



ARTIGO ORIGINAL

Eficácia e segurança do dupilumabe em pacientes com penfigoide bolhoso moderado a grave: revisão sistemática e metanálise ☆,☆☆

Júlia Opolski Nunes da Silva ^a, Rodrigo Ribeiro e Silva ^a,
Paulo Victor Zattar Ribeiro ^{a,*}, Patrícia Silva Farah ^b e Raquel Bissacotti Steglich ^c

^a Departamento de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

^c Departamento de Dermatologia, Universidade da Região de Joinville, Joinville, SC, Brasil

Recebido em 7 de maio de 2024; aceito em 4 de agosto de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Dupilumabe;
Interleucina-4;
Metilprednisolona;
Penfigoide bolhoso;
Prurido

Resumo

Objetivo: Avaliar a segurança e eficácia do dupilumabe no tratamento do penfigoide bolhoso moderado a grave.

Métodos: Foi realizada revisão sistemática e metanálise de estudos comparativos de dupilumabe combinado com corticosteroides e corticoterapia convencional isolada em pacientes com penfigoide bolhoso moderado a grave. As bases de dados PubMed, Embase e Cochrane foram pesquisadas para estudos publicados até dezembro de 2023. Os dados foram extraídos de relatos publicados e a avaliação da qualidade foi realizada de acordo com as recomendações da Cochrane.

Resultados: No total, quatro estudos envolvendo 127 pacientes foram incluídos, dos quais 53 receberam dupilumabe combinado com corticosteroides, enquanto os outros 74 receberam corticosteroides isoladamente. Em relação à eficácia, o dupilumabe diminuiu o tempo até a interrupção da formação de novas bolhas (DM = -5,13 dias; IC95% -7,12 a -3,15; $p < 0,0001$) e demonstrou maior redução no *Bullous Pemphigoid Disease Area Index* (DM = -3,90; IC95% -5,52 a -2,27; $p < 0,0001$) e na *Numeric Rating Scale for Pruritus* (DMP = -1,37; IC95% -2,02 a -0,72; $p < 0,0001$) em comparação com pacientes que receberam terapia convencional. Quanto aos desfechos de segurança, eventos adversos (RR = 0,78; IC95% 0,58 a 1,05; $p = 0,10$) e recorrências (RR = 0,50; IC95% 0,19 a 1,36; $p = 0,17$) não houve significância. As principais limitações foram estudos retrospectivos com amostras pequenas, e resultados limitados na prática clínica e risco geral moderado de viés.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.08.008>

☆ Como citar este artigo: Silva JON, Silva RR, Zattar Ribeiro PV, Farah PS, Steglich RB. Efficacy and safety of dupilumab in patients with moderate-to-severe bullous pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. An Bras Dermatol. 2025;100. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.08.008>.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade da Região de Joinville, Joinville, SC, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: pvzattar@hcrp.usp.br (P.V. Zattar Ribeiro).

Conclusão: Em comparação com a terapia convencional, o dupilumabe diminuiu o tempo até a interrupção da formação de novas bolhas em 5,13 dias, bem como melhora do *Disease Area Index* e prurido, sem interferir nos eventos adversos e na recorrência.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O penfigoide bolhoso (PB) é a doença bolhosa autoimune mais comum em pacientes idosos, apresentando prurido e bolhas tensas.^{1,2} É comumente associada a neoplasias, medicamentos e outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico e esclerodermia.³ O tratamento convencional do PB é feito com base em corticosteroides sistêmicos associados ou não a imunossupressores. Essa terapia é limitada devido aos eventos adversos causados pelas comorbidades associadas e ao longo tempo de uso em pacientes idosos.^{4,5}

Embora a fisiopatologia não seja clara, o PB é mediado por anticorpos que têm como alvo as proteínas hemidesmosomos – BP180 e BP230. Estudos identificaram que as células T auxiliares (Th2) respondem produzindo citocinas como as interleucinas (IL)-4, -5, -9 e -13, que poderiam induzir a produção de IgE em linfócitos B, contribuindo para a perda de tolerância contra BP180 e eosinofilia.^{6,7}

O dupilumabe (DP) é anticorpo monoclonal humanizado recombinante diretamente direcionado à subunidade alfa do receptor da IL-4 que foi aprovado para dermatite atópica moderada a grave. Além disso, o DP bloqueia a transdução de sinal a jusante das citocinas fundamentais IL-4 e IL-13 na inflamação tipo 2 e na gênese do prurido.⁸

Considerando a correlação entre a fisiopatologia do PB e a farmacocinética do DP, bem como seu papel emergente no tratamento da dermatite atópica, é necessária investigação mais aprofundada para avaliar o potencial do DP como nova terapia para doenças bolhosas autoimunes. A última revisão sistemática e metanálise sobre o assunto avaliou diversos agentes biológicos para o PB, uma vez que os dados eram limitados.³ Desde então, dois estudos recentes foram publicados, aumentando substancialmente a população avaliada.^{9,10} Outra revisão sistemática analisou rituximabe, omalizumabe e dupilumabe, incluindo apenas 36 pacientes tratados com dupilumabe e sem grupo controle para comparação adequada.¹¹ A escassez de ensaios clínicos randomizados nesse campo destaca múltiplos desafios e implicações, com base no uso de longa data de corticosteroides como tratamento primário para o PB.^{4,5} Preocupações éticas emergem ao projetar-se ensaios comparando terapias mais recentes, como o dupilumabe, com os padrões estabelecidos, dada a eficácia bem documentada dos corticosteroides e a raridade do PB, bem como investimentos financeiros e de recursos significantes para tais estudos.

