



Eficácia e segurança em médio prazo e potenciais preditores de resposta ao upadacitinibe em pacientes com dermatite atópica moderada a grave: estudo retrospectivo observacional multicêntrico☆☆

Prezado Editor,

O tratamento da dermatite atópica (DA) ainda apresenta desafio terapêutico. A recente aprovação de terapias direcionadas abriu novos caminhos para o tratamento, com upadacitinibe, um inibidor seletivo da Janus quinase (JAK) 1,¹ destacando-se como sólida opção. Ensaios clínicos¹ e estudos da prática clínica²⁻⁷ demonstraram a eficácia e a segurança do upadacitinibe no tratamento de DA moderada a grave. Esses estudos destacam seu potencial em alcançar melhoras significantes na gravidade da doença e nos resultados relatados pelos pacientes.²⁻⁷ Entretanto, a variabilidade na resposta dos pacientes requer mais investigação sobre os preditores de sucesso terapêutico e o impacto potencial da intervenção precoce na modificação da doença em longo prazo. O presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança em médio prazo do upadacitinibe na prática clínica e identificar potenciais preditores de resposta em pacientes com DA moderada a grave.

Foi realizado estudo multicêntrico retrospectivo não intervencionista nos Departamentos de Dermatologia de nove hospitais espanhóis de junho de 2023 a junho de 2024. Os pacientes descritos neste manuscrito deram consentimento informado para a publicação dos detalhes de seus casos. O estudo incluiu adolescentes e adultos com DA moderada a grave tratados com 15 ou 30mg de upadacitinibe em ambiente de prática clínica diária. Nenhuma medicação sistêmica concomitante foi prescrita. Os dados basais dos pacientes incluíram idade, gênero, comorbidades, duração da doença e tratamentos anteriores. A gravidade da doença foi avaliada usando o *Eczema Area and Severity Index* (EASI), Área de Superfície Corporal (ASC), Avaliação Global do Investigador (IGA, do inglês *Investigator Global Assessment*) para DA e a escala *Numerical Rating Scale* (NRS) de prurido nas semanas 4, 16 e 24. A qualidade de vida foi avaliada pelo *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). A resposta da *Minimal Disease Activity* (MDA)⁸, (EASI $\leq$ 3 e pico de prurido NRS $\leq$ 1) foi avaliada na semana 24. Eventos adversos relacionados ao medicamento foram registrados ao longo do estudo. O desfecho primário foi analisar a influência das variáveis (gênero, IMC, anos de atraso no diagnóstico, presença de comorbidades atópicas, fatores de risco cardiovascular, envolvimento de áreas especiais, número de tratamentos anteriores e exposição ao dupilumabe) na resposta terapêutica na semana 24. O desfecho secundário foi analisar a evolução da resposta em termos de escores absolutos de EASI, ASC,

IGA, DLQI e NRS de prurido nas semanas 4, 16 e 24 e o perfil de segurança do medicamento. Estatísticas descritivas foram usadas para avaliar as características da amostra. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para avaliar a normalidade das variáveis. Variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão (DP). Variáveis qualitativas foram expressas como distribuições de frequência relativa. Regressão linear múltipla foi usada para explorar potenciais fatores associados, considerando a redução absoluta nos escores EASI e NRS como variáveis dependentes. A significância estatística foi considerada se os valores de p fossem $< 0,05$.

Foram incluídos 63 pacientes, com média de idade de 42,65 anos (DP = 18,42). As características dos pacientes são detalhadas na [tabela 1](#). Upadacitinibe foi o primeiro tratamento sistêmico para 16,1% dos pacientes. A maioria dos pacientes (60,5%) recebeu uma dose diária de upadacitinibe de 30mg. Apenas 5,5% dos pacientes mudaram de 30mg para 15mg após atingir a resposta ideal. A exposição média ao upadacitinibe 15 ou 30mg foi de 11,9 meses (DP = 8,38). A resposta ao tratamento em termos de escores EASI, IGA, ASC, DLQI e pico de prurido NRS são detalhadas na [tabela 2](#). Não foram observadas diferenças significantes entre os pacientes tratados com doses de 15 vs. 30mg e aqueles anteriormente tratados com dupilumabe vs. não tratados. Não foram observadas diferenças na eficácia do upadacitinibe entre diferentes fenótipos de DA. Os critérios MDA⁸ na semana 24 foram alcançados por 55,5% (IC 95% 42,72-67,28) dos pacientes. Entre as variáveis analisadas, o número de anos de atraso no diagnóstico ($p = 0,013$) e o número de tratamentos anteriores ($p = 0,038$) mostraram associação estatisticamente significativa com a resposta EASI, e o número de tratamentos anteriores ($p = 0,010$) mostrou associação estatisticamente significativa com o escore NRS de prurido na semana 24, respectivamente. A presença de histórico familiar de DA foi associada a aumento estatisticamente significativo no escore EASI ($p = 0,036$; [tabela 3](#) e [tabela 4](#)). Vinte pacientes foram seguidos até a semana 52 e apresentaram escore EASI absoluto médio de 2,57 (DP = 5,21), 90% de IGA 0-1 e NRS de prurido de 0,89 (DP = 1,94); 75% (IC 95% 64,31-85,69) deles atingiram MDA,⁸ definido por EASI $\leq$ 3 e NRS de prurido $\leq$ 1. O perfil de segurança do upadacitinibe foi favorável. Infecções ou eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE, do inglês *major adverse cardiovascular events*) não foram relatados. Cinco pacientes apresentaram linfopenia transitória e isolada (750–1000 mm³), que se resolveu espontaneamente. Nenhum paciente interrompeu o medicamento durante o seguimento.

