



REVISÃO

Eficácia e segurança do nemolizumabe no tratamento do prurigo nodular: revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados^{☆,☆☆}



Ana Carolina Putini Vieira ^{a,*}, Maria Antônia Costa Cruz Akabane ^b,
Gianna Carolinne Graff Caletti ^c, Kélen Klein Heffel ^d
e Amanda Tauana Oliveira e Silva ^e

^a Departamento de Medicina, Universidade de Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil

^c Departamento de Medicina, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil

^d Departamento de Dermatologia, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^e Departamento de Dermatologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil

Recebido em 21 de janeiro de 2025; aceito em 4 de abril de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Anticorpos
monoclonais;
Imunomodulação;
Prurido;
Prurigo

Resumo

Fundamentos: Prurigo nodular (PN) é doença inflamatória cutânea crônica e debilitante, caracterizada por prurido persistente, lesões nodulares pruriginosas firmes e evidências de coceira frequente, como escoriação e liquenificação. Nemolizumabe, um anticorpo monoclonal direcionado à IL-31, demonstrou melhora significativa nas lesões cutâneas, prurido e distúrbios do sono, reduzindo as respostas imunes do tipo 2 no PN.

Objetivos: Avaliar a eficácia e a segurança do nemolizumabe no tratamento de PN por meio da análise sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR).

Métodos: Foi realizada revisão sistemática e metanálise buscando ECR comparando nemolizumabe com placebo para PN nas bases de dados Pubmed, Embase, Cochrane Central e Scopus. A análise estatística utilizou o R Studio 4.3.2.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501210>

[☆] Como citar este artigo: Vieira ACP, Akabane MACC, Caletti GCG, Heffel KK, Silva ATO. Efficacy and safety of nemolizumab in prurigo nodularis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. An Bras Dermatol. 2025;100:501210.

^{☆☆} Trabalho realizado na Universidade de Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil; Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil; Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil; Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil; Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: anacputini@gmail.com (A.C. Vieira).

Resultados: Três ensaios clínicos, envolvendo 630 pacientes, foram incluídos. O nemolizumabe reduziu significativamente o prurido na semana 4 (DM = -32,04; IC 95%: -38,47, -25,62) e na semana 16 (DM = -347,34; IC 95%: -1039,71, 345,04). O sucesso da avaliação global do investigador (AGI) favoreceu o nemolizumabe na semana 16 (RR = 3,50; IC 95%: 2,18, 5,63). Não foram observadas diferenças significantes em eventos adversos (RR = 1,10; IC 95%: 0,97, 1,25) ou eventos adversos graves (RR = 0,77; IC 95%: 0,43, 1,39). O nemolizumabe também reduziu significativamente a neurodermatite.

Limitações do estudo: As limitações incluem a variabilidade na duração do tratamento, o pequeno tamanho amostral e a falta de comparações diretas com outros biológicos.

Conclusão: Esta metanálise mostra que o nemolizumabe melhora significativamente o prurido, as taxas de sucesso da AGI e o PAS > 75% no tratamento de pacientes com PN moderado a grave. Seu perfil de segurança é favorável, sem diferenças significantes nos eventos adversos em comparação ao placebo. Esses achados corroboram o nemolizumabe como tratamento viável para PN moderado a grave.

© 2025 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 cutânea crônica e debilitante, caracterizada por prurido persistente, lesões nodulares pruriginosas firmes e evidências de coceira frequente, como escoriações e liquenificação. É considerado doença relativamente incomum, afetando 72 em cada 100.000 pessoas nos EUA, principalmente adultos de meia-idade a idosos, mulheres e indivíduos de ascendência africana.^{1,2} A condição também pode afetar a saúde mental e emocional dos pacientes, estando fortemente associada a problemas de saúde mental, incluindo depressão, ansiedade e inclinações a automutilação ou pensamentos suicidas.³

A patogênese do PN tem sido associada a intensa resposta inflamatória na pele, com densos infiltrados dérmicos e mediadores de liberação celular, como a interleucina (IL)-13, outras citocinas e neuropeptídeos, que contribuem para a inflamação e o prurido intenso. A desregulação neural também é evidente, com aumento da inervação dérmica e elevação da densidade do receptor do fator de crescimento nervoso (NGFR) e PGP-9.5. Ao mesmo tempo, a epiderme carece de fibras positivas para NGFR e apresenta redução das fibras de PGP-9.5, provavelmente pelo ato repetitivo de coçar. Neuropeptídeos desregulados, incluindo níveis elevados de substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), contribuem ainda mais para a patogênese do PN. A substância P ativa os receptores da neurocinina-1, enquanto o CGRP induz a inflamação neurogênica, regula eosinófilos e mastócitos, interrompe a expressão do receptor opioide e intensifica o prurido.^{4,5}

Os tratamentos para PN são limitados. Dupilumabe e o recentemente aprovado nemolizumabe são os únicos tratamentos sistêmicos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA.^{6,7} Outras intervenções farmacológicas disponíveis são *off-label*, embora haja variação notável nos regimes de tratamento, objetivos terapêuticos e segurança/eficácia. A IL-31, uma citocina que provoca sensação de prurido, está significativamente aumentada em pacientes com PN em comparação com indivíduos saudáveis; portanto, o bloqueio da IL-31 apresenta estratégia terapêutica altamente promissora para o tratamento da doença.^{5,7}

O nemolizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado, interrompe a IL-31 ligando-se à subunidade α do receptor de IL-31 e bloqueando a sinalização de ativação do receptor. Isso reduz as respostas imunes do tipo 2 no PN, aliviando a inflamação e os sintomas subjacentes à doença.⁸ Estudos clínicos atuais demonstraram melhoras significantes em lesões cutâneas, prurido e distúrbios do sono com o tratamento com nemolizumabe.^{1,9,10}