À luz dessa questão, foi realizada revisão sistemática e metanálise avaliando a eficácia e a segurança do DP combinado com corticosteroides e terapia convencional com corticosteroides isoladamente, explorando populações com PB moderado a grave.

Métodos

A inclusão nesta metanálise foi restrita a estudos que atenderam a todos os seguintes critérios, de acordo com a estratégia PICOS: 1) população: pacientes com PB moderado a grave; 2) intervenção: DP associado à metilprednisolona; 3) comparação: corticosteroide isolado; 4) desfechos (*outcomes*): qualquer um dos desfechos desejados descritos abaixo; 5) tipo de estudo: estudos de coorte ou ensaios clínicos escritos em inglês. Foram excluídos estudos sem grupo controle, população com sobreposição, entrada apenas de registro de ensaios clínicos, estudos não humanos e estudos relatados apenas como resumos.

Foi realizada busca sistemática no registro central de ensaios controlados dos bancos de dados PubMed, Embase e Cochrane desde o início até dezembro de 2023 com a seguinte estratégia de pesquisa: “*Dupilumab*” AND “*bullous pemphigoid*”. As referências de todos os estudos incluídos também foram pesquisadas manualmente para quaisquer estudos adicionais. Dois autores (J.O.N. e R.R.S.) extraíram os dados de maneira independente, seguindo critérios de busca predefinidos e avaliação de qualidade. O protocolo de metanálise prospectiva foi registrado no PROSPERO sob o número de registro CRD42024498942.

Os resultados incluíram: tempo até a interrupção de formação de novas bolhas (dias), *Bullous Pemphigoid Disease Area Index* (BPDAl), *Numeric Rating Scale* (NRS) para coceira/prurido, tempo para reduzir a metilprednisolona (dias), dosagem cumulativa e de manutenção de metilprednisolona (miligramas), qualquer resultado adverso e recorrência.

Foi avaliado o risco de viés usando a ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-Randomised Studies – of Interventions*).¹² Dois autores independentes completaram a avaliação do risco de viés (R.R.S e J.O.N.S). As discordâncias foram resolvidas por meio de consenso após discutir os motivos das discrepâncias. Cada estudo recebeu risco geral de viés baixo, moderado, grave, crítico ou nenhuma informação de acordo com sete domínios: fatores de confundimento, seleção, classificação da intervenção, desvio da intervenção pretendida, dados ausentes, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados relatados.

A publicação da avaliação de viés com gráficos de funil não é indicada para metanálise com menos de dez estudos incluídos, de acordo com a diretriz da Cochrane Collaboration. Portanto, os autores utilizaram um *checklist*, desenvolvido para facilitar a avaliação da certeza das evidências de acordo com o sistema “*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*” (GRADE), incluindo um questionário sobre viés de publicação.¹³ Essa ferramenta compreende pesquisa abrangente, avaliação da literatura cinzenta, restrição na base do

idioma na seleção do estudo, indicação de grande influência da indústria, assimetria do gráfico de funil e discrepância com os ensaios publicados.

A certeza da evidência foi classificada de acordo com o método GRADE, e uma tabela de resumo dos achados foi gerada pelo GRADEpro GDT. A revisão sistemática e a metanálise foram realizadas e relatadas de acordo com o *Cochrane Collaboration Handbook for Systematic Review of Interventions*, e as diretrizes da declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA).^{14,15}

O software Review Manager 5.3 (Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, Dinamarca) foi utilizado para análise estatística. Razões de risco (RR) com intervalos de confiança de 95% foram usadas para comparar o efeito do tratamento para desfechos categóricos. Os desfechos contínuos foram comparados com a diferença média (DM) e a diferença média padronizada (DMP). Quando os estudos não relataram desvio padrão, o valor de p foi usado para inferir a medida de dispersão, de acordo com as recomendações da Cochrane.¹² Foi avaliada a heterogeneidade com estatística I^2 e teste Q de Cochran; valores de $p < 0,1$ e $I^2 > 25\%$ foram considerados significantes para heterogeneidade. Foi utilizado o modelo de efeito fixo para desfechos com baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$). Caso contrário, o modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird foi usado. Também foram realizadas análises de sensibilidade excluindo estudos individuais para avaliar o impacto de um único estudo em cada desfecho.

Resultados

Como detalhado na figura 1, a pesquisa inicial produziu 238 resultados. Após a remoção dos registros duplicados e estudos com critério de exclusão com base na revisão de título/resumo, 11 estudos permaneceram e foram totalmente revisados para os critérios de inclusão e exclusão; cinco estudos foram excluídos por falta de grupo controle.¹⁶⁻²⁰ Além disso, um estudo foi descartado em virtude de não terem sido usados corticosteroides, e um estudo apresentou sobreposição de populações.^{21,22} Em última análise, um total de 127 pacientes de quatro estudos foram incluídos nessa revisão sistemática e metanálise: 53 tratados com DP combinado com corticosteroides e outros 74 com corticoterapia convencional.^{1,7,9,10}

Dentro dessa coorte, a mediana da idade da coorte de pacientes nos estudos incluídos tendeu a indivíduos na faixa dos 70 anos (média de idade de 74 anos na intervenção e 69 no controle). As características basais das populações de cada estudo são apresentadas na tabela 1.

