

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia**

**O uso de Dupilumabe para tratamento de Dermatite Atópica: uma revisão
integrativa.**

Keilla Satie Bunno

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de
São Paulo

Orientadora:
Dra. Maria Aparecida Nicoletti

**São Paulo
2024**

RESUMO

A dermatite atópica (DA) é uma doença dermatológica complexa que possui sintomas que se manifestam de forma prejudicial à qualidade de vida dos pacientes. Seu tratamento inclui o uso de medidas não farmacológicas principais, como manter uma boa hidratação da pele e a fototerapia. O tratamento convencional medicamentoso compõe-se do uso de corticosteroides e imunomoduladores, que não só podem resultar em efeitos sistêmicos indesejados como desempenham um tratamento insuficiente em alguns casos. Desse modo, o uso de Dupilumabe, um anticorpo monoclonal, aparece como uma terapia inovadora e promissora para o tratamento de pacientes com dermatite atópica. **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia e segurança do Dupilumabe como alternativa de tratamento para dermatite atópica moderada a grave. **MÉTODOS:** Utilizou-se a Prática Baseada em Evidência (PBE) e realizou-se uma revisão integrativa em bases de dados como *SciELO*, *Pubmed*, *Google Acadêmico* e *Cochrane*, incluindo artigos no período de 2014 a 2024. **RESULTADOS:** O Dupilumabe apresentou uma eficácia significativa no tratamento da dermatite atópica, especialmente em pacientes com classificação moderada a grave. Em diversos ensaios clínicos, o uso do Dupilumabe levou a uma redução considerável no prurido e na gravidade das lesões cutâneas. Além disso, os pacientes demonstraram uma melhora na qualidade de vida, com menor recorrência dos sintomas após a interrupção do tratamento. O perfil de segurança também foi destacado, com menos eventos adversos graves associados. O alto custo do Dupilumabe, no entanto, foi mencionado como uma barreira de acesso, especialmente em sistemas de saúde pública. **CONCLUSÃO:** O Dupilumabe surge como um avanço significativo no tratamento da dermatite atópica moderada a grave, apresentando resultados superiores em termos de efetividade e segurança em comparação aos tratamentos tradicionais. Sua ação, que bloqueia as citocinas IL-4 e IL-13, fundamentais no processo inflamatório, reduz de forma notável o prurido e as lesões cutâneas. Além disso, o Dupilumabe oferece um controle mais prolongado dos sintomas, com menor incidência de efeitos colaterais graves. No entanto, seu alto custo continua sendo um obstáculo para o acesso, especialmente em países onde o sistema de saúde ainda não oferece essa alternativa terapêutica.

Palavras-chave: Dermatite Atópica, Dupilumabe, Ciclosporina, Efetividade

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a complex dermatological disease with symptoms that negatively impact patients' quality of life. Its treatment includes the use of key non-pharmacological measures, such as maintaining proper skin hydration and phototherapy. Conventional medication treatment consists of corticosteroids and immunomodulators, which not only can result in undesirable systemic effects but also may be insufficient in some cases. Thus, the use of Dupilumab, a monoclonal antibody, emerges as an innovative and promising therapy for treating patients with atopic dermatitis. **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of Dupilumab as an alternative treatment for moderate to severe atopic dermatitis. **METHODS:** Evidence-Based Practice (EBP) was employed, and an integrative review was conducted using databases such as SciELO, PubMed, Google Scholar, and Cochrane, including articles from the period 2014 to 2024. **RESULTS:** Dupilumab demonstrated significant efficacy in treating atopic dermatitis, especially in patients with moderate to severe classifications. In various clinical trials, the use of Dupilumab led to a considerable reduction in itching and the severity of skin lesions. Furthermore, patients showed an improvement in quality of life, with fewer symptom recurrences after discontinuation of treatment. The safety profile was also highlighted, with fewer associated serious adverse events. However, the high cost of Dupilumab was mentioned as a barrier to access, particularly in public health systems. **CONCLUSION:** Dupilumab represents a significant advancement in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis, showing superior results in terms of effectiveness and safety compared to traditional treatments. Its mechanism, which blocks the IL-4 and IL-13 cytokines that are key in the inflammatory process, notably reduces itching and skin lesions. Additionally, Dupilumab offers prolonged symptom control with a lower incidence of severe side effects. However, its high cost remains a barrier to access, especially in countries where the health system does not yet provide this therapeutic option.

Keywords: Atopic dermatitis, Dupilumab, Cyclosporine, Effectiveness

Lista de figuras

Figura 1. Visão geral dos mecanismos de ação mais importantes de IL-4/IL-13 na dermatite atópica

Lista de quadros

Quadro 1. Dados dos estudos incluídos na revisão integrativa

Quadro 2. Apresentações clínicas da dermatite atópica de acordo com a idade

Quadro 3. Classificação da gravidade da dermatite atópica

Quadro 4. Escalas para avaliação da gravidade da dermatite atópica

Quadro 5. Dose de Dupilumabe em pacientes pediátricos e adolescentes de 6 a 17 anos

Quadro 6. Dose de Dupilumabe em pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade

Quadro 7. Compilado de estudos avaliando a efetividade do tratamento de dermatite atópica com Dupilumabe

Lista de abreviaturas

ABAI	Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
ANS	Agência Nacional de Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCL17	Quimiocina regulada por ativação do timo
CyA	Ciclosporina A
DA	Dermatite Atópica
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
ECRs	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FLG	Filagrina
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>

H1R	Receptor de histamina 1
IFN- γ	Interferon-gama
IgE	Imunoglobulina E
IgG4	Imunoglobulina G4
IL-13	Interleucina 13
IL-4	Interleucina 4
IL-4 α	Interleucina 4 α
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDE4	Fosfodiesterase-4
POEM	<i>Patient Oriented Eczema Measure</i>
PUVA	Psoraleno + Ultravioleta A
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
SCORAD	<i>Scoring of Atopic Dermatitis</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
Th0	<i>T-helper 0</i>
Th1	<i>T-helper 1</i>
Th2	<i>T-helper 2</i>
TJSP	Tribunal de Justiça de São Paulo
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B
vIGA-AD	<i>Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis</i>

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

Lista de figuras

Lista de quadros

Lista de abreviaturas

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	2
3. MÉTODOS	2
3.1 Formação da Pergunta Norteadora	2
3.2 Estratégias de Pesquisa	3
3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão	3
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	6
4.1 O que é a dermatite atópica	6
4.2 Epidemiologia	6
4.3 Patologia da dermatite atópica	7
4.3.1 Disfunção da Barreira Cutânea	7
4.3.2 Desregulação Imunológica	8
4.4 Manifestações clínicas e diagnóstico	9
4.5 Tratamentos atuais	11
4.5.1 Tratamento não farmacológico	12
4.5.2 Tratamento farmacológico	12
4.6 Dupilumabe e seu uso na dermatite atópica	14
4.6.1 Mecanismo de ação do Dupilumabe	15
4.6.2 Evidências científicas	17
4.6.3 Comparação com outros tratamentos	20
4.6.4 Diretrizes e Protocolos	21
5. CONCLUSÃO	22
6. REFERÊNCIAS	23
7. ANEXOS	28

1. INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença cutânea inflamatória pruriginosa crônica, que está associada a um aumento dos níveis de imunoglobulina sérica (IgE) e também a um histórico familiar de alergias como asma e rinite alérgica. A DA afeta cerca de 20% das crianças e de 2-8% dos adultos, sendo na maioria dos casos o início na infância e casos mais graves na idade adulta. A manifestação da DA se dá por meio de episódios periódicos de lesões que estão associadas a pele seca e coceira. (Eichenfield et al., 2014; Wollenberg et al., 2018).

