PN, prurigo nodular.

Tabela 3 IgE total sérica (kU/L) desde a linha basal até a semana 16 nos oito pacientes tratados

	IgE total sérica dos pacientes (kU/L)	
	Semana 0	Semana 16
Paciente 1	196,0	180,0
Paciente 2	1093,0	711,0
Paciente 3	1438,0	1592,0
Paciente 4	5000,0	1175,0
Paciente 5	72,8	68,8
Paciente 6	18,5	42,0
Paciente 7	515,0	268,0
Paciente 8	273,0	134,0

kU/L, quilo unidade por litro.

Os mecanismos específicos do dupilumabe como tratamento eficaz para PN ainda não estão estabelecidos. Talvez a eficácia do dupilumabe no tratamento do PN possa ser explicada pela interrupção do ciclo prurido-ato de coçar por meio da inibição da IL-4R α neuronal, que é necessária para a transdução da sinalização do prurido crônico e resulta na atenuação do prurido e da inflamação da pele.²¹ Além disso, os dados do presente estudo mostraram que 37,5% dos pacientes incluídos tinham histórico médico de distúrbios alérgicos que mostraram diminuição significativa da IgE sérica após o tratamento com dupilumabe. Além disso, estudo conduzido por Fukushi et al. observou a expressão de IL-4 e IL-13 em biópsias cutâneas de lesões de PN, indicando o papel patogênico das citocinas Th2 no PN.²² Esses achados sugerem que uma resposta alérgica Th2 excessiva pode atuar como fator contribuinte na patogênese do PN.

Recentemente, Belzberg et al. observaram um aumento na expressão de genes associados a células Th17 (p. ex., S100, LOR, K6, K17 etc.) em amostras de pele de lesões de PN.²³ Portanto, foi realizada a imunofluorescência para IL-17RA em dois pacientes com PN e um controle saudável. O resultado revelou maior número de queratinócitos positivos para IL-17RA nas amostras de pele lesional de PN quando comparadas à amostra do controle saudável. Com base nesse achado, foi levantada a hipótese de que a regulação positiva observada em IL-17RA pode ser outro fator subjacente que contribui para o desenvolvimento de PN. Também é possível que o PN esteja clinicamente correlacionado com a dermatite atópica (DA), pois as citocinas relacionadas à Th17 foram consideradas contribuintes potenciais na patogênese da DA nos últimos anos, enquanto o dupilumabe tem número razoável de casos relatados de sucesso no tratamento de pacientes com DA grave e intratável.^{24–30} Essas descobertas apresentam a possibilidade de que as terapias moduladoras de inflamação Th17/IL-17 se tornem um alvo de tratamento benéfico para pacientes com PN no futuro. Entretanto, os papéis patogênicos específicos e as vias de sinalização de citocinas relacionadas a Th2, citocinas relacionadas a Th17 e DA no PN precisam de investigações adicionais, com mais modelos de doença.

Alguns casos clínicos avaliaram a resposta ao dupilumabe em pacientes com PN anteriormente, mas o presente estudo tem seus próprios pontos fortes. Primeiro, foram utilizados escalas e questionários de medidas padronizados

e abrangentes que cobrem todos os aspectos da avaliação dos sintomas da doença, saúde mental e qualidade de vida na coorte, o que resultou em resultados detalhados e precisos. Em segundo lugar, o presente estudo foi estritamente desenvolvido na prática clínica, que por sua vez aumentaram a viabilidade e a generalização da aplicação do tratamento com dupilumabe em pacientes com PN na prática diária. Entretanto, o presente estudo também tem algumas limitações. Primeiro, o tamanho da amostra foi relativamente pequeno, com apenas oito pacientes incluídos. Em segundo lugar, a coorte foi limitada a pacientes adultos com PN – portanto, os desfechos pediátricos não são claros. Em terceiro lugar, este estudo foi limitado pelo curto período de tratamento de 16 semanas, o que significa que faltam avaliações de eficácia e segurança em longo prazo.

Conclusão

O tratamento com dupilumabe provou ser eficaz na melhora de lesões cutâneas, redução do prurido e melhora da qualidade de vida dos pacientes. Além disso, não foram detectados EAs, demonstrando que o tratamento com dupilumabe é opção segura e tolerável para pacientes adultos com PN. É evidente que o IL-4R constitui alvo importante no tratamento do PN, enquanto outras abordagens potenciais tendo como alvo as citocinas Th17 e seus receptores podem se tornar opções de tratamento futuras para pacientes com PN.

Status de aprovação do CEP

Revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica do *Peking University First Hospital*, ID: 2021/223.

Suporte financeiro

O presente estudo recebeu apoio financeiro da National Natural Science Foundation of China (concessão n° 81903213 para J. Zhao).