Uma metanálise de rede anterior avaliou a eficácia das opções de tratamento para PN, incluindo nemolizumabe, embora tenha incorporado apenas um ensaio clínico randomizado (ECR) avaliando nemolizumabe.¹¹ Nilforoushadeh et al. conduziram uma revisão sistemática sobre inibidores da IL-31 para o tratamento do PN, mas não realizaram metanálise para fornecer estimativa mais precisa do tamanho do efeito e incluíram uma gama mais ampla de desenhos de estudo, como estudos de coorte.¹² Embora esses estudos tenham fornecido informações valiosas sobre a eficácia e a segurança do nemolizumabe, é necessária uma síntese abrangente dos dados mais recentes disponíveis para melhor compreender os benefícios e riscos desse agente em pacientes com PN. Nossa metanálise preenche essa lacuna ao incluir três ECR de alta qualidade, propiciando avaliação mais precisa da eficácia e da segurança do nemolizumabe no tratamento do PN. Ao concentrar-se exclusivamente em ECR, os autores fornecem compreensão mais clara e baseada em evidências dos benefícios e riscos do tratamento, crucial para orientar a prática clínica e pesquisas futuras.

Portanto, esta metanálise visa revisar e sintetizar sistematicamente as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança do nemolizumabe em pacientes com PN.

Métodos

Esta revisão sistemática e metanálise foram conduzidas de acordo com os protocolos estabelecidos pela Colaboração Cochrane e aderiram às diretrizes descritas no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). O protocolo do estudo foi pré-registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o número de identificação CRD42024626990.

Estratégia de busca e extração de dados

Foram realizadas buscas sistemáticas em bases de dados, incluindo PubMed, Embase, Scopus e o Cochrane Central Register of Controlled Trials, desde o início até 12 de dezembro de 2024, seguindo as diretrizes da Declaração PRISMA e o *Manual da Colaboração Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções*. Os seguintes termos de busca foram empregados: “nemolizumab”, “prurigo nodularis” e “prurigo”. A estratégia de busca completa está disponível no [Material Suplementar](#).

Dois autores extraíram dados de interesse sobre as características do estudo, intervenções e desfechos de interesse de maneira independente. Quaisquer discrepâncias foram abordadas por consenso entre os autores.

Os desfechos avaliados incluíram: variação percentual em relação ao valor basal na *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (PP-NRS) em 4, 12 e 16 semanas, sucesso na avaliação global do investigador (AGI) em 12 semanas, escore de atividade do prurido (PAS) > 75% de lesões pruriginosas cicatrizadas em 12 e 16 semanas, eventos adversos (EA), eventos adversos graves (EAG), quaisquer EA que levaram à descontinuação, alopecia, distúrbios cardíacos, dermatite de contato, pele seca, eczema, edema periférico, distúrbios gastrointestinais, infecções e infestações, reação relacionada à injeção, distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo, distúrbios do sistema nervoso, neurodermatite, erupção cutânea, rosácea, urticária.

Crítérios de elegibilidade e seleção dos estudos

Dois revisores selecionaram os artigos para inclusão de maneira independente, com quaisquer discrepâncias resolvidas por consenso. A inclusão nesta metanálise foi restrita a estudos que atenderam a todos os seguintes critérios de elegibilidade: 1) ECR; 2) comparação da terapia com nemolizumabe com placebo; 3) relato de pelo menos um desfecho clínico, como PP-NRS ou eventos adversos. Os critérios de exclusão incluíram: 1) ausência de grupo controle; 2) não relatar os desfechos de interesse; 3) desenhos não randomizados; 4) estudos disponíveis apenas em resumo; 5) análise *post hoc*; 6) ensaios clínicos incompletos; 7) estudos envolvendo uso concomitante de corticosteroides.

Avaliação da qualidade

Dois autores avaliaram a qualidade dos estudos incluídos. Conforme sugerido pela Cochrane, o risco de viés foi avaliado utilizando a ferramenta Cochrane *Risk-of-Bias* para ensaios clínicos randomizados (RoB-2).

Análise estatística

A revisão sistemática e a metanálise foram realizadas e relatadas de acordo com o *Manual da Colaboração Cochrane para Revisão Sistemática de Intervenções* e as diretrizes da PRISMA. Diferenças médias padronizadas (DMP) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram utilizadas para comparar desfechos contínuos. A heterogeneidade foi avaliada com a estatística I^2 e o teste Q de Cochran; valores de p

< 0,10 e I^2 > 25% foram considerados significantes para heterogeneidade. A análise estatística foi realizada utilizando o R Studio 4.3.2.

Resultados

Seleção de estudos e características basais

A busca inicial identificou 509 resultados ([fig. 1](#)). Após a eliminação de registros duplicados e estudos ilegíveis com base no título e resumo, 14 estudos permaneceram para revisão completa com base nos critérios de inclusão. Desse, três estudos foram incluídos nesta revisão sistemática e metanálise, abrangendo 630 pacientes. Entre eles, 407 (65%) pacientes receberam nemolizumabe, enquanto 223 (35%) receberam placebo. Os períodos de seguimento variaram de 16 a 32 semanas. A idade média dos participantes variou de 50,8 a 59,7 anos, com peso médio variando de 79,7 a 87,1 kg. As características do estudo e dos pacientes estão resumidas na [tabela 1](#).^{1,9,10}

Dose e duração da terapia com Nemolizumabe

Em Ständer et al., 2024, o estudo incluiu um período de triagem de uma a quatro semanas, uma fase de tratamento de 24 semanas e seguimento de oito semanas. Os participantes foram randomizados para receber injeções subcutâneas de nemolizumabe em monoterapia ou placebo correspondente a cada quatro semanas, durante 24 semanas. Pacientes com peso < 90 kg receberam uma dose inicial de nemolizumabe, 60 mg, seguida de 30 mg a cada quatro semanas, enquanto aqueles com peso $\geq$ 90 kg receberam 60 mg de nemolizumabe a cada quatro semanas.