O diagnóstico da DA é feito clinicamente e baseado no histórico do paciente, sinais de exames físicos, morfologia e distribuição das lesões cutâneas e alterações da saúde e qualidade de vida do paciente. Após o diagnóstico, a doença pode ser classificada por meio de scores e escalas, sendo a classificação mais comum pelos diferentes graus de manifestações clínicas: leve, moderada e grave (Eichenfield et al., 2014; Antunes et al., 2017).

O tratamento é realizado por meio de uma hidratação cutânea correta, no uso de corticosteroides ou imunomoduladores tópicos para controle da inflamação e na administração de anti-histamínicos para manejo do prurido, sendo que, os corticosteróides estão mais associados ao maior número de eventos adversos. Essa linha de tratamento apresenta boa resposta em pacientes com grau leve, porém, em casos moderados e graves é observado uma diminuição da sua efetividade. (Carvalho et al., 2017).

A ciclosporina é um polipeptídeo cíclico lipofílico que atua inibindo as vias dependentes da calcineurina, resultando em uma diminuição de citocinas pró-inflamatórias e uma inibição da ativação de células T. Dos tratamentos sistêmicos convencionais, é o único tratamento incorporado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para DA. É um tratamento efetivo, porém, apresenta efeitos adversos como hipertensão arterial e alteração renal que precisam ser monitorados (Carvalho et al., 2017, Aliaga et al., 2020).

Nos últimos anos houve um avanço no entendimento da patogênese da dermatite atópica, o que permitiu o desenvolvimento de novas terapias direcionadas como o uso de medicamentos biológicos, que atuam em focos específicos da doença (Carvalho Et al., 2017, Cabanillas et al., 2017). O dupilumabe é um anticorpo humano monoclonal dirigido contra a subunidade alfa

de receptores IL-4, resultando em uma redução do prurido e controle da inflamação. O tratamento demonstrou benefícios significativos sem apresentar toxicidade e os efeitos colaterais que comumente são observados em imunossupressores. (Carvalho et al., 2017, Anvisa, 2020)

A compreensão mais aprofundada do uso do dupilumabe no tratamento da dermatite atópica pode significar um avanço significativo em comparação com as abordagens convencionais. Além disso, essa compreensão pode servir para avaliar a viabilidade da aplicação de imunobiológicos como uma alternativa que melhora o bem-estar global dos pacientes, considerando a sua maior segurança e eficácia.

2. OBJETIVO

O objetivo deste projeto foi realizar uma revisão integrativa da literatura disponível sobre o uso do dupilumabe como alternativa no tratamento de dermatite atópica moderada a grave.

3. MÉTODOS

3.1 Formação da Pergunta Norteadora

Para a revisão integrativa foi utilizada a Prática baseada em Evidência (PBE), cuja primeira etapa consiste na formulação da pergunta norteadora. Esta pergunta orienta a busca por evidências, que é realizada com base em critérios de elegibilidade estabelecidos.

Para isso, utilizou-se a estratégia PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcomes*). Que neste estudo foi aplicado da seguinte maneira:

P (População): Pacientes com Dermatite Atópica moderada a grave

I (Intervenção): Avaliação da efetividade e segurança do tratamento com Dupilumabe

C (Comparação): Dupilumabe com tratamentos convencionais

O (*Outcome*): Fatores que validem o uso de Dupilumabe em comparação a Ciclosporina

Com base nesses resultados, foi formulada a pergunta norteadora da pesquisa: “*Quais são os fatores que tornam o Dupilumabe uma alternativa superior para o tratamento da Dermatite Atópica moderada a grave?*”

3.2 Estratégias de Pesquisa

A revisão integrativa foi realizada abrangendo publicações nos idiomas português, espanhol e inglês, revisadas dentro do recorte temporal de 2014 a 2024, em bases como *SciELO*, *Pubmed*, *Google Acadêmico* e *Cochrane* utilizando-se palavras chaves como ‘*atopic dermatitis*’, ‘*dupilumab*’, ‘*cyclosporine*’ associadas aos termos ‘and’ e ‘or’, sendo possível a inclusão de outras palavras-chave durante a pesquisa por artigos. Além dos artigos científicos, foi utilizado também consultas em plataformas nacionais e internacionais governamentais para revisão de protocolos estabelecidos.

3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos na revisão integrativa os artigos publicados entre 2014 e 2024, que se mostraram pertinentes ao tema do estudo. Apenas foram selecionados os artigos disponíveis integralmente de forma online nos idiomas português, espanhol e inglês. Publicações em outros idiomas, duplicadas ou que exigiam pagamento para acesso foram excluídas. Após a remoção das duplicatas e a seleção dos estudos que atendiam aos critérios de elegibilidade, foram considerados 19 artigos, incluindo estudos clínicos, revisões e meta-análises. O Quadro 1 apresenta as informações gerais de cada estudo incluído nesta revisão, após a aplicação dos critérios de elegibilidade estabelecidos:

Quadro 1 – Dados dos estudos incluídos na revisão integrativa

Título	Autores	Ano de Publicação	Tipo de Estudo
Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ)	De Bruin-Weller <i>et al.</i>	2018	Ensaio Clínico Fase 3
Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: a Phase 3 Randomized Clinical Trial	Simpson <i>et al.</i>	2020	Ensaio Clínico Fase 3
Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial	Blauvelt <i>et al.</i>	2017	Ensaio Clínico Fase 3
Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis	Beck <i>et al.</i>	2014	Ensaio Clínico
Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis.	Simpson <i>et al.</i>	2016	Ensaio Clínico Fase 3
Efficacy and Safety of Dupilumab Treatment with Concomitant Topical Corticosteroids in Children Aged 6 Months to 5 Years with Severe Atopic Dermatitis	Paller <i>et al.</i>	2024	Ensaio Clínico Fase 3
Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis	Sawangjit <i>et al.</i>	2020	Meta-Análise
Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases	Sastre <i>et al.</i>	2018	Revisão
Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis	Gooderham <i>et al.</i>	2018	Revisão
Dupilumab: Mechanism of action, clinical, and translational science	McCann <i>et al.</i>	2024	Revisão
Dupilumab for atopic dermatitis: evidence to date	Rodrigues <i>et al.</i>	2017	Revisão

Dupilumab for treatment of atopic dermatitis	Seegraber <i>et al.</i>	2018	Revisão
A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases	Thibodeaux <i>et al.</i>	2019	Revisão
Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection	Fishbein <i>et al.</i>	2019	Revisão
The use of dupilumab in severe atopic dermatitis during pregnancy: a case report	Akhtar <i>et al.</i>	2022	Relato de caso
Dupilumab in the treatment of severe atopic dermatitis refractory to systemic immunosuppression: case report	Giavina-Bianchi <i>et al.</i>	2019	Relato de caso
High loading-dose of dupilumab resulted in rapid disease control in pediatric patients with atopic dermatitis	Wang <i>et al.</i>	2023	Ensaio Clínico
Efficacy and Safety of Dupilumab Maintained in Adults \geq 60 Years of Age with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Pooled Data from Four Randomized Clinical Trials	Silverberg <i>et al.</i>	2023	Revisão
Dupilumab significantly improves sleep in adults with atopic dermatitis: results from the 12-week placebo-controlled period of the 24-week phase IV randomized double-blinded placebo-controlled DUPISTAD study	Merola <i>et al.</i>	2023	Ensaio Clínico Fase IV

Fonte: Estruturado pela autora (2024).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 O que é a dermatite atópica

A dermatite atópica (DA) também conhecida como eczema atópico, é uma doença inflamatória e crônica da pele, caracterizada por coceira persistente e lesões cutâneas intensamente pruriginosas. A DA é causada por uma complexa interação que envolve uma desregulação imunológica, mutações genéticas e fatores ambientais que perturbam a epiderme favorecendo o aparecimento de lesões cutâneas pruriginosas (Frazier, 2020).