Com relação à eficácia, o DP diminuiu o tempo até a interrupção da formação de novas bolhas (DM = -5,13 dias; IC95% -7,12 a -3,15; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$; fig. 2) e mostrou redução maior no BPDAl (DM = -3,90; IC95% -5,52 a -2,27; $p < 0,0001$; $I^2 = 46\%$; fig. 3) e na mudança do escore de prurido NRS (DMP = -1,37; IC95% -2,02 a -0,72; $p < 0,0001$; $I^2 = 60\%$; fig. 4) da linha basal em comparação com pacientes que receberam terapia convencional.

Além disso, o tempo para reduzir a metilprednisolona (DM = -25,78 dias; IC95% -36,42 a -15,13; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$; fig. 5) e dosagem cumulativa de metilprednisolona

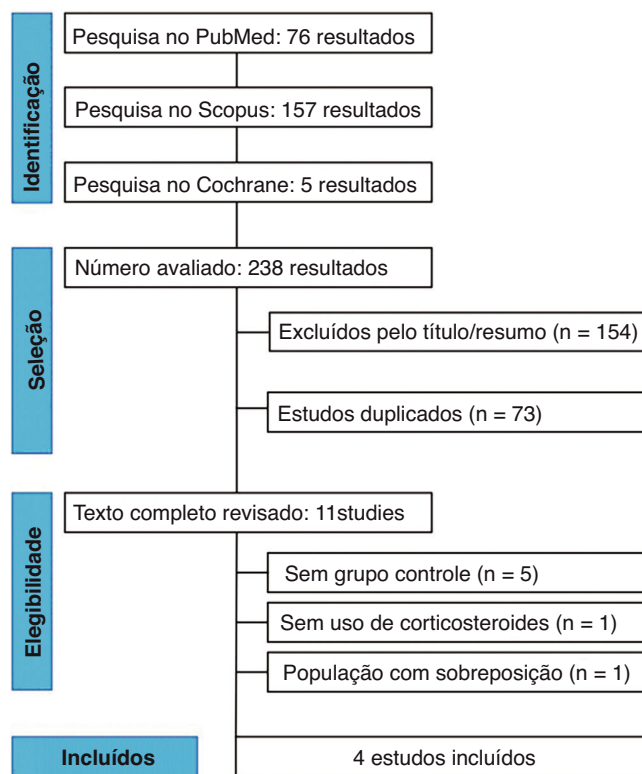


Figura 1 Fluxograma PRISMA de triagem e seleção de estudos.

(DM = -533,88 mg; IC95% -784,45 a -283,31; $p < 0,0001$, $I^2 = 0\%$; fig. 6) foi menor no grupo DP. Enquanto isso, a dose de manutenção (DM = -13,02 mg; IC95% -30,39 a 4,34; $p = 0,14$; $I^2 = 75\%$; fig. 7) não mostrou significância. Já para os resultados relatados nas figuras 5 e 7, apenas dois estudos participaram da análise em decorrência da falta de dados.

Quanto aos desfechos de segurança, qualquer evento adverso (RR = 0,78; IC95% 0,58 a 1,05; $p = 0,10$; $I^2 = 69\%$; fig. 8) e recorrência (RR = 0,50; IC95% 0,19 a 1,36; $p = 0,17$; $I^2 = 0\%$; fig. 9) não mostraram significância. Nenhum evento adverso grave como morte foi relatado pelos estudos incluídos.

A tabela 2 descreve a avaliação individual de cada artigo incluído na metanálise. Em geral, todos os estudos foram considerados com risco moderado de viés. Os principais motivos foram os seguintes: ensaios não randomizados levando a algumas preocupações sobre fatores de confundimento, dois estudos tiveram análises retrospectivas, esquemas de tratamento não completamente expostos na seção de métodos, regularidade da medida de desfecho não claramente declarada e perda de seguimento. Após o uso do checklist, o viés de publicação foi considerado não detectado. Na análise de sensibilidade, não houve impacto de estudos únicos em nenhum dos desfechos relatados.

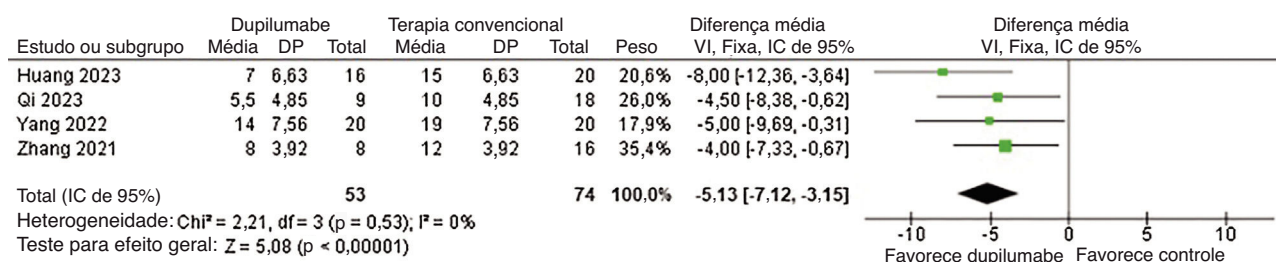
A avaliação da Certeza da Evidência de acordo com o método GRADE revelou baixa certeza para o tempo até a interrupção de formação de bolhas e alteração do BPDAl desde a linha basal; os demais desfechos foram considerados de muito baixa certeza. Os detalhes são encontrados no Resumo dos Achados (tabela 3).