Em Kwatra et al., o estudo incluiu um período de triagem de uma a quatro semanas, fase de tratamento de 16 semanas e seguimento de oito semanas. Os pacientes foram randomizados para receber injeções subcutâneas de nemolizumabe ou placebo correspondente; aqueles com peso < 90 kg receberam dose inicial de 60 mg (administrada em duas injeções de 30 mg), seguida de 30 mg a cada quatro semanas; aqueles com peso $\geq$ 90 kg receberam 60 mg (duas injeções de 30 mg) a cada quatro semanas.

O estudo de Ständer et al., de 2020, apresentou uma fase de tratamento de 12 semanas e consultas de seguimento nas semanas 16 e 18. Os pacientes foram randomizados para receber nemolizumabe na dose de 0,5 mg/kg de peso corporal ou placebo, com injeções subcutâneas administradas na linha de base, na semana 4 e na semana 8. A terapia de resgate para prurido foi permitida a partir do 29º dia, com terapias tópicas permitidas enquanto se continuava com nemolizumabe ou placebo, e terapias sistêmicas exigindo a descontinuação do medicamento do estudo.

Análise conjunta de todos os estudos

Em relação aos resultados de eficácia, o nemolizumabe demonstrou alteração percentual significativa em relação à linha basal na média dos mínimos quadrados (MQ) da *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* na semana 4 (DM = -32,04; IC 95%: -38,47, -25,62; $p \leq 0,001$; $I^2 = 0\%$; [figura suple-](#)

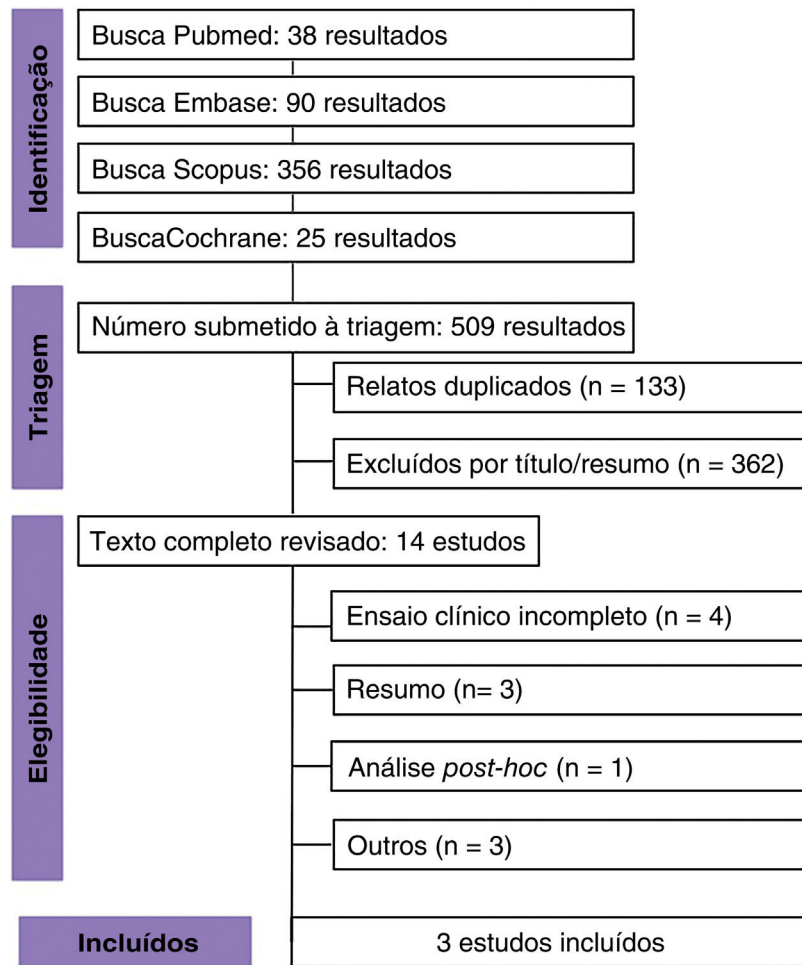


Figura 1 Diagrama de fluxo de pesquisa PRISMA.

mentar 1), favorecendo a intervenção. Na semana 12, no entanto, não foi observada diferença significativa entre os grupos (DM = -347,34; IC 95%: -1039,71, 345,04; $p = 0,325$; $I^2 = 0\%$; [fig. suplementar 2](#)). Na semana 16, o nemolizumabe novamente demonstrou melhora considerável na redução do prurido (DM = -35,79; IC 95%: -43,51, -28,06; $p \leq 0,001$; $I^2 = 0\%$; [fig. 2](#)). As taxas de sucesso da AGI favoreceram consistentemente o nemolizumabe na semana 12 (RR = 3,35; IC 95%: 2,33, 4,81; $p \leq 0,001$; $I^2 = 0\%$; [fig. 3](#)), com aumento relativo significativo na semana 16 (RR = 3,50; IC 95%: 2,18, 5,63; $p \leq 0,001$; $I^2 = 0\%$; [fig. 4](#)).

Em termos da proporção de pacientes que atingiram PAS > 75, os resultados na semana 12 favoreceram o nemolizumabe (RR = 3,35; IC 95%: 2,33, 4,81; $p \leq 0,001$; $I^2 = 0\%$; [fig. 5](#)), enquanto na semana 16, o nemolizumabe demonstrou resultados superiores (RR = 3,44; IC 95%: 2,38, 4,98; $p \leq 0,001$; $I^2 = 0\%$; [fig. 6](#)).

Para os resultados de segurança, não houve diferença significativa entre nemolizumabe e placebo na incidência geral de EA (RR = 1,10; IC 95%: 0,97, 1,25; $p = 0,125$; $I^2 = 0\%$; [fig. 7](#)) ou EAG (RR = 0,77; IC 95%: 0,43, 1,39; $p = 0,385$; $I^2 = 0\%$; [fig. 8](#)). A proporção de pacientes que descontinuaram o estudo por EA também não foi significativamente diferente (RR = 1,09; IC 95%: 0,46, 2,54; $p = 0,849$; $I^2 = 0\%$; [fig. suplementar 3](#)), e as reações relacionadas à injeção

foram infrequentes e não diferiram significativamente entre os grupos (RR = 2,31; IC 95%: 0,38, 14,02; $p = 0,364$; $I^2 = 0\%$; [fig. suplementar 4](#)).