Na presente série, o tratamento com upadacitinibe em pacientes com DA moderada a grave mostrou eficácia significativa em médio e longo prazo. Esses resultados são semelhantes aos já relatados em ensaios clínicos e grandes séries da prática clínica.¹⁻⁸ Os pacientes da presente série exibiram perfis de doença grave e resistência a múltiplas terapias sistêmicas, incluindo biológicos, o que contrasta com os perfis tipicamente vistos em ensaios clínicos.¹ Além disso, na semana 16, mais de 50% dos pacientes atingiram MDA (definido na presente série como EASI $\leq$ 3 e pico de prurido NRS $\leq$ 1), um critério de resposta mais rigoroso recentemente proposto por Silverberg JI et al.,⁸ que abrange resposta clínica e resultados relatados pelo paciente (PROs, do inglês *patient-reported outcomes*). A porcentagem de MDA aumentou para 75% na semana 52. É digno de nota que, apesar da alta proporção de pacientes que alcançaram melhoras substanciais no escore EASI, pico de prurido NRS e índice IGA, o número de anos de atraso no diagnóstico e o número de tratamentos anteriores podem influenciar negativamente a resposta terapêutica, destacando a importância do tratamento precoce.⁹ Isso reforça a hipótese recente em relação a casos avançados e de longa data, de que as principais citocinas envolvidas na inflamação cutânea, particularmente as citocinas Th2 (Interleucina [IL]-4, IL-5, IL-13, IL-31)/via JAK-1 também podem estar implicadas na promoção do prurido a nível neuronal (neuroinflamação), cronificando assim o processo.¹⁰ Isso levanta a questão de se a intervenção precoce para DA poderia levar à modificação da doença, seja em gravidade ou em persistência futura.⁹ Este estudo tem algumas limitações, das quais a principal deriva de sua natureza observacional e retros-

DOI do artigo original: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.10.009>

☆ Como citar este artigo: Ramos FJM, Pérez CA, Climent SG, Palacios MM, Ginés JR, Abad JS, et al. Mid-term effectiveness, safety, and potential predictors of response of upadacitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicenter observational retrospective study (63-patients). *An Bras Dermatol*. 2025;100:566–9.

☆☆ Trabalho realizado nos seguintes hospitais da Comunidade Valenciana, Espanha: Hospital Universitario Doctor Peset, Hospital Lluís Alcanyís, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Hospital Universitario Virgen de los Lirios, Hospital Arnau de Vilanova, Hospital General Universitario de Castellón, Hospital de la Ribera, Hospital Frances de Borja, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Tabela 1 Características basais dos pacientes

n = 63	
Idade (anos) (DP)	42,65 anos (18,42)
Gênero (feminino)	43,64%
História familiar de DA	29,27%
IMC (kg/m ²) (DP)	24,11 (8,05)
Anos de atraso no diagnóstico (DP)	4,56 (6,16)
Comorbidades atópicas	69,09%
Alergia alimentar	25,93%
Rinite	50,91%
Asma	41,82%
Fatores de risco cardiovascular	30,91%
Áreas especiais	85,45%
Eczema das mãos	56,36%
Facial/pescoço	74,55%
Genital	20,00%
EASI basal (DP)	18,98 (7,25)
Pico de prurido NRS basal (DP)	7,60 (1,61)
IGA basal (DP)	3,10 (0,62)
Número de tratamentos anteriores (DP)	1,35 (0,95)
Tratamentos clássicos anteriores ou fototerapia	
Ciclosporina	43,64%
Metotrexato	9,09%
Azatioprina	9,09%
Micofenolato	3,29%
Fototerapia	12,73%
Tratamentos avançados anteriores	
Dupilumabe	44,3%
Traloquinumabe	3,64%
Baricitinibe	1,82%
Abrocitinibe	1,82%
Tempo de exposição (meses) ao upadacitinibe (DP)	11,92 (8,38)

IMC: índice de massa corpórea; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; NRS: *Numerical Rating Scale*; IGA: *Investigator Global Assessment*.