Trata-se de uma doença que afeta principalmente crianças, com cerca de 50-60% dos casos desenvolvidos no primeiro ano de vida e 90% até os cinco anos de idade. (Sroka-Tomaszewska et al., 2021). A dermatite atópica também afeta adultos, sendo mais prevalente em pessoas que possuem histórico familiar ou pessoal de alergia alimentar, asma, rinite alérgica (Avena, 2017).

Os diferentes fenótipos dessa doença são principalmente determinados pela influência de fatores como faixa etária, padrões de exposição ocupacional, atividade física, poluição, carga genética e fatores climáticos em diferentes contextos de vida (Criado et al., 2024).

4.2 Epidemiologia

A dermatite atópica afeta aproximadamente 230 milhões de pessoas em todo o mundo e é uma das doenças crônicas mais comuns da pele, afetando homens e mulheres, crianças e adultos, independente de raça. Nos últimos anos, observou-se um aumento da sua incidência, mesmo que estudos epidemiológicos apresentem diferentes estimativas, a DA aumentou cerca de 2 vezes nas últimas décadas principalmente na Europa, EUA e Japão (Torres et al., 2019).

Segundo dados da *Global Burden of Disease (GBD)* de 2017, a DA tem uma taxa de prevalência global de 2.690 por 100.000 pessoas (intervalo de incerteza de 95%: 2535-2861) sendo as maiores taxas observadas na população infantil. No Brasil, a taxa de prevalência foi cerca de 2.664,44 por 100.000 pessoas (intervalo de incerteza de 95%: 2.563,06-2778,40) (Laughter et al., 2021).

Para a população pediátrica, foram relatadas prevalência de DA em 12 meses de 9,8% a 20,1% em países da América Latina, América do Norte, Europa, Oriente Médio, Ásia e entre outros, sendo a maior prevalência observada no Brasil (20,1%). Quando feita a prevalência entre as faixas etárias de cada país, de todos os países da América Latina, o Brasil foi o País com a maior prevalência em todas as faixas etárias (Silverberg et al., 2020).

4.3 Patologia da dermatite atópica

A patologia da dermatite atópica é complexa e multifatorial. Seu entendimento é complicado pelos inúmeros fatores que podem influenciar a doença. Os fatores mais relevantes que podem levar ao desenvolvimento da DA envolve fatores genéticos, imunológicos e ambientais (Frazier, 2020).

As primeiras suspeitas de que a dermatite atópica pudesse ter origem genética surgiram ao se observar que há uma maior incidência da doença em famílias com histórico de atopia. Foi constatado que filhos de pais com doenças alérgicas possuem um risco aumentado de desenvolver a DA. Nesses casos, o risco é 1,5 vezes maior. Caso um dos pais tenha dermatite atópica o risco aumenta 3 vezes e se ambos os pais têm a condição, o risco é 5 vezes maior (Sroka-Tomaszewska et al., 2021).

Embora a fisiopatologia da dermatite atópica não seja completamente compreendida, diversos estudos indicam que a disfunção da barreira cutânea e a desregulação imunológica desempenham papéis importantes no seu desenvolvimento (Kim et al., 2019).

4.3.1 Disfunção da Barreira Cutânea

A epiderme tem um papel fundamental como uma barreira física e funcional. As disfunções na barreira cutânea são os achados patológicos mais significativos na pele. A redução da expressão gênica de filagrina (FLG), ceramidas e peptídeos antimicrobianos, essenciais para a função epidérmica, podem facilitar a entrada alérgica e microbiana na pele (Kim et al., 2019).

A mutação no gene da filagrina, proteína estrutural responsável pela queratinização, hidratação e funções peptídicas antimicrobianas da pele, é

conhecida por estar associada à dermatite atópica. Estudos demonstram que a mutação na filagrina está relacionada a um fenótipo de início precoce e com aumento da gravidade e da sensibilidade das alergias, bem como o aumento da vulnerabilidade à infecção (Yang et al., 2020; Sroka-Tomaszewska et al., 2021).

A disfunção da barreira cutânea tem sido considerada o primeiro passo para o desenvolvimento da DA. Porém, também é evidente que a desregulação imunológica resulta no comprometimento da barreira epidérmica (Kim et al., 2019).

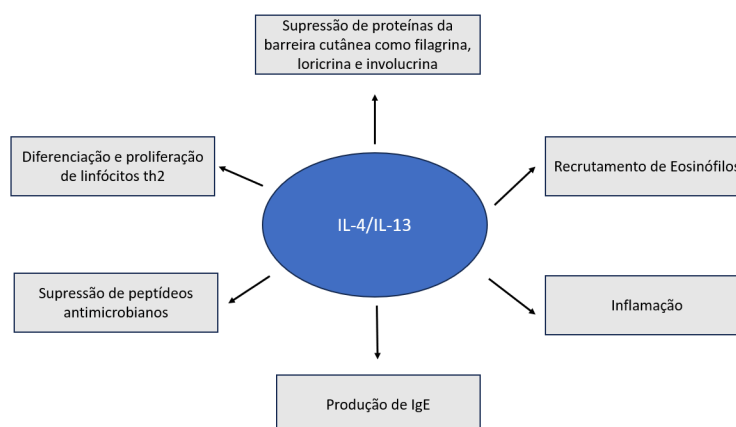
4.3.2 Desregulação Imunológica

A resposta imune observada durante a dermatite atópica é caracterizada pela resposta de T-helper 2 (Th2) predominantemente na fase inicial e aguda, enquanto em lesões cutâneas crônicas há uma dominância de T-helper 1 (Th1) e T-helper 0 (Th0). Além disso, na pele há alteração das células T reguladoras e do sistema imunológico inato (Nutten, 2015).

Estudos demonstram que as citocinas imunes do tipo 2, como interleucina-4 (IL-4) e interleucina-13 (IL-13), desempenham um papel crucial na produção de quimiocinas, na supressão de peptídeos antimicrobianos (AMP), na disfunção da barreira cutânea e na inflamação alérgica. (Kim et al., 2019).

O aumento da expressão de IL-4 e de IL-13 impulsiona ainda mais a resposta do Th2 (Figura 1). Esse desequilíbrio predominante de Th2 na dermatite atópica está associado à redução da expressão de FGL, o que contribui ainda mais para o comprometimento da barreira cutânea (Criado et al., 2024; Frazier et al., 2020).

Figura 1 - Visão geral dos mecanismos de ação mais importantes de IL-4/IL-13 na dermatite atópica



Fonte: adaptado de Rodrigues et al., (2019).

4.4 Manifestações clínicas e diagnóstico

A dermatite atópica é complexa de definir devido a sua ampla variedade de características clínicas, gravidade e evolução. Sem testes conclusivos, o diagnóstico depende dos sinais clínicos, sendo a avaliação de um profissional da saúde considerada o padrão ouro (Langan et al., 2020). A DA geralmente se manifesta nas superfícies flexurais do corpo, no pescoço, rosto. Sua apresentação clínica varia de acordo com a idade do indivíduo afetado (Raimondo et al., 2021). No Quadro 2 estão descritas as apresentações clínicas da DA de acordo com a idade.

Quadro 2 - Apresentações clínicas da dermatite atópica de acordo com a idade

Idade	Apresentação clínica
Infância (0-2 anos)	Lesões agudas caracterizadas por eritema mal definido com edema e escoriações que se desenvolvem em áreas como bochecha, testa ou cabeça.
Infância/Adolescência (>2 anos)	Diminuição das lesões no rosto, erupções observadas no pescoço e axila. Eritema mais claro, pele seca (xerose) e liquenificação das áreas crônicas.
Adultos	Eczema crônico nas mãos, pele seca (xerose), lesões mais difusas e que afetam principalmente cabeça, pescoço, peito e costas.