Tabela 1 Características basais dos estudos incluídos na metanálise

	Yang, 2022 ⁷	Zhang, 2021 ¹	Qi, 2023 ¹⁰	Huang, 2023 ⁹
População	PB moderado a grave	PB moderado a grave	PB moderado a grave	PB grave
Intervenção	D 600mg + M < 0,4 mg / kg	D 600 mg + M 0,6 mg/kg + A 2 mg/kg	D 600 mg + M 40 mg	D 600 mg + M 0,4 mg/kg
Controle	M 0,4-0,8 mg/kg	M 0,6 mg/kg + A 2 mg/kg	M 40 mg	M 0,4-0,8 mg/kg
Desenho do estudo	Coorte retrospectiva	Coorte retrospectiva	Ensaio não randomizado	Coorte prospectiva
Seguimento	12 semanas	32 semanas	3 meses	12 meses
Número de pacientes				
Intervenção	20	8	9	16
Controle	20	16	18	20
Total	40	34	27	36
Gênero masculino				
Intervenção	10	3	4	9
Controle	8	6	12	13
Total	18	9	16	22
Idade (anos)				
Intervenção	72 (54–86)	64,5 (45,5–71,75)	72 (71–81,5)	74 ± 13
Controle	72 (51–84)	64,5 (52,25–73,5)	71 (67,25–80,5)	69 ± 12
Duração da doença (meses)				
Intervenção	5 (3–12)	2 (1,25–49,5)	4,5 (0,84–10)	4 (3–8)
Controle	5 (2,5–7)	2,5 (1,0–8,75)	3,5 (1–9,75)	5 (3–9)
BPDAl basal				
Intervenção	37,5 ± 12,1	34,2	53,44 ± 13,22	51 (45–57)
Controle	40,0 ± 9,9	36	55,50 ± 11,63	57 (46–62)
NRS de prurido basal				
Intervenção	19,0/30 ± 3,4	4–10/10 ± 7,9	5–9/10	9/10 (8–10)
Controle	18,2/30 ± 3,1	4–10/10 ± 6,3	5–9/10	8/10 (8–10)
Nível de IgE basal				
Intervenção	1507,9 ± 829,1	308–18,500	NA	550 (170–2143)
Controle	1989,3 ± 955,6	215–6,550	ND	1589 (1309–1942)
EOS % basal				
Intervenção	ND	9,6%–24,8%	ND	10% (6–17)
Controle	ND	5,4%–23,5%	ND	10% (7–12)

PB, penfigoide bolhoso; D, dupilumabe; M, metilprednisolona; A, azatioprina; BPDAl, *Bullous Pemphigoid Disease Area Index*; NRS, *Numeric Rating Scale*; EOS, eosinofilia; ND, não disponível.

* Número absoluto (porcentagem) e mediana (desvio padrão).

**Figura 2** Diferença média de tempo para interromper a formação de novas bolhas (dias) com dupilumabe em comparação com a terapia convencional.

Discussão

Nesta revisão sistemática e metanálise de quatro estudos e 127 pacientes, o DP combinado com corticosteroides foi comparado à corticoterapia convencional isolada em pacientes com PB moderado a grave. Os principais achados foram os seguintes: 1) DP diminuiu o tempo até a interrupção de formação de novas bolhas com DM de $-5,13$ dias; 2) houve

redução 3,90 maior do BPDAl no grupo DP; 3) o DP reduziu significativamente o escore de prurido NRS com DMP de $-1,37$, em comparação com a terapia convencional; 4) não houve diferenças em relação a eventos adversos e recorrência.

Os corticosteroides tópicos de alta potência são considerados tratamento de primeira linha para o PB, como demonstrado em ensaio clínico randomizado e controlado,

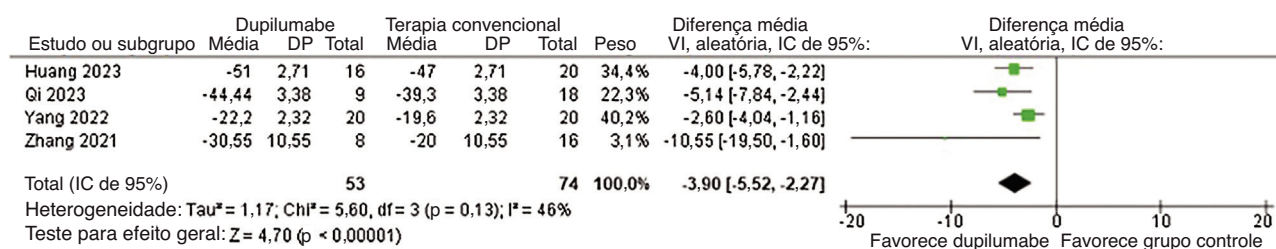


Figura 3 Diferença média do *Bullous Pemphigoid Disease Area Index* (BPDAI) com dupilumabe em comparação com a terapia convencional.

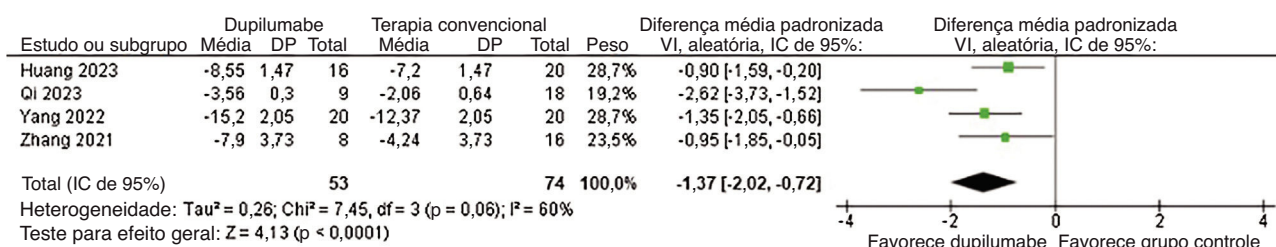


Figura 4 Diferença média padronizada da *Numeric Rating Scale* para prurido com dupilumabe em comparação com a terapia convencional.