Eventos adversos específicos, como edema periférico (RR = 1,54; IC de 95%: 0,40, 6,00; $p = 0,530$; $I^2 = 0\%$; [fig. suplementar 5](#)), urticária (RR = 1,94; IC 95%: 0,31, 12,19; $p = 0,479$; $I^2 = 0\%$; [fig. suplementar 6](#)), dermatite de contato (RR = 3,62; IC 95%: 0,64, 20,35; $p = 0,145$; $I^2 = 0\%$; [fig. 7 suplementar 7](#)) e outras condições dermatológicas, incluindo eczema, alopecia, erupção cutânea, rosácea e pele seca, não foram significativamente diferentes entre os grupos ([figs. suplementares 8 a 12](#)). Curiosamente, o nemolizumabe demonstrou redução significativa na neurodermatite em comparação ao placebo (RR = 0,50; IC 95%: 0,32, 0,80; $p = 0,004$; $I^2 = 11\%$; [fig. suplementar 13](#)).

Outros EA relacionados ao sistema, como distúrbios cardíacos (RR = 0,56; IC 95%: 0,14, 2,20; $p = 0,411$; $I^2 = 0\%$; [fig. suplementar 14](#)), distúrbios gastrointestinais (RR = 0,89; IC 95%: 0,48, 1,65; $p = 0,707$; $I^2 = 19\%$; [fig. suplementar 15](#)) e distúrbios da pele e do tecido subcutâneo (RR = 1,03; IC 95%: 0,79, 1,35; $p = 0,89$; $I^2 = 0\%$; [fig. suplementar 16](#)), não foram significativamente diferentes. Infecções e infestações (RR = 0,98; IC 95%: 0,66, 1,44; $p = 0,899$; $I^2 = 0\%$; [fig. suplementar 17](#)), distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (RR = 1,48; IC 95%: 0,89, 2,46;

Tabela 1 Características basais dos estudos incluídos

Estudo, ano	CrITÉrios de elegibilidade	DuraÇão do tratamento	Pacientes (n) NEMO/PB	Idade ^a (anos) NEMO/PB	Sexo feminino (%) NEMO/PB	Peso ^a (kg) NEMO/PB	Média semanal do escore PP-NRS ^a NEMO/PB	DLQI ^a NEMO/PB
St�nder et al., 2024 (<i>Olympia 1</i>) ¹⁰	Adultos com PN $\geq$ 6 meses, prurido intenso (PP-NRS $\geq$ 7 na semana anterior ao início do estudo), $\geq$ 20 nódulos distribuídos bilateralmente (membros superiores/inferiores ou tronco) e AGI $\geq$ 3	24 semanas	190/96	57,5/57,6	57,9/58,3	87,1/80,8	8,5/8,4	17,1/16,9
Kwatra et al., 2023 (<i>Olympia 2</i>) ¹	Adultos $\geq$ 18 com PN $\geq$ 6 meses, prurido intenso (PP-NRS $\geq$ 7 na semana anterior ao início do estudo), $\geq$ 20 nódulos distribuídos bilateralmente (braços, pernas ou tronco) e escore AGI de 3 ou 4	16 semanas	183/91	53,7/50,8	61,7/60,4	79,7/80,8	8,5/8,4	16,5/17,1
St�nder et al., 2020 ⁹	Adultos com PN e prurido intenso (escore médio $\geq$ 7 por $\geq$ 6 meses), $\geq$ 20 nódulos bilaterais nos membros superiores, com ou sem tronco/membro inferior	12 semanas	34/36	59,7/52,4	55,8/61,1	81,6/80,3	8,4/8,4	16,9/15,8

^a M dia ou mediana.
PN, prurigo nodular; PP-NRS, *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (0=nenhum, 10=pior prurido); AGI, avaliação global do investigador (0-4; escores mais altos = prurigo nodular mais grave); NEMO, nemolizumabe; PB, placebo; DLQI, *Dermatology Life Quality Index* (0-30; escores mais altos = maior comprometimento da qualidade de vida).

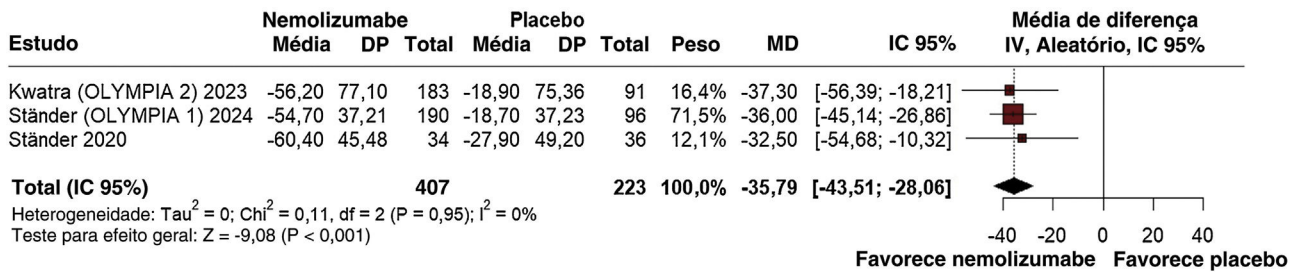


Figura 2 Alteração percentual da linha de base na Peak Pruritus Numerical Rating Scale em 16 semanas.