Fonte: Adaptado de Langan et al., (2020) e Norito et al., (2020)

O diagnóstico da DA é baseado no exame físico do paciente e na sua história clínica. Para diagnóstico, a presença de prurido nos últimos 12 meses deve estar associada a pelo menos 3 das seguintes características clínicas: 1) história de pele ressecada nos últimos 12 meses; 2) história pessoal de rinite ou asma (ou parentes de primeiro grau em crianças menores de 4 anos); 3) início dos sintomas antes dos 2 anos ou 4 anos de idade; 4) história de lesões em regiões flexurais; 5) dermatite na região flexural visível (Antunes et al., 2017).

A DA pode seguir um curso crônico e recidivante ao longo de meses a anos. E a doença pode ser classificada como leve, moderada e grave dependendo do aspecto e distribuição das lesões. Segundo o guia prático de atualização em DA da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ABAI) e da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), a gravidade da doença pode ser classificada conforme demonstrado no Quadro 3 (Antunes et al., 2017):

Quadro 3 - Classificação da gravidade da dermatite atópica

Gravidade	Clínica	Psicossocial
Livre	Pele normal, sem evidências de atividade da dermatite	Sem impacto na qualidade de vida
Leve	Áreas com xerose, prurido infrequente (com ou sem áreas inflamadas)	Pequeno impacto nas atividades diárias, sono ou nas atividades psicossociais
Moderada	Áreas com xerose, prurido frequente associado a inflamação (com ou sem sinais de escoriações e áreas localizadas de espessamento da pele)	Moderado impacto nas atividades diárias e psicossociais, distúrbios do sono frequentes
Grave	Xerose difusa, prurido constante e associado a inflamação (com ou sem sinais de escoriações, pele espessada com sangramentos, liquenificação e alterações da pigmentação)	Limitação das atividades diárias e psicossociais, noites de sono perdidas

Fonte: adaptado de Antunes et al.,(2017)

As formas graves requerem tratamento intensivo e reavaliações frequentes em intervalos curtos, para prevenir ou tratar precocemente os surtos. Para determinar o tratamento adequado, prever a frequência das reavaliações e quantificar a melhora ou piora clínica em cada avaliação, observou-se a necessidade de uniformizar os critérios (Wollenberg et al., 2016).

São inúmeras as ferramentas, sejam elas validadas ou não, disponíveis. *Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis* (vIGA-AD), *Eczema Area and Severity Index* (EASI), *Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD), *Patient Oriented Eczema Measure* (POEM) são exemplos de ferramentas que podem ser utilizadas. Porém, não existe um padrão ouro para avaliação da DA (Yang et al., 2020). No Quadro 4 estão descritos os parâmetros avaliados por cada ferramenta e suas classificações de gravidade.

Quadro 4 - Escalas para avaliação da gravidade da dermatite atópica

Escala	Parâmetros avaliados	Classificação de gravidade
vIGA-AD (<i>Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis</i>)	A gravidade da dermatite atópica é avaliada por avaliadores treinados, com base em quatro aspectos clínicos: eritema, endurecimento/papulações, liquenificação e exsudação/crostras	Limpo (0) Quase limpo (1) Leve (2) Moderada (3) Grave (4)
EASI (<i>Eczema Area and Severity Index</i>)	Área afetada e gravidade para quatro regiões (cabeça, braços, tronco e pernas)	Limpo (0) Quase limpo (0,1 a 1,0) Leve (1,1 a 7) Moderada (7,1 a 21) Grave (21,1 a 50) Muito grave (50,1 a 72)
SCORAD (<i>Scoring of Atopic Dermatitis</i>)	Extensão da doença, gravidade da lesão e sintomas subjetivos (prurido e perda de sono)	Limpo (0 a 9,9) Leve (10 a 28,9) Moderada (29 a 48,9) Grave (49 a 103)
POEM (<i>Patient Oriented Eczema Measure</i>)	Aspectos clínicos dos últimos sete dias (prurido, sangramento, exsudato, descamação, ressecamento, rachaduras)	Limpo/quase limpo (0 a 2) Leve (3 a 7) Moderada (8 a 16) Grave (17 a 24) Muito grave (25 a 28)

Fonte: adaptado de Simpson et al.(2020) e Fishbein et al. (2020)

4.5 Tratamentos atuais

O tratamento da dermatite atópica adota uma abordagem diversificada e gradual, sendo ajustada conforme a gravidade da doença. O objetivo do tratamento é de reduzir os sintomas, prevenir a piora, tratar infecções quando presentes, minimizar os riscos de eventos adversos associados ao tratamento e restaurar a integridade cutânea. Para a maioria dos pacientes com doença leve, as metas de tratamento são atingidas apenas com terapias tópicas. Em casos moderados ou graves, o tratamento se torna mais desafiador e envolve o uso de medicamentos sistêmicos (Sidbury et al., 2014; Aoki et al., 2019).

4.5.1 Tratamento não farmacológico

A hidratação da pele é um ponto essencial no tratamento de pacientes com dermatite atópica. Os emolientes ajudam a reter a umidade epidérmica, mantendo a pele hidratada por 2 a 6 horas, dependendo do tipo utilizado. Hidratantes podem ajudar a diminuir a gravidade da doença e prolongar os intervalos entre os surtos e devem ser usados como terapia de manutenção. O agente ideal para uso não deve conter nenhuma fragrância, conservantes e outras substâncias que podem ser potencialmente sensibilizantes. Emolientes com baixo teor de água e alto teor de lipídios são recomendados, uma vez que possuem uma maior eficácia em reter a umidade da pele (Frazier et al., 2020; Kulthanan et al., 2021).

O banho pode ter diferentes efeitos na pele. Banhos regulares podem ajudar a manter a hidratação e limpeza da pele, removendo escamas, crostas, bactérias, alérgenos e irritantes. São recomendados banhos com água morna, com tempo de exposição de 5-10 minutos. Os produtos usados para limpeza devem ser sem corantes, fragrâncias e o uso de soluções antissépticas devem ser evitadas, pois podem causar irritações na pele. Após o banho, recomenda-se a aplicação de emolientes (Frazier et al., 2020; Kulthanan et al., 2021).

A fototerapia também é uma opção de tratamento, especialmente quando falamos de dermatite atópica crônica em adultos. Ela pode auxiliar na melhora do prurido, o que impacta diretamente na redução de problemas relacionados ao sono e reduz a colonização bacteriana, o que pode poupar o uso de esteróides. Pode incluir luz ultravioleta A (UVA) banda estreita, luz ultravioleta B (UVB), ou uma combinação de psoraleno em conjunto com UVA (PUVA). Os benefícios do tratamento precisam ser ponderados em relação aos efeitos adversos cumulativos que podem ocorrer a longo prazo, incluindo fotodano e carcinogênese da pele (Aoki et al., 2019; Langan et al., 2020).

4.5.2 Tratamento farmacológico

Os corticosteroides tópicos são a primeira linha de tratamento quando falamos de surtos de dermatite atópica. São agentes anti-inflamatórios que atuam nas células dendríticas, monócitos, macrófagos e linfócitos T, diminuindo assim a resposta inflamatória imune. Para o tratamento deve ser aplicado duas vezes ao dia,

até que as lesões apresentem uma melhora significativa ou menos espessas. Os corticosteróides controlam o prurido e as lesões eczematosas, porém podem apresentar efeitos adversos, principalmente quando utilizados de forma prolongada. Os efeitos que o uso contínuo pode causar incluem alterações de pele como atrofia, hipopigmentação, púrpura e estrias. Além disso, efeitos sistêmicos podem ser observados como glaucoma, catarata e insuficiência renal. Muitos desses efeitos adversos desapareceram após a descontinuação dos corticosteroides (Frazier et al., 2020; Kulthanan et al., 2021; Carvalho et al., 2017).