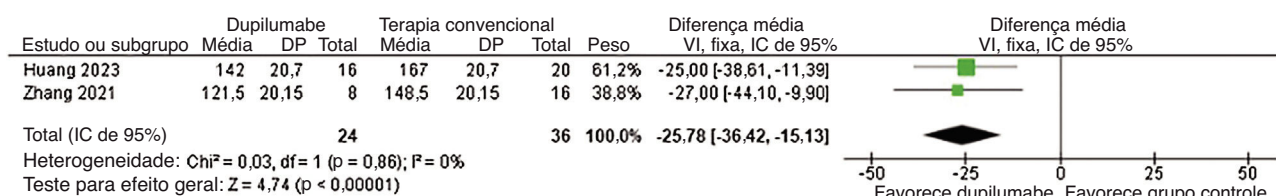


Figura 5 Diferença média de tempo para reduzir a metilprednisolona (dias) com dupilumabe em comparação com a terapia convencional.

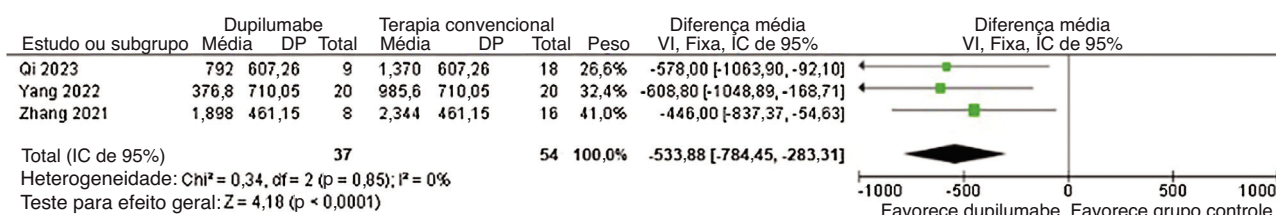


Figura 6 Diferença média da dosagem cumulativa de metilprednisolona (miligramas) com dupilumabe em comparação com a terapia convencional.

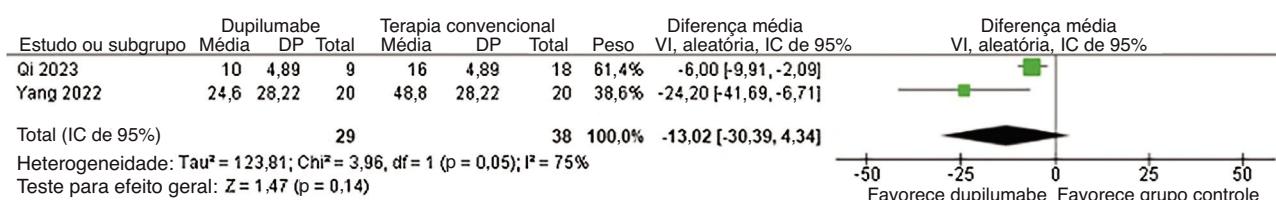


Figura 7 Diferença média da dose de manutenção de metilprednisolona (miligramas) com dupilumabe em comparação com a terapia convencional.

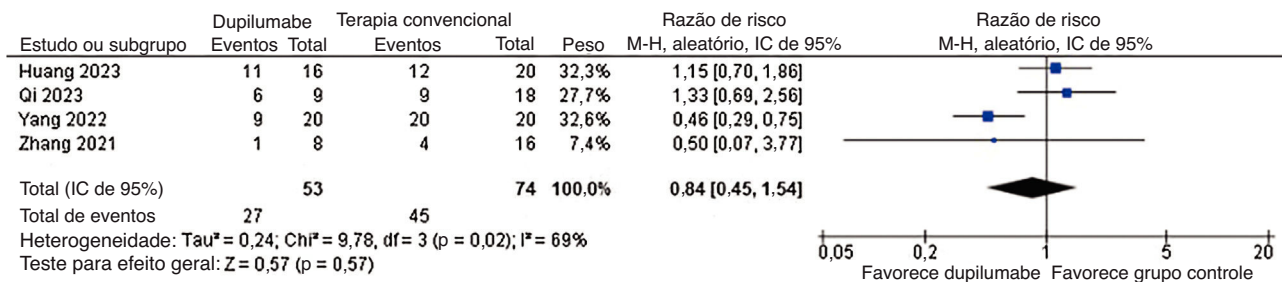


Figura 8 Razão de risco de quaisquer eventos adversos com Dupilumabe em comparação com a terapia convencional.

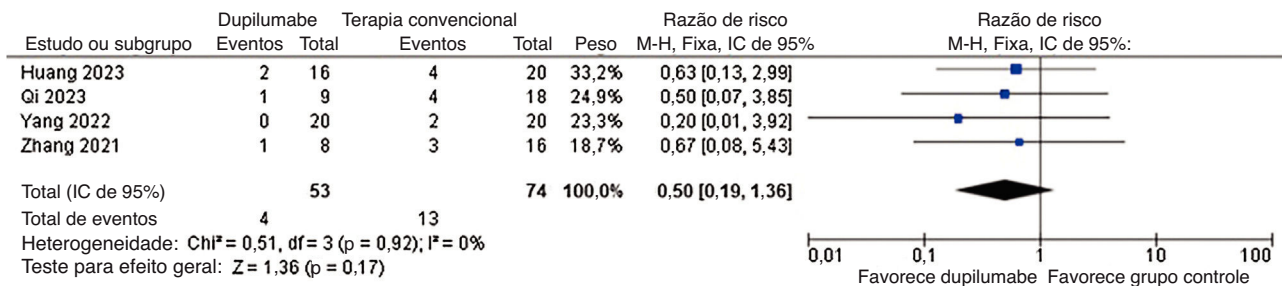


Figura 9 Razão de risco de recorrência com dupilumabe em comparação com a terapia convencional.