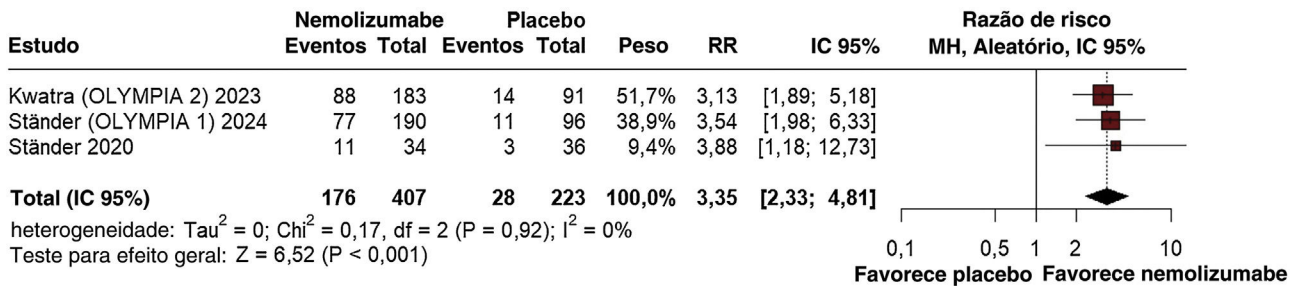


Figura 3 Taxas de sucesso da avaliação global do investigador (AGI) em 12 semanas.

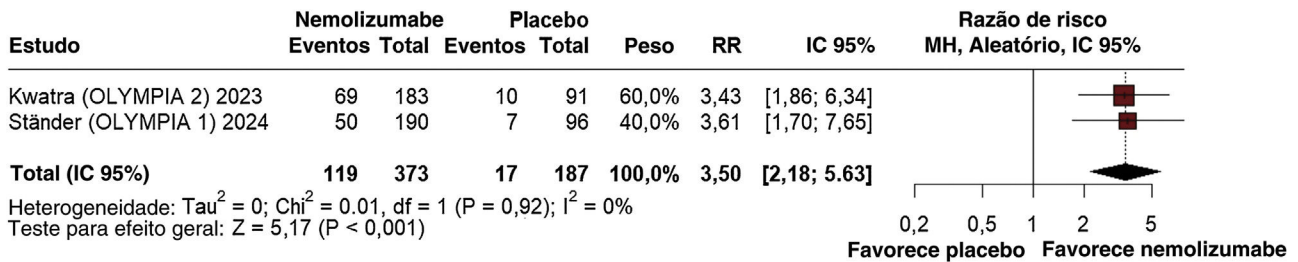


Figura 4 Taxas de sucesso da avaliação global do investigador (AGI) em 16 semanas.

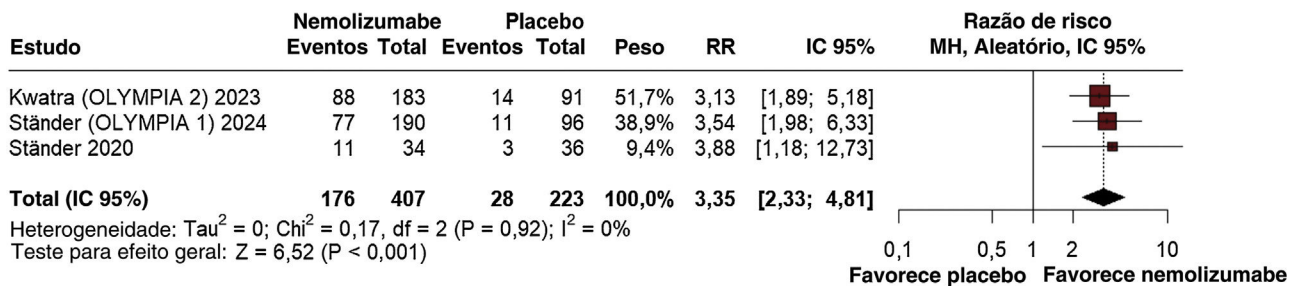


Figura 5 Prurigo Activity Score (PAS) > 75% de lesões pruriginosas cicatrizadas em 12 semanas.

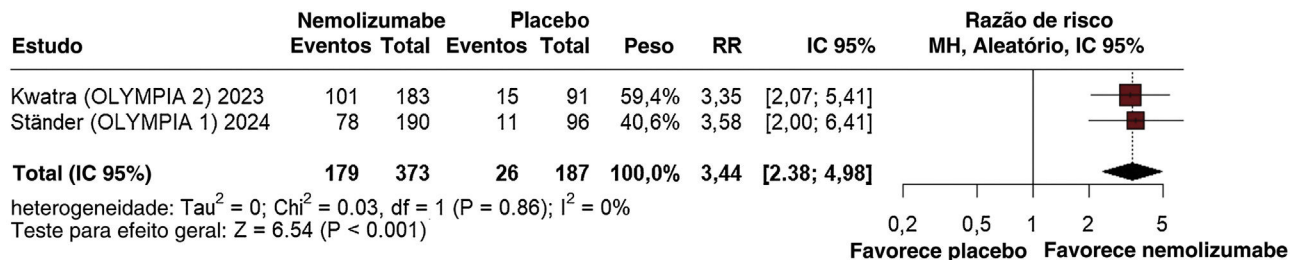


Figura 6 Prurigo Activity Score (PAS) > 75% de lesões pruriginosas cicatrizadas em 16 semanas.

$p = 0,132$; $I^2 = 0\%$; [fig. suplementar 18](#)), distúrbios do sistema nervoso ($\text{RR} = 1,10$; IC 95%: 0,65, 1,84; $p = 0,730$; $I^2 = 0\%$;

[fig. suplementar 19](#)) e distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino ($\text{RR} = 0,93$; IC 95%: 0,29, 3,01; $p = 0,3839$; $I^2 = 0\%$;

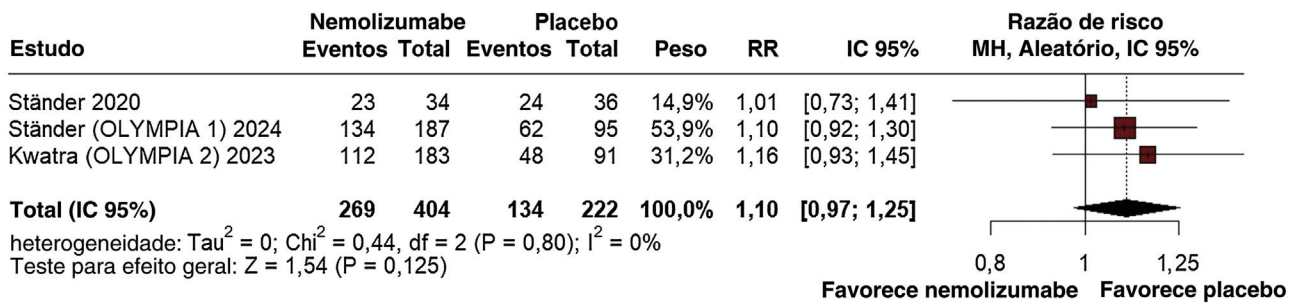


Figura 7 Eventos adversos.