Tabela 2 Resposta ao tratamento com upadacitinibe durante o período de seguimento

	Média basal ^a (DP)	Média semana 4 (DP)	Média semana 16 (DP)	Média semana 24 (DP)
EASI (DP)	18,98 (7,25)	3,02 (3,81)	1,15 (2,22)	0,84 (2,27)
ASC (DP)	24,66 (15,78)	3,94 (4,77)	1,84 (3,96)	0,85 (2,74)
DLQI (DP)	16,48 (6,42)	3,30 (5,27)	1,48 (2,64)	0,77 (1,92)
IGA (valor e %)	3-4 (87,5%)	3-4 (4,8%)	3-4 (4,5%)	3-4 (2,5%)
	2 (12,5%)	2 (12,2%)	2 (8,5%)	2 (5,5%)
		0-1 (83%)	0-1 (87%)	0-1 (93%)
Pico de prurido NRS (DP)	7,60 (1,61)	1,61 (1,87)	0,70 (1,30)	0,45 (1,25)

EASI, *Eczema Area and Severity Index*; ASC, área de superfície corporal; DLQI, *Dermatology Life Quality Index*; IGA, *Investigator Global Assessment*; NRS pruritus, *Numeric Rating Scale* para prurido.

^a Foram utilizados a média e o desvio-padrão, exceto para IGA.

pectiva, que não permite que dados ausentes sejam recuperados. Além disso, apenas pacientes que utilizaram upadacitinibe por pelo menos 24 semanas foram analisados, e aqueles que descontinuaram o medicamento não foram avaliados. Isso pode superestimar as taxas de sucesso e segurança na atual amostra. Outras limitações incluíram o pequeno tamanho amostral e os ajustes estatísticos realizados, o que pode impactar a precisão e generalização dos

resultados. Em conclusão, o upadacitinibe é apresentado como alternativa eficaz no tratamento da DA moderada a grave, com melhora significativa observada no seguimento em médio e longo prazo. Apesar dos resultados promissores, a intervenção precoce continua crucial em virtude do potencial impacto negativo de atrasos no diagnóstico e múltiplos tratamentos anteriores na resposta terapêutica.

Tabela 3 Modelo de regressão linear múltipla explorando a influência de variáveis (gênero, IMC, anos de atraso no diagnóstico, presença de comorbidades atópicas, fatores de risco cardiovascular, envolvimento de áreas especiais, número de tratamentos anteriores e exposição ao dupilumabe) na resposta terapêutica em relação ao escore EASI na semana 24

EASI/ Variáveis	Coef	Erro padrão	T	p> t	[0,025	0,975]
Intercepto	21,4782	4,598	4,674	0,0	12,384	30,572
Gênero	-1,6871	1,211	-1,393	0,165	-4,078	0,704
IMC (Kg/m ²)	-0,0332	0,296	-0,112	0,911	-0,616	0,55
Anos de atraso no diagnóstico	0,3592	0,142	2,528	0,013	0,078	0,64
História familiar	2,7874	1,322	2,108	0,036	0,175	5,4
Comorbidades atópicas	-1,1373	1,225	-0,928	0,355	-3,554	1,279
Fatores de risco de DCV	2,7548	1,557	1,769	0,09	-0,409	5,718
Áreas especiais	1,4782	1,598	0,925	0,357	-1,679	4,635
Número de tratamentos anteriores	0,9873	0,472	2,092	0,038	0,053	1,921
Dupilumabe	-0,1421	0,296	-0,48	0,632	-0,724	0,439

IMC, índice de massa corporal, DCV, doença cardiovascular.