Os inibidores tópicos de calcineurina, tacrolimo e pimecrolimo, são a escolha de segunda linha para tratamento da dermatite atópica. São terapias anti-inflamatórias não corticoides que inibem a calcineurina, minimizando a ação dos linfócitos e também podem ter ação no reparo da barreira epidérmica. No Brasil, o pimecrolimo é indicado a partir dos três meses de idade e o tacrolimo a partir dos dois anos de idade, ambos com aplicação duas vezes ao dia. Os inibidores de calcineurina não são a primeira escolha de tratamento por sua eficácia reduzida, custo e também por apresentar queimação ou prurido durante os primeiros dias de uso. Por outro lado, não induz atrofia de pele, o que pode ser benéfico para aplicação em regiões como pálpebras, lesões periorais, axilas e genitais (Carvalho et al., 2017; Aoki et al., 2019; Torres et al., 2019).

O uso dos inibidores da fosfodiesterase-4 (PDE4) na DA baseia-se na função intracelular da PDE4 nos queratinócitos. Esses inibidores atuam reduzindo citocinas inflamatórias, o que resulta em uma diminuição significativa da inflamação cutânea e dos sintomas de prurido. A pomada contendo o fármaco crisaborol foi aprovada pela *Food and Drug Administration (FDA)*, em 2016 para o tratamento da dermatite atópica leve a moderada em pacientes a partir de 2 anos de idade. Diversos ensaios clínicos demonstraram que o crisaborol é eficaz na melhora das lesões da DA, na gravidade da doença e na redução do prurido, apresentando um perfil de segurança favorável. No entanto, pode causar ardência, o que limita seu uso (Prado et al., 2022; Wollenberg et al., 2018; Kulthanan et al., 2021).

Os anti-histamínicos orais que bloqueiam o receptor de histamina 1 (H1R) têm sido prescritos para pacientes com dermatite atópica há décadas. No entanto, não há dados adequados que comprovem a sua eficácia. Geralmente, são utilizados em crises agudas contra prurido. O objetivo do seu uso na DA é permitir uma melhor qualidade de sono e redução de coceiras (Kulthanan et al., 2021; Aoki et al., 2019).

A ciclosporina é comumente utilizada para o tratamento da dermatite atópica. Em 2022, foi incorporada ao SUS para o tratamento de pacientes com DA moderada a grave. A ciclosporina A (CyA) é um polipeptídeo cíclico lipofílico que inibe as vias dependentes de calcineurina, bloqueando vias de sinalização essenciais para a produção de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-2 (IL-2) e Interferon-gama (IFN- γ), além de promover a inibição dos linfócitos T. Para a maioria dos pacientes o tratamento com ciclosporina é considerado efetivo, com uma redução notável na atividade da doença observada dentro de duas a seis semanas, após o início do tratamento. Em relação a segurança do medicamento, os eventos adversos mais frequentes incluem náusea, diarreia, dor de cabeça e hipertensão. Alterações laboratoriais de ureia e creatinina também podem ser observadas, por isso o monitoramento da função renal e da pressão arterial são indispensáveis. Portanto, o tratamento com ciclosporina deve ser administrado com cautela, devido ao elevado número de eventos adversos associados. O regime terapêutico com ciclosporina é ajustado conforme o curso da doença. Na fase aguda, o foco da terapia é a remissão dos sintomas, enquanto na fase de manutenção, o objetivo principal é reduzir as chances de recorrência das manifestações cutâneas. No total, a duração do tratamento pode variar entre três meses e um ano. Embora a CyA proporcione uma melhora rápida nos escores de gravidade após duas semanas da dose inicial, a reativação da dermatite atópica após a suspensão do medicamento também ocorre rapidamente, geralmente dentro de duas semanas (Ministério Da Saúde, 2022; Wollenberg et al., 2016; Carvalho et al., 2017; Sidbury et al., 2014).

4.6 Dupilumabe e seu uso na dermatite atópica

O dupilumabe é um anticorpo IgG4 monoclonal humano que tem como alvo a cadeia alfa do receptor de interleucina (IL-4 α), inibindo a sinalização de IL-4 e IL-13. Essas citocinas desempenham um papel fundamental nas respostas imunológicas associadas às células T auxiliares do tipo 2 (Th2), que estão envolvidas no desenvolvimento de doenças de pele atópicas e várias outras condições inflamatórias (Olbrich et al., 2023). Foi aprovado pela *Food and Drug Administration*, *European Medicines Agency* (EMA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no ano de 2017 para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave

em adultos e adolescentes, sendo sua aprovação para crianças de 6 meses a 11 anos de idade apenas no ano de 2020.

4.6.1 Mecanismo de ação do Dupilumabe

O Dupilumab é um anticorpo recombinante humano do tipo IgG4 direcionado ao receptor de IL-4. Existem dois tipos de receptores para IL-4: o receptor tipo 1, composto pela cadeia IL-4 (IL-4R α) e uma cadeia γ (γ C), e o receptor tipo 2, formado pela cadeia IL-4R α e a cadeia α 1 do receptor de IL-13 (IL-13R α 1). O receptor tipo 1 pode ser ativado pela IL-4, enquanto o receptor tipo 2 pode ser ativado tanto pela IL-4 quanto pela IL-13. A ligação aos receptores desencadeia uma cascata de sinalização que, em sua maioria, resulta na modulação da expressão de genes relacionados à troca de classe de IgE, à diferenciação de células TH2 e à polarização de macrófagos M2 (Sastre et al., 2018).

As alterações na expressão gênica após o uso de dupilumabe incluem: redução na expressão de marcadores de proliferação epidérmica, diminuição de mediadores inflamatórios, aumento da expressão de proteínas estruturais, elevação das proteínas envolvidas no metabolismo lipídico e aumento de proteínas responsáveis pela barreira epidérmica, o que contribui para a normalização da pele. Foi também relatado que o dupilumabe reduz significativamente os níveis séricos de CCL17 (também conhecida como quimiocina regulada por ativação do timo), um importante regulador da imunidade mediada por Th2 e um biomarcador específico e objetivo da atividade da dermatite atópica (Gooderham et al., 2018). Ensaios clínicos demonstraram uma melhora a longo prazo nos sinais e sintomas da dermatite atópica, como prurido, tamanho e gravidade das lesões cutâneas, além de uma melhor qualidade de vida geral. Observou-se também uma redução nas taxas de infecções cutâneas em comparação com o tratamento com placebo (Olbrich et al., 2023).

O dupilumabe é administrado por via subcutânea na coxa ou abdômen. Estudos demonstram que sua farmacocinética é altamente dependente da sua concentração. O peso corporal do paciente é uma das variáveis que mais afeta a exposição ao medicamento. Um indivíduo com maior peso corporal tende a apresentar concentrações mínimas mais baixas, já pacientes pediátricos recebem regimes ajustados de acordo com o peso, com intervalos de dosagem mais longos

e/ou doses menores para equilibrar a exposição entre diferentes tamanhos corporais. Após a administração subcutânea, o dupilumabe é absorvido pelo espaço intersticial e captado pelo sistema linfático, atingindo concentrações séricas máximas cerca de 7 dias após a injeção. Sua biodisponibilidade é de 64% e o volume de distribuição é de aproximadamente $4,8 \pm 1,3L$. A eliminação do dupilumabe ocorre principalmente pela ligação ao seu alvo e subsequente internalização, embora a sua via metabólica completa ainda não seja totalmente compreendida (McCann et al., 2024; Rodrigues et al., 2019).