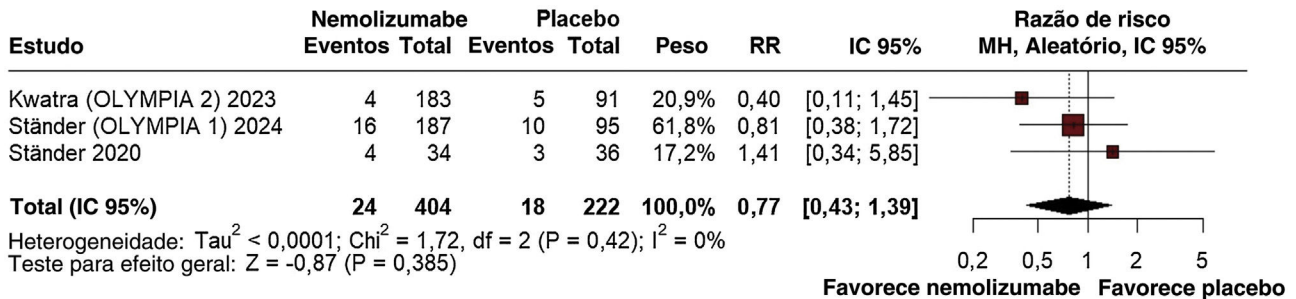


Figura 8 Eventos adversos graves.

fig. suplementar 20) também não apresentaram diferenças significantes.

Esses achados fornecem uma visão geral abrangente dos perfis de eficácia e segurança do nemolizumabe, destacando seus potenciais benefícios na redução do prurido e na melhora das taxas de sucesso da AGI. Ele também apresenta perfil de segurança favorável, sem grandes preocupações de segurança em comparação ao placebo.

Avaliação da qualidade

A avaliação do risco de viés para cada ECR incluído nesta metanálise foi conduzida utilizando a ferramenta RoB-2, e todos os estudos foram considerados de baixo risco de viés (fig. 9).

O Domínio 1 (Processo de Randomização) demonstrou baixo risco de viés em todos os estudos. A sequência de alocação foi relatada como aleatória; as diferenças basais entre os grupos de intervenção não indicaram problemas com a randomização; e a sequência de alocação foi adequadamente ocultada até que os participantes fossem incluídos e alocados às intervenções.

O Domínio 2 (Desvios das Intervenções Pretendidas) mostrou que os participantes provavelmente desconheciam suas intervenções atribuídas durante os ensaios, classificados como "Provavelmente Não" para todos os estudos. Cuidadores e provedores de intervenção também desconheciam as intervenções atribuídas aos participantes, e foram classificados como "Não". Além disso, todos os estudos empregaram análise apropriada para estimar o efeito da designação para intervenção, classificada como "Sim".

O Domínio 3 (Dados de Desfecho Ausentes) foi avaliado como de baixo risco, visto que todos os estudos relataram

dados para todos ou quase todos os participantes randomizados.

No Domínio 4 (Mensuração dos Resultados), os métodos utilizados para mensurar os resultados foram considerados apropriados, sem evidências de diferenças na mensuração ou apuração entre os grupos de intervenção. Os avaliadores de resultados provavelmente desconheciam a intervenção recebida pelos participantes, classificados como "Provavelmente Não" para todos os estudos.

Finalmente, o Domínio 5 (Seleção do Resultado Relatado) revelou que os dados foram analisados de acordo com um plano pré-especificado, finalizado antes da disponibilidade dos dados de desfechos não cegos, classificados como "Sim" para todos os estudos. Não houve evidências de relato seletivo de múltiplas mensurações ou análises de desfechos elegíveis, classificados como "Não" para todos os estudos.

Discussão

Esta revisão sistemática e metanálise de três ECR, incluindo 630 pacientes, comparou nemolizumabe com placebo para PN. Os principais achados foram: 1) o nemolizumabe melhorou significativamente o prurido, com maiores reduções na *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* nas semanas 4, 12 e 16, maiores taxas de sucesso de AGI na semana 12 e resultados superiores em lesões curadas PAS > 75% na semana 16; 2) embora não tenham sido observadas diferenças significantes na incidência de EA gerais ou EAG entre os grupos, o nemolizumabe reduziu significativamente a neurodermatite em comparação ao placebo. Outros resultados de segurança não mostraram diferenças substanciais, reforçando o perfil de segurança favorável do nemolizumabe.

		Domínios do risco de viés					
		D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Estudo	Ständer 2024 (OLYMPIA 1)						
	Kwatra 2023 (OLYMPIA 2)						
	Ständer 2020						
		Domínios					Judgement
		D1: Viés decorrente do processo de randomização					Low
		D2: Viés decorrente de desvios da intervenção pretendida					
		D3: Viés por falta de dados de desfecho					
		D4: Viés na medida do desfecho					
		D5: Viés na seleção do resultado relatado					

Figura 9 Avaliação de risco de viés dos estudos incluídos.