Tabela 2 Avaliação de risco de viés dos estudos incluídos na metanálise

Domínio de viés	Yang, 2022	Zhang, 2021	Qi, 2023	Huang, 2023
Fatores de confundimento	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
Seleção	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo
Classificação das intervenções	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
Desvio das intervenções pretendidas	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
Dados ausentes	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado
Mensuração de resultados	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
Seleção do resultado relatado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Risco geral de viés	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado

que encontrou eficácia semelhante com redução dos efeitos colaterais e da taxa de mortalidade quando comparados à terapia sistêmica.^{23,24} No entanto, a dificuldade de um paciente idoso ou cuidador em aplicar corticosteroides tópicos diariamente em áreas extensas pode levar à seleção de corticosteroide oral para terapia inicial.^{24,25} Nesse sentido, a terapia sistêmica representa um desafio, uma vez que regimes prolongados causam eventos adversos graves.²³

Além disso, a mortalidade do PB variou de 9,3% a 41%, com associação significativa com metilprednisolona sistêmica, revelando a importância do desenvolvimento de terapia poupadora de corticosteroide.^{23,26,27} Os imunossuppressores devem ser considerados tratamento de segunda linha para reduzir a dose de corticosteroides, dependendo do perfil de segurança, da experiência do médico e das comorbidades dos pacientes. Azatioprina, doxiciclina e metotrexato foram as opções mais estudadas, e a imunoglobulina também foi avaliada para casos refratários.^{23,28-30} Williams et al. conduziram ensaio clínico randomizado com 132 pacientes para analisar a eficácia da doxiciclina em comparação com a prednisolona no tratamento do PB.³¹ A doxiciclina não foi tão eficaz quanto a terapia com corti-

coides, com taxa 18,6% menor no controle da doença na 6ª semana, embora tenha apresentado redução de 18,1% ($p = 0,002$) em eventos adversos graves, potencialmente fatais ou fatais em 52 semanas.

Não há evidências de qualidade que apontem para terapia poupadora de corticosteroides eficaz sem a elevação de eventos adversos para o PB, demonstrando a necessidade de investigar novos medicamentos.²³ Considerando o impacto do anti-BP180 no controle da doença, principalmente dos anticorpos IgG4 e IgE, a inibição da IL-4 pode ser opção adequada no tratamento do PB, por exemplo, o DP.³²

Uma revisão Cochrane publicada recentemente recomenda corticosteroide tópico para PB localizado como alternativa à prednisolona oral em relação a eventos adversos. Além disso, a doxiciclina também pode ser utilizada como abordagem inicial para a maioria dos pacientes com PB. Entretanto, não há recomendação para dupilumabe, provavelmente em virtude da falta de evidências. Outros agentes biológicos não foram superiores ao placebo, como o mepolizumabe.³³

Em relação ao perfil de segurança, um grande ensaio clínico observou que os principais eventos adversos associ-

Tabela 3 Resumo dos achados e certeza das evidências de acordo com o *Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Deline- amento do estudo	Risco de viés	Incons- istência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras consi- derações	Dupilumabe	Terapia Con- ven- cional	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Tempo até interrupção da formação de bolhas (seguimento: variação 3 meses a 12 meses; avaliado com: dias)												
4	estudo observacio- nal	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhuma	53	74	-	DM 0 -5.13 (-7.12 -3.15)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	CRÍTICO
BPDAl (seguimento: variação 3 meses a 12 meses; avaliado com: unidades)												
4	estudo observacio- nal	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhuma	53	74	-	DM 0 -3.90 (-5.52 a -2.27)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	IMPORTANTE
Escore de Prurido NRS (seguimento: variação 3 meses a 12 meses; avaliado com: unidades)												
4	estudo observacio- nal	grave ^a	grave	não grave	grave ^b	nenhuma	53	74	-	DM 0 -1.37 (-2.02 a -0.72)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	IMPORTANTE
Tempo para reduzir a metilprednisolona (seguimento: variação 8 meses a 12 meses; avaliado com: dias)												
2	estudo observacio- nal	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhuma	24	36	-	DM 0 -25.78 (-36.42 a -15.13)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	IMPORTANTE
Dosagem cumulativa de metilprednisolona (seguimento: variação 3 meses a 8 meses; avaliado com: mg)												
3	estudo observacio- nal	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhuma	37	54	-	DM 0 -533.88 (-784.45 a -283.31)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	IMPORTANTE
Dosagem de Manutenção da metilprednisolona (seguimento: média 3 meses; avaliado com: mg)												
2	estudo observacio- nal	grave ^a	grave ^c	não grave	grave ^b	nenhuma	29	38	-	DM 0 -13.02 (-30.39 a 4.34)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	IMPORTANTE
Qualquer evento adverso (seguimento: variação 3 meses a 12 meses; avaliado com: eventos)												
4	estudo observacio- nal	grave ^a	grave ^c	não grave	grave ^b	nenhuma	27/53 (50.9%)	45/74 (60.8%)	RR 0,84 (0,45 a 1,54)	10 menos por 100 (-33 a 33)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	IMPORTANTE
Recorrência (seguimento: variação 3 meses a 12 meses; avaliado com: eventos)												
4	estudo observacio- nal	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhuma	4/53 (7.5%)	13/74 (17.6%)	RR 0,50 (0,19 a 1,36)	9 menos por 100 (- 14 a 6)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	IMPORTANTE

IC, Intervalo de confiança; DM, Diferença média; RR, Razão de risco.