O dupilumabe é geralmente seguro e bem tolerado, com a maioria dos eventos adversos sendo leves ou moderados e temporários. O efeito colateral mais comum é a reação no local da injeção, apresentando principalmente eritema ou edema transitório. A conjuntivite é o único efeito colateral específico do medicamento, porém os sintomas são considerados leves a moderados com resolução após tratamento ocular tópico, sem a necessidade de interrompimento do tratamento. A patogênese da conjuntivite relacionada ao uso do dupilumabe ainda não é compreendida, sendo necessários mais estudos. Comparado aos imunossupressores convencionais, o dupilumabe é mais seguro, pois não apresenta efeitos graves como insuficiência renal ou hepatotoxicidade. Além disso, o dupilumabe parece reduzir o risco de infecções cutâneas em pacientes com dermatite atópica, possivelmente devido à normalização da barreira cutânea (Seegraber et al., 2018; Thibodeaux et al., 2019; Rodrigues et al., 2019).

A dose recomendada de Dupilumabe em pacientes adultos é uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de uma dose de manutenção de 300 mg administrada a cada duas semanas (a cada 14 dias). Para pacientes pediátricos e adolescentes de 6 a 17 anos, deve seguir conforme Quadro 5, a seguir:

Quadro 5 - Dose de Dupilumabe em pacientes pediátricos e adolescentes de 6 a 17 anos

Peso corporal	Dose Inicial	Doses subsequentes
15 até menos de 30 kg	600 mg (2 injeções de 300 mg)	300 mg a cada 4 semanas
30 até menos de 60 kg	400 mg (2 injeções de 200 mg)	200 mg a cada 2 semanas

60 kg ou mais	600 mg (2 injeções de 300 mg)	300 mg a cada 2 semanas
---------------	-------------------------------	-------------------------

Fonte: Bula do medicamento Dupixent. Disponível em:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Dupixent> Acesso em: 29 Fev 2024

Para pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade, a dose recomendada de Dupilumabe deve seguir conforme Quadro 6, a seguir:

Quadro 6 - Dose de Dupilumabe em pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade

Peso corporal	Dose Inicial	Doses subsequentes
5 até menos de 15 kg	200 mg (1 injeção de 200 mg)	200 mg a cada 4 semanas
30 até menos de 60 kg	300 mg (1 injeção de 300 mg)	300 mg a cada 4 semanas

Fonte: Bula do medicamento Dupixent. Disponível em:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Dupixent> Acesso em: 29 Fev 2024

4.6.2 Evidências científicas

No Quadro 7, a seguir, seguem compilados dados de literatura evidenciando a eficácia do Dupilumabe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave.

Quadro 7 - Compilado de estudos avaliando a efetividade do tratamento de dermatite atópica com Dupilumabe

Estudo	Amostra	Protocolo	Principais Achados
De Bruin-Weller et al., 2018	318 pacientes com dermatite atópica com resposta inadequada ou/e intolerância a ciclosporina	Randomizado, duplo-cego, controlado placebo. por	Mais pacientes nos grupos de dupilumabe alcançaram melhora \geq 75% em relação ao valor basal no índice de área e gravidade do eczema. Outros desfechos clínicos e sintomas de dermatite atópica foram significativamente melhorados incluindo prurido, dor, distúrbios do sono,
Simpson et al., 2016	380 pacientes com dermatite atópica moderada a grave com controle inadequado com medicamentos tópicos	Randomizado, duplo-cego, controlado placebo. por	O dupilumabe reduziu o pico de coceira em relação ao placebo em 1,1 a 3,2 pontos na escala de classificação numérica. Melhorou o sono e a qualidade de vida, reduziu sintomas de ansiedade e depressão.

Blauvelt et al., 2017	740 pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave e resposta inadequada aos corticoides tópicos	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	O tratamento com dupilumabe reduziu o uso de corticosteróides tópico e terapias de resgate sistêmicas. Melhorou sinais e sintomas da dermatite atópica, com segurança aceitável.
Beck et al., 2014	109 pacientes adultos que apresentavam dermatite atópica moderada a grave, apesar do tratamento com glicocorticoides tópicos e inibidores de calcineurina.	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	85% dos pacientes no grupo dupilumab, em comparação com 35% dos pacientes no grupo placebo, tiveram uma redução de 50% na pontuação EASI. 40% dos pacientes no grupo dupilumabe, em comparação com 7% no grupo placebo, apresentaram eliminação ou quase eliminação das lesões. As pontuações de prurido diminuíram 55,7% no grupo dupilumabe <i>versus</i> 15,1% no grupo placebo.
Simpson et al., 2020	251 pacientes adolescentes com dermatite atópica moderada a grave	Randomizado, duplo-cego, grupos paralelos	A proporção de pacientes com melhora do EASI-75 em relação ao valor basal aumentou (a cada 2 semanas, 41,5%; a cada 4 semanas, 38,1%; placebo, 8,2%). Comparada ao placebo, resultou em melhorias estatisticamente significativas e clinicamente significativas nos sinais e sintomas da DA, incluindo coceira e sono, e na qualidade de vida.
Paller et al., 2024	125 pacientes de 6 meses a 5 anos de idade com dermatite atópica grave	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Melhorias significativas com dupilumabe foram observadas em todos os desfechos secundários, incluindo uma redução média de 44,9% no prurido
Sawangjit et al., 2020	74 estudos com 8.177 participantes randomizados	Ensaio clínicos randomizados de agentes imunossupressores sistêmicos para eczema atópico moderado a grave	A meta-análise sugere que o dupilumabe ocupa o primeiro lugar em eficácia quando comparado a outros tratamentos biológicos. Reduz os sinais e sintomas do eczema em curto prazo.
Sastre et al. 2018	3 estudos clínicos de fase I, 3 estudos clínicos de fase II e 5 estudos clínicos de fase III	Revisão de estudos clínicos de fase I, II e III	Em conjunto, os dados clínicos sugerem que o dupilumabe é geralmente bem tolerado e que os eventos adversos comuns são leves e manejáveis. Dados de longo prazo relatados em ensaios clínicos, apoiam a visão de que o dupilumabe é muito seguro.
Gooderham et al., 2018	3 estudos clínicos de fase III	Revisão de estudos clínicos	Ensaio clínicos demonstram que adultos com DA moderada a grave que fazem tratamento com dupilumabe, melhoram significativamente os

			resultados clínicos. Não houve preocupações em relação a segurança e seu uso pode melhorar significativamente a qualidade de vida.
McCann <i>et al.</i> 2024	6 estudos clínicos de fase III	Revisão de estudos clínicos	Em comparação com o placebo, o tratamento com dupilumabe reduziu significativamente a gravidade da doença usando diferentes métricas que avaliam sinais e sintomas físicos, saúde mental e qualidade de vida. Mais pacientes tratados com dupilumabe tiveram pele limpa ou quase limpa em comparação com o placebo.
Rodrigues <i>et al.</i> , 2017	2 estudos de fase I, 2 estudos de fase IIa, 1 estudo de fase IIb, 4 estudos de fase III	Revisão de estudos clínicos	A maioria dos pacientes que receberam dupilumabe apresentaram melhora. O tratamento levou a uma melhora significativa e clinicamente relevante no prurido, um sintoma-chave da DA. O dupilumabe demonstrou um baixo perfil de efeitos colaterais, especialmente quando comparado com os imunossuppressores sistêmicos clássicos.
Seegraber <i>et al.</i> , 2018	2 estudos de fase I, 3 estudos de fase II e 2 estudos de fase III	Revisão de estudos clínicos	A maioria dos imunossuppressores que representam uma alternativa de tratamento não mostraram um perfil de segurança/eficácia comparável em estudos. Comparado com os imunossuppressores convencionais, o dupilumabe também representa a opção mais segura.
Thibodeaux <i>et al.</i> , 2019	2 estudos de fase I, 3 estudos de fase II e 4 estudos de fase III	Revisão de estudos clínicos	Dupilumabe foi considerado seguro e eficaz para o tratamento de DA. Em todos os estudos, os pacientes tratados com dupilumabe apresentaram melhoras notáveis em sintomas e biomarcadores inflamatórios.
Fishbein <i>et al.</i> , 2019	4 estudos de fase II	Revisão de estudos clínicos	Foram observados redução no prurido, e em sintomas como ansiedade e depressão. porcentagem de pacientes que atingiram uma pontuação IGA de 0 ou 1 e melhora ≥ 2 pontos em relação à linha de base também relataram melhora em EASI.
Akhtar <i>et al.</i> , 2022	Mulher, 33 anos, grávida, dermatite tópica grave	Relato de caso	Observou-se que o tratamento com dupilumabe na gravidez foi seguro, sem apresentação de eventos adversos maternos ou fetais e com