O nemolizumabe é anticorpo monoclonal que tem como alvo o receptor A da IL-31 (IL-31RA).¹³ A IL-31, uma citocina associada ao prurido e à fisiopatologia do PN, é crucial na inflamação cutânea da célula T-helper 2, promovendo a produção de IL-4 e IL-13. Além disso, a IL-31 desencadeia a sensação de prurido no sistema nervoso periférico por meio da interação com as fibras nervosas sensoriais. Ao inibir a IL-31, o nemolizumabe interrompe o ciclo de prurido-coçar, induzido pelo sistema neuroimune, suprime a inflamação, melhora a função epitelial e fortalece a barreira cutânea. O nemolizumabe também demonstrou suprimir a proliferação de queratinócitos após o tratamento.^{8,14}

O tratamento do PN com prurigo é determinado pela gravidade da doença. PN leve é tipicamente tratado com tratamentos tópicos, como corticosteroides, inibidores de calcineurina e anti-histamínicos. No entanto, PN moderado a grave frequentemente requer intervenções sistêmicas em virtude do impacto significativo na qualidade de vida e da resposta frequentemente inadequada apenas às terapias tópicas.¹⁵ Nos ensaios clínicos incluídos no presente estudo, apenas pacientes com PN moderado a grave foram incluídos, destacando que o nemolizumabe é mais eficaz para indivíduos com esse nível de gravidade.

Nemolizumabe (Nemluvio®) foi aprovado pela FDA para injeção subcutânea no tratamento de adultos com PN.⁶ Ele é recomendado apenas para administração subcutânea. Para adultos com peso < 90 kg, a dose inicial é de 60 mg (administrada em duas injeções de 30 mg), seguida de 30 mg a cada quatro semanas; para adultos com peso ≥ 90 kg, a dose inicial é de 60 mg (administrada em duas injeções de 30 mg), seguida de 60 mg a cada quatro semanas.¹⁶

Esse medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao nemolizumabe-ito ou a qualquer um dos excipientes. Dados sobre seu uso durante a gravidez ou amamentação são insuficientes. No entanto, foi detectado no leite materno de macacos após doses subcutâneas de até 25 mg/kg, uma vez a cada duas semanas, durante a organogênese até o parto. Além disso, a segurança e a eficácia do nemolizumabe (Nemluvio®) não foram estabelecidas em pacientes pediátricos, estando aprovado apenas para adultos > 18 anos, com dados limitados sobre indivíduos com 65 anos ou mais.^{16,17}

Nesta metanálise, resultados de eficácia superiores foram observados no grupo nemolizumabe em comparação

ao placebo na semana 16, incluindo redução significativa do prurido e maiores taxas de sucesso da AGI. Diferenças estatisticamente significantes foram evidentes para a redução do prurido já na semana 4, com o nemolizumabe apresentando melhora considerável. Na semana 12, os pacientes que receberam placebo alcançaram pontuação PAS > 75 maior, mas na semana 16 as taxas de sucesso favoreceram o nemolizumabe.

Os achados do presente estudo corroboram o uso de nemolizumabe como opção de tratamento eficaz e segura para PN, em linha com pesquisas anteriores sobre produtos biológicos que visam a via da IL-31. Por exemplo, Sofen et al. demonstraram eficácia semelhante com vixarelimabe, outro inibidor da IL-31.¹⁸ Uma metanálise em rede comparando diferentes tratamentos para PN com placebo, incluindo vixarelimabe, dupilumabe, serlopitante, naltubina e nemolizumabe, mostrou que o nemolizumabe tem potencial para melhorar o prurido e as lesões cutâneas em pacientes com PN.¹¹ Embora o dupilumabe seja considerado excelente escolha para o tratamento do PN, o nemolizumabe parece apresentar melhores resultados na redução da extensão e da gravidade das lesões cutâneas. Além disso, Brooks et al., em revisão sobre nemolizumabe, demonstraram que, quando comparado ao dupilumabe, o nemolizumabe apresenta desempenho semelhante, enfatizando ainda mais seu potencial como opção de tratamento essencial.¹⁴

Além disso, a análise dos desfechos adversos não revelou diferenças significantes na incidência geral de EA ou EAG, indicando dados de segurança favoráveis para o nemolizumabe. Embora edema periférico e piora do eczema tenham sido observados nos ensaios *Olympia 1* e *Olympia 2* e no estudo de Stander et al., bem como em outros estudos que investigaram dermatite atópica, a presente metanálise não mostrou diferença significativa entre os grupos.^{1,9,10,19–22}

No presente estudo, o nemolizumabe demonstrou redução significativa na neurodermatite em comparação ao placebo. Isso pode ser explicado pelas características comuns entre a neurodermatite, também conhecida como líquen simples crônico, e o PN. Ambas as condições

são caracterizadas por hiperplasia epidérmica, ortoceratose e hipergranulose, resultantes do ato de coçar e fricção repetitivas na pele.²³ O nemolizumabe, ao atuar em vias específicas de prurido e respostas inflamatórias, interrompe esse ciclo de coceira e coçar, reduzindo o prurido.¹³

Esta metanálise apresenta vários pontos fortes, incluindo o desenho rigoroso dos ensaios incluídos, que foram randomizados, controlados por placebo e duplo-cegos, e resultados consistentes que aumentam a confiabilidade dos resultados. No entanto, existem algumas limitações. Uma delas é a variabilidade na duração do tratamento, visto que Ständer et al. relatam resultados apenas em até 12 semanas e fornecem menos medidas de desfecho em comparação com outros ensaios. Essa inconsistência representa um desafio para análises estatísticas robustas. Além disso, os períodos de seguimento nos estudos incluídos são relativamente curtos, restringindo a capacidade de avaliar o manejo da doença em longo prazo, o que é crucial dada a natureza crônica do PN. Para abordar essas limitações, pesquisas futuras devem priorizar períodos de seguimento mais longos para melhor avaliar a eficácia em longo prazo e a efetividade contínua do nemolizumabe.

Outra limitação são os tamanhos amostrais relativamente pequenos nos estudos incluídos. Embora as comparações controladas por placebo sejam valiosas, a falta de comparações diretas com outros biológicos limita a capacidade de posicionar o nemolizumabe precisamente dentro do cenário terapêutico mais amplo. Além disso, todos os três ensaios incluídos foram patrocinados pela indústria, levantando preocupações sobre o potencial relato seletivo, em que resultados positivos podem ser enfatizados e resultados negativos ou inconclusivos podem ser subnotificados ou não publicados. Em virtude do número limitado de estudos, a avaliação formal do viés de publicação, como análise de gráfico de funil ou teste estatístico, não foi realizada. Tais análises normalmente não são confiáveis com tamanho amostral pequeno, pois não têm o poder estatístico necessário para detectar viés.²⁴

Apesar desses desafios, esta revisão sistemática e metanálise oferece uma visão geral abrangente das evidências mais robustas sobre o uso de nemolizumabe no tratamento do PN.