Explicações

^a Esta revisão sistemática incluiu apenas estudos não randomizados, com um risco geral moderado de viés^b Rebaixado devido ao baixo número de participantes, bem como amplos intervalos de confiança^c Desfechos com alta heterogeneidade

ados ao DP foram infecções de tecidos moles e eosinofilia, enquanto conjuntivite, eritema facial, psoríase e pneumonia foram incomuns, relacionados à idade avançada e comorbidades.³² Por outro lado, a presente metanálise não encontrou significância em relação aos eventos adversos, indicando o DP como opção de tratamento viável.

Um painel internacional de especialistas definiu a remissão parcial com terapia mínima como a presença de novas lesões transitórias que cicatrizam em uma semana, enquanto o paciente está recebendo terapia mínima por pelo menos dois meses. Além disso, remissão completa com terapia mínima é a ausência de lesões novas ou estabelecidas ou prurido enquanto o paciente estiver recebendo terapia mínima por pelo menos dois meses. Além disso, os especialistas classificam recorrência/exacerbação como o aparecimento de três ou mais lesões em um mês ou uma lesão eczematosa grande (> 10 cm) que não cicatriza em uma semana, ou extensão de lesões estabelecidas ou prurido diário em paciente que alcançou o controle da doença.³⁴ Considerando esse período, o seguimento dos estudos incluídos foi apropriado para a análise de eficácia, embora períodos mais longos pudessem avaliar melhor a recorrência e outros eventos adversos de longo prazo.

Como o PB causa exacerbações autolimitadas, que duram de vários meses a anos, o manejo envolve melhora na qualidade de vida com eventos adversos mínimos.²³ Em estudos que avaliaram o DP em dermatite atópica, o controle do prurido mostrou aumento importante na satisfação do paciente; portanto, achados semelhantes podem ser esperados para o tratamento do PB.^{35,36}

Após a interrupção do tratamento, aproximadamente metade dos pacientes apresenta recorrência, mais comumente nos primeiros três meses.^{23,37} A literatura sugere que a descontinuação da terapia inicial antes de 16 semanas leva a taxas de recorrência mais altas; portanto, a terapia prolongada pode mostrar resultados superiores.³¹ Desse modo, a terapia de manutenção desempenha papel importante no PB, que consiste em corticosteroides em baixas doses ou clobetasol tópico continuado por até seis meses após a remissão clínica.²³ Entretanto, não houve diferença nas taxas de recorrência entre os grupos na presente metanálise.

A alta heterogeneidade demonstrada nos resultados do presente estudo deve-se a diferentes fatores. O prurido e os eventos adversos do NRS, por exemplo, podem ser afetados pelo não cegamento de indivíduos e examinadores. Enquanto isso, Zhang et al. adicionaram azatioprina a ambos os regimes de tratamento, o que poderia ter impactado os resultados de tempo para redução gradual e dosagem cumulativa de metilprednisolona.¹

Além disso, os desfechos em relação à dosagem e redução gradual de corticosteroides não foram relatados por todos os estudos incluídos, limitando os achados do presente estudo

em virtude do viés da falta de dados. A impossibilidade de coletar dados dos estudos referentes à eosinofilia e à dosagem do nível de IgE não impactou os resultados do presente estudo, uma vez que esses eram desfechos secundários e não representavam desfechos clínicos.

Considerando que a presente metanálise incluiu estudos retrospectivos com amostras pequenas, os resultados têm implicações limitadas na prática clínica. Outra limitação é que a análise de desfechos secundários, como remissão parcial e tempo até a remissão, não foi viável, pois não havia dados suficientes acessíveis. Além disso, o risco geral de viés foi considerado moderado para os quatro estudos, o que levanta preocupações quanto à validade das evidências apresentadas. Esses dados podem ser importantes para orientar ensaios posteriores, uma vez que há apenas um ensaio clínico randomizado em andamento registrado em clinicaltrials.gov.³⁸