Contribuição dos autores

Zhixin Zhang: Revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; análise estatística.

Siyuan Li: Revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Yang Wang: Revisão crítica da literatura; participação efetiva na orientação da pesquisa; manejo dos casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Jiahui Zhao: Revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; manejo dos casos estudados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimento

O presente estudo recebeu apoio financeiro da *National Natural Science Foundation of China*. Agradecemos a todos os pacientes por participarem deste estudo.

Referências

- Huang AH, Williams KA, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Epidemiology and clinical features. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1559–65.
- Jorgensen KM, Egeberg A, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Anxiety, depression, and suicide in patients with prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:e106–7.
- Pereira MP, Basta S, Moore J, Stander S. Prurigo nodularis: a physician survey to evaluate current perceptions of its classification, clinical experience and unmet need. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:2224–9.
- Wang F, Kim BS. Itch: A Paradigm of neuroimmune crosstalk. *Immunity*. 2020;52:753–66.
- Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:1059–65.
- Ständer HF, Elmehrik S, Zeidler C, Spellman M, Ständer S. Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:460–8.
- Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1567–75.
- Huang AH, Canner JK, Kang S, Kwatra SG. Analysis of real-world treatment patterns in patients with prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:34–6.
- Calugareanu A, Jachiet M, Tauber M, Nosbaum A, Aubin F, Misery L, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of prurigo nodularis in a French multicenter adult cohort of 16 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e74–6.
- Chiricozzi A, Maurelli M, Gori N, Argenziano G, De Simone C, Calabrese G, et al. Dupilumab improves clinical manifestations, symptoms, and quality of life in adult patients with chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:39–45.
- Zhai LL, Savage KT, Qiu CC, Jin A, Valdes-Rodriguez R, Mollanazar NK. Chronic Pruritus Responding to Dupilumab - A Case Series. *Medicines*. 2019;6:72.
- Beck KM, Yang EJ, Sekhon S, Bhutani T, Liao W. Dupilumab treatment for generalized prurigo nodularis. *JAMA Dermatol*. 2019;155:118–20.
- Giovannini M, Mori F, Oranges T, Ricci S, Barni S, Canessa C, et al. Dupilumab treatment of prurigo nodularis in an adolescent. *Eur J Dermatol*. 2021;31:104–6.
- Giura MT, Viola R, Fierro MT, Ribero S, Ortoncelli M. Efficacy of dupilumab in prurigo nodularis in elderly patient. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13201.
- Criado PR, Pincelli TP, Criado RFJ. Dupilumab as a useful treatment option for prurigo nodularis in an elderly patient with atopic diathesis. *Int J Dermatol*. 2020;59:e358–61.
- Wieser JK, Mercurio MG, Somers K. Resolution of treatment-refractory prurigo nodularis with dupilumab: A Case series. *Cureus*. 2020;12:e8737.
- Murphy AJ, Macdonald LE, Stevens S, Karow M, Dore AT, Pobursky K, et al. Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111:5153–8.
- Zeidler C, Stander S. The pathogenesis of prurigo nodularis - 'Super-Itch' in exploration. *Eur J Pain*. 2016;20:37–40.
- Vaidya DC, Schwartz RA. Prurigo nodularis: a benign dermatosis derived from a persistent pruritus. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2008;16:38–44.
- Iking A, Grundmann S, Chatzigeorgakidis E, Phan NQ, Klein D, Ständer S. Prurigo as a symptom of atopic and non-atopic diseases: aetiological survey in a consecutive cohort of 108 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:550–7.
- Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell*. 2017;171:217–28.
- Fukushi S, Yamasaki K, Aiba S. Nuclear localization of activated STAT6 and STAT3 in epidermis of prurigo nodularis. *Br J Dermatol*. 2011;165:990–6.
- Belzberg M, Alphonse MP, Brown I, Williams KA, Khanna R, Ho B, et al. Prurigo nodularis is characterized by systemic and cutaneous T helper 22 immune polarization. *J Invest Dermatol*. 2021;141:2208–18.
- Sugaya M. The role of Th17-related cytokines in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1314.
- de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018;178:1083–101.
- Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371:130–9.
- Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1282–93.
- Ariëns LFM, van der Schaft J, Spekhorst LS, Bakker DS, Romeijn GLE, Kouwenhoven TA, et al. Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-Week results from the Dutch BioDay registry. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1000–9.
- Patruno C, Fabbrocini G, Longo G, Argenziano G, Ferrucci SM, Stingeni L, et al. Effectiveness and safety of long-term dupilumab treatment in elderly patients with atopic dermatitis: a Multicenter real-life observational study. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:581–6.
- Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:2335–48.