Conclusão

A presente metanálise fornece fortes evidências da eficácia de nemolizumabe no tratamento do PN, demonstrando melhoras significantes na redução do prurido, taxas de sucesso de AGI e PAS > 75%. Além disso, o perfil de segurança de nemolizumabe foi favorável, sem diferença significativa na incidência de EA ou EAG em comparação ao placebo. Esses achados corroboram o uso de nemolizumabe como opção de tratamento eficaz e segura para PN.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Ana Carolina Putini Vieira: Concepção e planejamento do estudo; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Maria Antônia Costa Cruz Akabane: Obtenção, análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Gianna Caroline Graff Caletti: Revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Kélen Klein Heffel: Obtenção, análise e interpretação dos dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Amanda Tauana Oliveira e Silva: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Os autores não têm conflito de interesses diretamente relevantes para o conteúdo deste artigo.

Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.abdp.2025.501210](https://doi.org/10.1016/j.abdp.2025.501210).

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade.

Referências

1. Kwatra SG, Yosipovitch G, Legat FJ, Reich A, Paul C, Simon D, et al. Olympia 2 Investigators Phase 3 trial of nemolizumab in patients with prurigo nodularis. *N Engl J Med*. 2023;389:1579–89.
2. Huang AH, Williams KA, Kwatra SG. Prurigo nodularis: epidemiology and clinical features. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1559–65.
3. Jiang W, Chen J, Li N, Wang X, Li C. Depression, anxiety and suicidal ideation in prurigo nodularis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2024;104:adv40677.
4. Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra SG. Prurigo nodularis: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1567–75.
5. Bewley A, Homey B, Pink A. Prurigo Nodularis: A review of IL-31RA blockade and other potential treatments. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12:2039–48.
6. Galderma, Inc., Galderma Receives, U., S. FDA Approval for Nemluvio® (Nemolizumab) for adult patients living with prurigo nodularis [Internet]. 2024 [Acesso em 16 jan. 2025] Disponível em: <www.galderma.com/news/galderma>

- receives-us-fda-approval-nemluvior-nemolizumab-adult-patients-living-prurigo>.
7. Müller S, Zeidler C, Ständer S. Chronic prurigo including prurigo nodularis: new insights treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25:15–33.
 8. Serra-Baldrich E, Santamaría-Babí LF, Francisco Silvestre J. Nemolizumab: an innovative biologic treatment to control interleukin 31, a key mediator in atopic dermatitis and prurigo nodularis. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113:674–84.
 9. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, Lacour JP, Paul C, Narbutt J, et al. Trial of nemolizumab in moderate-to-severe prurigo nodularis. *N Engl J Med*. 2020;382:706–16.
 10. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, Reich A, Paul C, Simon D, et al. Olympia 1 Investigators. Efficacy and safety of nemolizumab in patients with moderate to severe prurigo nodularis: the Olympia 1 randomized clinical phase 3 trial. *JAMA Dermatol*. 2024;161:147–56.
 11. Wang XY, Jia QN, Wu MY, Liu MJ, Mi X, Li J. Comparing the efficacy of updated treatment choices for prurigo nodularis: a network meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2024;144:1409–12, e7.
 12. Nilforoushzadeh MA, Heidari N, Ghane Y, Heidari A, Hajikarim-Hamedani A, Hosseini S, et al. A systematic review of interleukin-31 inhibitors in the treatment of prurigo nodularis. *Inflammopharmacology*. 2024;32:991–1003.
 13. Keam SJ. Nemolizumab: first approval. *Drugs*. 2022;82:1143–50.
 14. Brooks SG, Yosipovitch G. A critical evaluation of nemolizumab for prurigo nodularis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024;20:577–87.
 15. Bahloul D, Hudson R, Balogh O, Mathias E, Heywood B, Hubbuck E, et al. Prevalence, incidence and treatment patterns of prurigo nodularis in England: a retrospective database analysis. *Br J Dermatol*. 2024;191:548–55.
 16. NEMLUVIO (nemolizumab-ilto) injection 30mg Prescribing Information [Internet]. Dallas, TX: GaldermaLaboratories, L.P. c2024. [Acesso em 19 nov. 2024]. Disponível em: <https://www.galderma.com/sites/default/files/2024-12/Nemludio_Dual%20PI%20for%20website%2013Dec24.pdf>.
 17. Nemludio [Internet]. Texas: Galderma Laboratories. L.P. 2024 [Acesso em 18 nov. 2024]. Disponível em: <<https://www.nemludio.com/prurigo-nodularis>>.
 18. Sofen H, Bissonnette R, Yosipovitch G, Silverberg JI, Tying S, Loo WJ, et al. Efficacy and safety of vixarelimab, a human monoclonal oncostatin M receptor (antibody, in moderate-to-severe prurigo nodularis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *EClinicalMedicine*. 2023;57:101826.
 19. Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, Pulka G, Wollenberg A, Galus R, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142, 1121-30.e7.
 20. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:173–82.
 21. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M, Nemolizumab-JP01 Study Group. Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. *N Engl J Med*. 2020;383:141–50.
 22. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M, Nemolizumab JP01 and JP02 Study Group. Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies. *Br J Dermatol*. 2022;186:642–51.
 23. Lotti T, Buggiani G, Prignano F. Prurigo nodularis and lichen simplex chronicus. *Dermatol Ther*. 2008;21:42–6.
 24. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.5* [Internet] [atualizado em ago. 2024; acesso em 19 nov. 2024]. Cochrane. 2024. Disponível em: <www.training.cochrane.org/handbook>.