Tabela 4 Modelo de regressão linear múltipla explorando a influência de variáveis (gênero, IMC, anos de atraso no diagnóstico, presença de comorbidades atópicas, fatores de risco cardiovascular, envolvimento de áreas especiais, número de tratamentos anteriores e exposição ao dupilumabe) na resposta terapêutica em relação ao NRS de prurido na semana 24

NRS de prurido/variáveis	Coef	Erro padrão	t	p> t	[0,025	0,975]
Intercepto	4,4782	0,598	7,491	0,0	3,298	5,659
Gênero	-0,6871	0,455	-1,51	0,133	-1,587	0,213
IMC (Kg/m ²)	0,0332	0,116	0,287	0,774	-0,195	0,261
Anos de atraso no diagnóstico	0,0592	0,056	1,056	0,293	-0,051	0,169
História familiar	0,4874	0,518	0,94	0,349	-0,534	1,509
Comorbidades atópicas	-0,6373	0,482	-1,322	0,188	-1,588	0,313
Fatores de risco de DCV	0,7548	0,626	1,206	0,23	-0,482	1,991
Áreas especiais	0,4782	0,618	0,774	0,44	-0,742	1,698
Número de tratamentos anteriores	0,4873	0,186	2,62	0,01	0,122	0,853
Dupilumabe	0,0421	0,116	0,362	0,717	-0,187	0,271

IMC, índice de massa corporal, DCV, doença cardiovascular.

Suporte financeiro

Nenhum.

Victor González Delgado: Contribuiu para a concepção e planejamento do estudo, obtenção e interpretação dos dados, elaboração e redação do manuscrito e revisão do presente trabalho.

Contribuição dos autores

Francisco Javier Melgosa Ramos: Contribuiu para a concepção e planejamento do estudo, obtenção e interpretação dos dados, elaboração e redação do manuscrito e revisão do presente trabalho.

Carlos Abril Pérez: Contribuiu para a concepção do estudo, obtenção e interpretação dos dados e revisão do presente trabalho.

Santiago Guillén Climent: Contribuiu para obtenção e interpretação dos dados, e revisão do presente trabalho.

Maria Matellanes Palacios: Contribuiu para a obtenção e interpretação dos dados e revisão do presente trabalho.

Juncal Roca Ginés: Contribuiu para a obtenção e interpretação dos dados e revisão do presente trabalho.

Javier Sabater Abad: Contribuiu para a obtenção e interpretação dos dados e revisão do presente trabalho.

Eduardo Bernia Petit: Contribuiu para a obtenção e interpretação dos dados e revisão do presente trabalho.

Andrés Casanova Esquembre: Contribuiu para a obtenção e interpretação dos dados e revisão do presente trabalho.

Andrea Estébanez Corrales: Contribuiu para a obtenção e interpretação dos dados e revisão do presente trabalho.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Os pacientes descritos neste manuscrito deram consentimento informado para a publicação dos detalhes de seus casos.

Referências

1. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HCH, Katoh N, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of follow-up data from the Measure Up 1 and Measure Up 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2022;158:404-13.
2. Chiricozzi A, Gori N, Narcisi A, Balato A, Gambardella A, Ortoncelli M, et al. Effectiveness and safety of upadacitinib in the treatment of moderate-severe atopic dermatitis: a

- multicentric, prospective, real-world, cohort study. *Drugs RD*. 2022;22:245–52.
3. Pereyra-Rodríguez JJ, Herranz P, Figueras-Nart I, Perez B, Elosua M, Munera-Campos M, et al. Upadacitinib for the treatment of atopic dermatitis in a Spanish cohort-real life: fifty-two-week follow-up results. *Dermatitis*. 2022;33:S124–7.
 4. Gargiulo L, Ibba L, Cortese A, Avagliano J, Valenti M, Costanzo A, et al. Real-life effectiveness and safety of upadacitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: a single-center 16-week study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13:651–60.
 5. Melgosa Ramos FJ, González-Delgado V, Motilla JMS, Marta GP, Mateu Puchades A, Sergio SA. Upadacitinib effectiveness in moderate-to-severe atopic dermatitis: a real-life multicentre and retrospective study. *Australas J Dermatol*. 2023;64:e361–4.
 6. Tran V, Ross G. A real-world Australian experience of upadacitinib for the treatment of severe atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*. 2023;64:e352–6.
 7. Chiricozzi A, Ortoncelli M, Schena D, Gori N, Ferrucci SM, Babino G, et al. Long-term effectiveness and safety of upadacitinib for atopic dermatitis in a real-world setting: an interim analysis through 48 weeks of observation. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24:963–4.
 8. Silverberg JI, Gooderham M, Katoh N, Aoki V, Pink AE, Binauer Y, et al. Combining treat-to-target principles and shared decision-making: international expert consensus-based recommendations with a novel concept for minimal disease activity criteria in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38:2139–48.
 9. Auyeung KL, Kim BS. Emerging concepts in neuropathic and neurogenic itch. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131:561–6.
 10. Jacobson ME, Seshadri RS, Morimoto R, Grinich E, Haag C, Nguyen K, et al. Early intervention and disease modification in atopic dermatitis-the current state of the field and barriers to progress. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38:665–72.