			resolução da DA pós-parto mesmo sem terapia de manutenção.
Giavina-Bianchi <i>et al.</i> , 2019	Mulher, 18 anos, dermatite atópica grave	Relato de caso	A paciente diminuiu o SCORAD de 45 para 16 após o uso do dupilumabe. O exame físico mostrou melhoras significativas na pele seca e prurido. Nenhum evento adverso foi relatado.
Wang <i>et al.</i> , 2023	155 pacientes pediátricos com dermatite atópica moderada a grave	Estudo retrospectivo	Dupilumabe foi eficaz e bem tolerado. A dose aumentada ajudou a atingir um rápido controle do prurido em pacientes com idade <6 anos quando comparado com pacientes que receberam dose padrão.
Silverberg <i>et al.</i> , 2023	Adultos com idade igual ou superior a 60 anos com dermatite atópica moderada a grave	Revisão de estudos clínicos	Dupilumabe apresentou melhora de sinais e sintomas com perfil de segurança aceitável, sendo consistentes com os resultados apresentados em pacientes com idade inferior a 60 anos.
Merola <i>et al.</i> , 2023	188 pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	O Dupilumabe melhorou significativamente a qualidade e a percepção da continuidade do sono. Mostrou melhora em sinais como coceira e métricas de gravidade.

Fonte: Autoral

Como podemos observar, o uso do dupilumabe vem sendo amplamente testado por meio de estudos clínicos em diferentes perfis de paciente e os resultados mostram-se satisfatórios, com melhorias clinicamente significativas.

4.6.3 Comparação com outros tratamentos

Em comparação com terapias farmacológicas descritas nos protocolos de tratamento da dermatite atópica, diferentes estudos indicam que o tratamento de DA moderada a grave com dupilumabe pode superar em performance e perfil de segurança medicamentos hoje estabelecidos (Orfali *et al.*, 2023).

Os resultados de uma metanálise de 39 ensaios clínicos randomizados (ECRs), que avaliou 6.360 pacientes e analisou 20 medicamentos e placebo, indicaram que o dupilumabe e a ciclosporina foram igualmente eficazes para pacientes adultos com dermatite atópica por até 16 semanas de tratamento, sendo mais eficazes do que o metotrexato e a azatioprina, que possuem indicação *off-label* no Brasil. (Orfali *et al.*, 2023).

Apesar de estudos demonstrarem que dupilumabe e ciclosporina possuem eficácia semelhante, o tratamento com ciclosporina possui efeitos adversos relevantes como hipertensão e aumento de creatinina sérica, o que afetar a função renal do paciente, enquanto o tratamento com dupilumabe apresenta risco de conjuntivite. Além disso, quando falamos em tempo de recaída após a suspensão do tratamento, a ciclosporina apresenta um tempo médio de duas semanas para reativação dos sintomas, ao passo que o dupilumabe apresenta um tempo médio de 8 semanas (Wollenberg et al., 2018).

Em relação a relação custo/benefício, essa questão tem um impacto mais significativo em países onde o sistema de saúde é exclusivamente privado, e onde a consideração dos custos é um fator crucial na escolha do tratamento. No Brasil, a ciclosporina é o único medicamento disponibilizado pelo SUS para o tratamento de dermatite atópica (Ministério da Saúde, 2023). Portanto, principalmente para pacientes que dependem do sistema público, o uso do dupilumabe implicaria em um custo elevado do tratamento e, conseqüentemente, torna-se um fator limitante de acesso ao medicamento no País.

4.6.4 Diretrizes e Protocolos

O dupilumabe está presente em diversas diretrizes e protocolos internacionais de dermatite atópica para o tratamento de DA moderada a grave. Ele é recomendado para pacientes cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando esses tratamentos não são aconselhados.

No Brasil, foi aprovado em dezembro de 2023, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a dermatite atópica. No entanto, o dupilumabe ainda não está disponível no SUS e, portanto, não é apresentado como uma alternativa de tratamento. O medicamento foi adicionado ao Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), lista de tratamentos que os planos de saúde são obrigados a oferecer conforme cada tipo de plano de saúde, porém sua inclusão vem com critérios de elegibilidade específicos.

Um dos desafios mais significativos associados ao dupilumabe é o seu alto custo. O preço elevado do medicamento se torna uma barreira importante e o seu acesso se torna limitado para muitos pacientes, principalmente para aqueles que dependem de sistemas de saúde pública.

Uma consulta foi realizada no site do Tribunal de Justiça de São Paulo (TJSP) utilizando-se dos descritores “Dupilumabe E Dermatite Atópica”. Como resultado, referente ao período de 2018 a 2024, foram localizadas 961 decisões de primeiro grau. Observa-se, neste caso, uma manifestação do fenômeno da judicialização da saúde, em sua esfera de solicitação de medicamento de alto custo através de processo.

5. CONCLUSÃO

O uso do Dupilumabe no tratamento da dermatite atópica representa um grande avanço, principalmente para pacientes com casos moderados a graves. A DA, uma doença crônica que afeta a qualidade de vida, era tratada até então com medicamentos como corticosteroides e imunomoduladores, que podem ter efeitos colaterais indesejados e nem sempre são efetivos. O Dupilumabe surge como uma alternativa inovadora, bloqueando a ação das citocinas IL-4 e IL-13, responsáveis pela inflamação característica da doença. Os estudos mostram que o medicamento é uma opção eficaz e segura.

Comparado a tratamentos tradicionais como a ciclosporina, o Dupilumabe se destaca por ter menos riscos à saúde. Enquanto a ciclosporina pode causar problemas renais e hipertensão, o Dupilumabe tem efeitos adversos mais leves, como a possibilidade de conjuntivite, que pode ser facilmente controlada. Além disso, o tempo de recaída dos sintomas após a suspensão do Dupilumabe é maior, ou seja, ele oferece um controle mais duradouro da doença, o que é uma vantagem significativa.

No entanto, o custo elevado do Dupilumabe ainda é um desafio, especialmente em países como o Brasil, onde o Sistema Único de Saúde, atualmente, oferece apenas a ciclosporina para o tratamento de casos moderados a graves de DA. Para que o Dupilumabe seja amplamente adotado, será necessário avaliar não só sua eficácia e segurança, mas também o custo-benefício, a fim de tornar o tratamento acessível a uma parcela maior da população.

6. REFERÊNCIAS

AKHTAR, N. H. et al. The use of dupilumab in severe atopic dermatitis during pregnancy: a case report. **Allergy, asthma, and clinical immunology**: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology, v. 18, n. 1, p. 9, 2022.

ALIAGA, Giovanna. et al. Efeitos adversos do uso de ciclosporina em pacientes com dermatite atópica grave. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**. v4, n. 1, p. 99-102, 2020.

ANTUNES, A. et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica-Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 2, p. 131-156, 2017.

AOKI, V. et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 94, n. 2 Suppl 1, p. 67–75, 2019.

AVENA-WOODS C. Overview of atopic dermatitis. **American Journal of Managed Care**. 2017 Jun.