Portanto, o DP demonstrou resultados promissores, com redução relevante no tempo até a interrupção de formação de novas bolhas e desfechos clínicos como prurido de acordo com o BPDAL e NRS, sem aumentar a recorrência ou eventos adversos. No entanto, a qualidade das evidências ainda é baixa e ensaios randomizados controlados devem ser conduzidos para atestar a real eficácia e segurança do DP no tratamento do PB moderado a grave.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Júlia Opolski Nunes da Silva: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Rodrigo Ribeiro e Silva: Obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; obtenção, análise e interpretação dos dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Paulo Victor Zattar Ribeiro: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Patrícia Silva Farah: Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Raquel Bissacotti Steglich: Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Zhang Y, Xu Q, Chen L, Chen J, Zhang J, Zou Y, et al. Efficacy and safety of Dupilumab in moderate-to-severe bullous pemphigoid. *Front Immunol.* 2021;12:738907.
2. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L, Calabresi V, Hofmann SC, Hellmark T, et al. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol.* 2008;128:415–26.
3. Lin Z, Zhao Y, Li F, Li J, Huang X. Efficacy and safety of biological agents for pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2023;62:1000–8.
4. Patel PM, Jones VA, Murray TN, Amber KT. A review comparing international guidelines for the management of bullous pemphigoid, pemphigoid gestationis, mucous membrane pemphigoid, and epidermolysis bullosa acquisita. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21:557–65.
5. Suárez-Fernández R, España-Alonso A, Herrero-González JE, Mascaró-Galy JM. Practical management of the most common autoimmune bullous diseases. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:441–55.
6. Messingham KAN, Onoh A, Vanderah EM, Giudice GJ, Fairley JA. Functional characterization of an IgE-Class monoclonal antibody specific for the bullous pemphigoid autoantigen, BP180. *Hybridoma (Larchmt).* 2012;31:111–7.
7. Yang J, Gao H, Zhang Z, Tang C, Chen Z, Wang L, et al. Dupilumab combined with low-dose systemic steroid therapy improves efficacy and safety for bullous pemphigoid. *Dermatologic Therapy.* 2022;35:e15648.
8. Shirley M. Dupilumab: first global approval. *Drugs.* 2017;77:1115–21.
9. Huang D, Zhang Y, Yu Y, Jiang Y, Kong L, Ding Y, et al. Long-term efficacy and safety of dupilumab for severe bullous pemphigoid: a prospective cohort study. *Int Immunopharmacol.* 2023;125:111157.
10. Qi W, Rushan X. The efficacy and safety of dupilumab combined with methylprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid in China. *Int Immunopharmacol.* 2023;118:110050.
11. Cao P, Xu W, Zhang L. Rituximab, omalizumab, and dupilumab treatment outcomes in bullous pemphigoid: a systematic review. *Front Immunol.* 2022;13:928621.
12. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.
13. Meader N, King K, Llewellyn A, Norman G, Brown J, Rodgers M, et al. A checklist designed to aid consistency and reproducibility of GRADE assessments: development and pilot validation. *Syst Rev.* 2014;3:89.
14. Cochrane Training. GRADE Handbook. Acesso em 4 jan. 2024. Disponível em: <https://training.cochrane.org/resource/grade-handbook>.
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
16. Moghadam P, Tancrede E, Bouaziz J-D, Kallout J, Bedane C, Begon E, et al. Efficacy and safety of dupilumab in bullous pemphigoid: a retrospective multicentric study of 36 patients. *Br J Dermatol.* 2023;189:244–6.
17. Liuqi Z, Yan C, Danyang C, Birao F, Rui W, Panpan S, et al. Efficacy and safety of dupilumab in the treatment of 21 cases of bullous pemphigoid: a retrospective study. *Chin J Dermatol.* 2022;480–5.
18. Zhao L, Wang Q, Liang G, Zhou Y, Yiu N, Yang B, et al. Evaluation of dupilumab in patients with bullous pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 2023;159:953–60.
19. Learned C, Cohen SR, Cunningham K, Alsukait S, Santiago S, Lu J, et al. Long-term treatment outcomes and safety of dupilumab as a therapy for bullous pemphigoid: a multicenter retrospective review. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89:378–82.
20. Abdat R, Waldman RA, De Bedout V, Czernik A, McLeod M, King B, et al. Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: a multicenter case series. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:46–52.
21. Velin M, Dugourd PM, Sanchez A, Bahadoran P, Montaudie H, Passeron T. Efficacy and safety of methotrexate, omalizumab and dupilumab for bullous pemphigoid in patients resistant or contraindicated to oral steroids. A monocentric real-life study. *Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:e539–42.
22. Hu L, Huang R, Jiang F, You S, Wu Q. Concomitant use of dupilumab with glucocorticoid in bullous pemphigoid reduces disease severity: a preliminary study. *Immun Inflamm Dis.* 2023;11:e924.
23. Bernard P, Antonicelli F. Bullous pemphigoid: a review of its diagnosis, associations and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18:513–28.
24. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med.* 2002;346:321–7.
25. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol.* 2015;172:867–77.
26. Sticherling M, Franke A, Aberer E, Gläser R, Hertl M, Pfeiffer C, et al. An open, multicentre, randomized clinical study in patients with bullous pemphigoid comparing methylprednisolone and azathioprine with methylprednisolone and dapsone. *Br J Dermatol.* 2017;177:1299–305.
27. Monshi B, Gulz L, Piringer B, Wiala A, Kivaranovic D, Schmidt M, et al. Anti-BP180 autoantibody levels at diagnosis correlate with 1-year mortality rates in patients with bullous pemphigoid. *Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:1583–9.
28. Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* 2017;85:77–84.
29. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2007;143:1536–42.
30. Daniel BS, Borradori L, Hall RP 3rd, Murrell DF. Evidence-based management of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin.* 2011;29:613–20.
31. Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389:1630–8.
32. Zhao L, Wang Q, Liang G, Zhou Y, Yiu N, Yang B, et al. Evaluation of dupilumab in patients with bullous pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 2023;159:953–60.
33. Singh S, Kirtschig G, Anchan VN, Chi C-C, Taghipour K, Boyle RJ, et al. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;8:CD002292.

34. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:479–85.
35. Hashimoto T, Kursewicz CD, Fayne RA, Nanda S, Shah SM, Nattkemper L, et al. Pathophysiologic mechanisms of itch in bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:53–62.
36. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:S28–36.
37. Bernard P, Reguiat Z, Tancrede-Bohin E, Cordel N, Plantin P, Pauwels C, et al. Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol.* 2009;145:537–42.
38. Regeneron Pharmaceuticals. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in adult patients with bullous pemphigoid. *clinicaltrials.gov*; 2023.