Francisco Javier Melgosa Ramos ^{ID a,b,*}, Carlos Abril Pérez ^{ID c}, Santiago Guillén Climent ^{ID d}, María Matellanes Palacios ^{ID e}, Juncal Roca Ginés ^{ID f}, Javier Sabater Abad ^{ID g}, Eduardo Bernia Petit ^{ID e}, Andrés Casanova Esquembre ^{ID h}, Andrea Estébanez Corrales ^{ID a}, e Victor González Delgado ^{ID i}

^a Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, Espanha

^b Departamento de Dermatología, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, Valencia, Espanha

^c Departamento de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Espanha

^d Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Virgen de los Lirios, Alcoy, Espanha

^e Departamento de Dermatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Espanha

^f Departamento de Dermatología, Hospital General Universitario, Castellón, Valencia, Espanha

^g Departamento de Dermatología, Hospital de la Ribera, Valencia, Espanha

^h Departamento de Dermatología, Hospital Frances de Borja, Gandía, Valencia, Espanha

ⁱ Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Espanha

* Autor para correspondência.

E-mail: javimelgo2017@gmail.com (F.J. Ramos).

Recebido em 18 de agosto de 2024; aceito em 8 de outubro de 2024

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2025.04.007>

2666-2752/ © 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

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

Access sob a licença de CC BY

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Tipagem de sequência *multilocus* de *Treponema pallidum* em pacientes do gênero masculino com úlceras genitais em clínica pública de infecções sexualmente transmissíveis: novo alelo e resistência quase completa aos macrolídeos ☆,☆☆



Prezado Editor,

Sífilis é infecção sexualmente transmissível de evolução polimórfica causada por *Treponema Pallidum* subespécie *pallidum* (TP). Os sistemas mucocutâneo, neurológico e cardiovascular são os mais afetados, e a transmissão de mãe para filho pode ocorrer em qualquer

fase da gestação.¹ A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou 6,3 milhões de casos anuais no mundo. No Brasil, a sífilis aumentou de 33,9 casos em 2015 para 74,2 casos por 100.000 habitantes em 2019.²

O TP não é cultivável com métodos de cultura padrão. Na prática clínica, o diagnóstico é presuntivo usando testes sorológicos. Diferentes técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*) têm sido usadas para o diagnóstico,³ e o sequenciamento de DNA é cada vez mais utilizado para estudar diversidade genética, dinâmica de transmissão, virulência e padrões de resistência.⁴ A genotipagem por tipagem de sequência *multilocus* (MLST, do inglês *multilocus sequence typing*) nos loci cromossômicos TP0136, TP0548 e TP0705 possibilita melhor discriminação de cepas de TP e tornou possível a criação de um banco de dados de análise epidemiológica (<https://pubmlst.org/organisms/treponema-pallidum>). Diferentes loci, alelos distintos e sua combinação definem o perfil alélico e o tipo de sequência (TS). A análise do rRNA do gene 23S pode complementar a identificação de mutações (A2058G ou A2059G) que estão relacionadas à resistência a macrolídeos.⁵

O objetivo do presente estudo foi detectar e genotipar TP por meio de MLST em úlceras genitais presuntivas de sífilis (GUPS, do inglês *genital ulcers presumptive of syphilis*).

Foram analisadas amostras de exsudato de GUPS obtidas de pacientes do gênero masculino com 18 anos ou mais atendidos em clínica pública de Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) em Porto Alegre, Brasil, de julho de 2019 a março de 2019. A coleta da amostra foi realizada com cotonete seco. A extração de DNA foi realizada utilizando PureLink® Genomic Kit (Invitrogen®, Thermo Fisher Scientific). A detecção foi feita por meio de amplificação por PCR de 260 pb do gene *tpp47* com DNA usando

DOI do artigo original: <https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.10.008>

☆ Como citar este artigo: Esteves LS, Grassi VMT, Grassi LT, Nicola MRC, Silva MSN, Rossetti MLR, et al. Multilocus sequence typing of *Treponema pallidum* in male patients with genital ulcers in a public sexually transmitted infections clinic: a new allele and almost complete macrolide resistance. *An Bras Dermatol*. 2025;100:569–73.

☆☆ Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia Sanitária, Porto Alegre, RS, Brasil.