BECK, L. A. et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. **The New England journal of medicine**, v. 371, n. 2, p. 130–139, 2014.

BLAUVELT, A. et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 389, n. 10086, p. 2287–2303, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Dupixent (dupilumabe): nova indicação**. Brasília (DF): Ministério da Saúde; [2020]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/dupixent-dupilumabe-nova-indicacao>. Acesso em: 30 Jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Dermatite tem tratamento inédito com produto biológico**. Brasília (DF): Ministério da Saúde; [2017]. Disponível em: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2017/dermatite-tem-tratamento-inedito-com-produto-biologico#:~:text=Produto%20in%C3%A9dito%20%C3%A9%20indicado%20para,pele%20e%20pode%20provocar%20les%C3%B5es.&text=O%20medicamento%20Dupixent%20\(dupilumabe\)%20foi,11%2F12\)%20pela%20Anvisa](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2017/dermatite-tem-tratamento-inedito-com-produto-biologico#:~:text=Produto%20in%C3%A9dito%20%C3%A9%20indicado%20para,pele%20e%20pode%20provocar%20les%C3%B5es.&text=O%20medicamento%20Dupixent%20(dupilumabe)%20foi,11%2F12)%20pela%20Anvisa). Acesso em: 29 Fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Consultas/Medicamentos – Detalhe do Produto: Dupixent**. Brasília (DF): Ministério da Saúde; [2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Dupixent/>. Acesso em: 29 Fev.2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Aprova o Relatório de recomendação de ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave**. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007_relatorio_ciclosporina_dermatite_secretaria_772_2022_final.pdf Acesso em 03 Ago. 2024.

CABANILLAS, Beatriz; BREHLER, Ann-Christin; NOVAK, Natalija. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 17, n. 4, p. 309, 2017.

CARVALHO, Vânia O. et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arquivos de Alergia, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 2, p. 157-182, 2017.

CRIADO, P.R. et al.. Update on the pathogenesis of atopic dermatitis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2024.

DE BRUIN-WELLER, M. et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). **British Journal of Dermatology**, v. 178, n. 5, p. 1083-1101, 2018.

EICHENFIELD, L.F. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 71, n. 1, p.116-132, 2014.

FISHBEIN, A. B. et al. Update on atopic dermatitis: Diagnosis, severity assessment, and treatment selection. **The journal of allergy and clinical immunology in practice**, v. 8, n. 1, p. 91–101, 2020.

FRAZIER, Winfred; BHARDWAJ, Namita. Atopic dermatitis: diagnosis and treatment. **American family physician**, v. 101, n. 10, p. 590-598, 2020.

GIAVINA-BIANCHI, Mara Huffenbaecher; GIAVINA-BIANCHI, Pedro; RIZZO, Luiz Vicente. Dupilumab in the treatment of severe atopic dermatitis refractory to systemic

immunosuppression: case report. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, n. 4, p. eRC4599, 2019.

GOODERHAM, M. J. et al. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 3, p. S28–S36, 2018.

KIM, Jihyun; KIM, Byung Eui; LEUNG, Donald YM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. In: **Allergy and asthma proceedings**. OceanSide Publications, 2019. p. 84.

KULTHANAN, Kanokvalai et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. **Asian Pacific journal of allergy and immunology**, v. 39, n. 3, p. 145-155, 2021.

LANGAN S.M, IRVINE A.D, WEIDINGER S. Atopic dermatitis. **The Lancet**, v. 396, n. 10247, p. 345–360, 2020.

LAUGHTER, M. R. et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. **The British journal of dermatology**, v. 184, n. 2, p. 304–309, 2021.

MCCANN, Marc R. et al. Dupilumab: Mechanism of action, clinical, and translational science. **Clinical and Translational Science**, v. 17, n. 8, p. e13899, 2024.

MEROLA, Joseph F. et al. Dupilumab significantly improves sleep in adults with atopic dermatitis: results from the 12-week placebo-controlled period of the 24-week phase IV randomized double-blinded placebo-controlled DUPISTAD study. **British Journal of Dermatology**, v. 189, n. 6, p. 685-694, 2023.

MUÑOZ-BELLIDO, F. J.; MORENO, E.; DÁVILA, I. Dupilumab: a review of present indications and off-label uses. **Journal investigational allergology and clinical immunology**, p. 97-115, 2022.

NUTTEN, S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. **Annals of nutrition and metabolism**, v. 66, n. Suppl. 1, p. 8-16, 2015.

OLBRICH, Henning et al. Dupilumab in inflammatory skin diseases: a systematic review. **Biomolecules**, v. 13, n. 4, p. 634, 2023.

ORFALI, R.L. et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis–Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 98, p. 814-836, 2023.

PALLER, A.S. et al. Efficacy and Safety of Dupilumab Treatment with Concomitant Topical Corticosteroids in Children Aged 6 Months to 5 Years with Severe Atopic Dermatitis. **Advances in Therapy**, v. 41, n. 3, p. 1046-1061, 2024.

PRADO, Evandro et al. Dermatite atópica grave: guia prático de tratamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, p 432-467, 2022.

RAIMONDO, A.; LEMBO, S. Atopic dermatitis: epidemiology and clinical phenotypes. **Dermatology practical & conceptual**, v. 11, n. 4, 2021.

RODRIGUES, M.A.; NOGUEIRA, M.; TORRES, T.. Dupilumab for atopic dermatitis: evidence to date. **Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia**, v. 154, n. 6, p. 696-713, 2019.

SASTRE, J.; DÁVILA, I. Dupilumab: a new paradigm for the treatment of allergic diseases. **Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology**, v. 28, n. 3, p. 139-150, 2018.

SAWANGJIT, R. et al. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2020.

SEEGRÄBER, M. et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 11, n. 5, p. 467-474, 2018.

SIDBURY, R. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 71, n. 6, p. 1218-1233, 2014.

SIDBURY, R. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 71, n. 2, p. 327-349, 2014.

SILVERBERG, J.I. et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: a cross-sectional, international epidemiologic study. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 126, n. 4, p. 417-428. e2, 2021.

SILVERBERG, J.I. et al. Efficacy and safety of dupilumab maintained in adults ≥ 60 years of age with moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from four randomized clinical trials. **American journal of clinical dermatology**, v. 24, n. 3, p. 469-483, 2023.

SIMPSON, E. et al. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): the development and reliability testing of a novel clinical

outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 3, p. 839-846, 2020.

SIMPSON, E.L. et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. **JAMA dermatology**, v. 156, n. 1, p. 44-56, 2020.

SIMPSON, E.L. et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 24, p. 2335-2348, 2016.

SROKA-TOMASZEWSKA, J.; TRZECIAK, M.. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 8, p. 4130, 2021.

THIBODEAUX, Q. et al. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 15, n. 9, p. 2129-2139, 2019.

TORRES, T. et al. Update on atopic dermatitis. **Acta medica portuguesa**, v. 32, n. 9, p. 606-613, 2019.

WANG, A. et al. High loading-dose of dupilumab resulted in rapid disease control in pediatric patients with atopic dermatitis. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1160710, 2023.

WOLLENBERG, A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 5, p. 657-682, 2018.

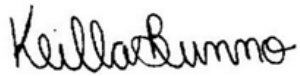
WOLLENBERG, A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 6, p. 850-878, 2018.

WOLLENBERG, A. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 30, n. 5, p. 729-747, 2016.

YANG, G. et al. Skin barrier abnormalities and immune dysfunction in atopic dermatitis. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 8, p. 2867, 2020.

YANG, Y.; LYNDE, C.W.; FLEMING, P.. Common atopic dermatitis rating scales: a practical approach and brief review. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 24, n. 4, p. 399-404, 2020.

7. ANEXOS



Keilla Satie Bunno



Dra. Maria Aparecida Nicoletti