



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANDREIA FILIPA CARVALHO RIBEIRO

Novas Terapias no Tratamento da Dermatite Atópica Moderada a Grave em Idade Pediátrica

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR^a LEONOR ISABEL CASTENDO RAMOS

PROF. DOUTOR RICARDO VIEIRA

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Janeiro, 2023

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Novas Terapias no Tratamento da Dermatite Atópica Moderada a Grave em Idade Pediátrica

ARTIGO DE REVISÃO
ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Andreia Filipa Carvalho Ribeiro¹

Trabalho realizado sob a orientação de:

Orientadora: Dr^a Leonor Isabel Castendo Ramos^{1,2}

Coorientador: Prof. Doutor Ricardo Vieira^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

E-mail: afiliparibeiro3@gmail.com

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| RESUMO | 5 |
| ABSTRACT | 6 |
| ABREVIATURAS..... | 7 |
| INTRODUÇÃO | 8 |
| MÉTODOS | 10 |
| DERMATITE ATÓPICA..... | 11 |
| EPIDEMIOLOGIA | 11 |
| ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA | 12 |
| CLÍNICA | 15 |
| DIAGNÓSTICO..... | 15 |
| GRAVIDADE DA DOENÇA E QUALIDADE DE VIDA..... | 18 |
| COMPLICAÇÕES..... | 19 |
| PREVENÇÃO | 20 |
| TERAPÊUTICA..... | 21 |
| PROGRAMAS DE EDUCAÇÃO TERAPÊUTICA | 22 |
| EMOLIENTES | 23 |
| TRATAMENTO ANTI-INFLAMATÓRIO..... | 24 |
| FOTOTERAPIA..... | 27 |
| ANTIBIÓTICOS..... | 28 |
| IMUNOSSUPRESSORES CLÁSSICOS..... | 28 |
| GLICOCORTICÓIDES SISTÉMICOS..... | 31 |
| NOVAS TERAPIAS NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA MODERADA A GRAVE .. | 32 |
| TERAPÊUTICA SISTÊMICA..... | 32 |
| TERAPÊUTICA BIOLÓGICA – BLOQUEADORES DE CÉLULAS TH2 | 33 |
| DUPILUMAB | 33 |
| INIBIDORES DA JANUS ASSOCIATED KINASE | 36 |
| UPADACITINIB | 36 |
| CONCLUSÃO | 38 |
| AGRADECIMENTOS | 42 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 43 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1: Mecanismo fisiopatológico da DA..... | 14 |
| Figura 2: Plano de Cuidados em Escada para Crianças e Adolescentes com DA..... | 22 |
| Figura 3: Patogénese da DA e alvo do Dupilumab como resposta ao tratamento da DA..... | 34 |
| Figura 4: Potenciais Mecanismo de ação do Dupilumab. | 34 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1: Critérios de diagnóstico da DA da American Academy of Dermatology | 16 |
| Tabela 2: Critérios de Hanifin e Rajka para o diagnóstico da DA..... | 17 |
| Tabela 3: Recomendações para o tratamento da DA em idade pediátrica | 21 |
| Tabela 4: Escada de Potência de Corticosteroides Tópicos | 25 |

RESUMO

A dermatite atópica é uma das doenças inflamatórias da pele mais prevalentes, afetando 15-25% da população pediátrica a nível mundial. Trata-se de uma doença inflamatória crónica que se caracteriza por uma disfunção da barreira cutânea, que é causada por interações complexas entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais, que contribuem para um amplo espectro de fenótipos clínicos.

Geralmente surge na infância, normalmente antes dos dois anos de idade, e pode apresentar-se como lesões moderadas a graves, que se manifestam através de eritema, descamação, prurido e xerose marcadas. A dermatite atópica pode causar uma carga emocional significativa e contribuir para a redução da qualidade de vida dos doentes e dos seus cuidadores, pelo que é importante a realização de um diagnóstico precoce e a implementação de um tratamento eficaz.

O tratamento da dermatite atópica é diário, sendo fundamental a existência de uma rotina quotidiana que inclua a aplicação de emolientes, e em fases de crise, agentes tópicos anti-inflamatórios. Porém, as formas moderadas a graves da doença são frequentemente refratárias aos tratamentos de primeira linha, sendo necessário recorrer a imunossuppressores sistémicos que embora sejam eficazes, estão associados a efeitos adversos significativos. Assim sendo, nos últimos anos verificaram-se avanços importantes na investigação de detalhes sobre os mecanismos da patogénese da dermatite atópica que levaram ao desenvolvimento de novos potenciais alvos terapêuticos e candidatos a fármacos, com ação mais direcionada.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura sobre as várias estratégias desenvolvidas e os novos agentes em investigação para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave em idade pediátrica.

Palavras-Chave: dermatite atópica; crianças; patogénese; nova abordagem terapêutica

ABSTRACT

Atopic dermatitis is one of the most prevalent inflammatory skin diseases, affecting 15-25% of the pediatric population worldwide. It is a chronic inflammatory disease characterized by skin barrier dysfunction, which is caused by complex interactions between genetic, immunologic, and environmental factors that contribute to a wide spectrum of clinical phenotypes.

It usually appears in childhood, usually before the age of two years, and can present as moderate to severe lesions that are present as marked erythema, pruritus, and xerosis. Atopic dermatitis can cause a significant emotional burden and contribute to reduced quality of life for patients and their caregivers. Early diagnosis and implementation of effective treatment is important.

The treatment of atopic dermatitis is based on a daily routine that includes the emollients, and, in acute phases, topical anti-inflammatory agents. However, the moderate to severe forms of disease are often refractory to first-line treatments, requiring the use of systemic immunosuppressants that, although effective, are associated with significant adverse effects. Therefore, in recent years, there have been important advances in the investigation of pathogenesis of atopic dermatitis that have led to the development of new potential therapeutic targets and drug candidates with more targeted action.

The aim of this paper is to perform a literature review on the various strategies developed and new agents under investigation for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in pediatric age.

Keywords: atopic dermatitis; children; pathogenesis; new therapeutic approach

ABREVIATURAS

ADSI: Atopic Dermatitis Severity Index
BSA: Body Surface Area
CT: Corticóides Tópicos
DA: Dermatite Atópica
DLQI: Dermatology Life Quality Index
EASI: Eczema Area and Severity Index
EMA: European Medicines Agency
FDA: Food and Drug Administration
FLG: Filagrina
FTU: *Fingertip unit*
IL: Interleucina
IGA: Investigator Global Avaliation
IgE: Imunoglobulina E
ITC: Inibidores Tópicos da Calcineurina
JAK: Janus Associated Kinase
mAb: anticorpo monoclonal
MPA: ácido micofenólico
NB-UVB: luz ultravioleta B de banda estreita
NFAT: fator nuclear de células T ativadas
NRS: Numerical Rating Scale
OMS: Organização Mundial de Saúde
PDE-4: Inibidor da Fosfodiesterase 4
PGA: Patient Global Avaliation
POEM: Patient Oriented Eczema Measure
SASSAD: Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis
SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis
STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription
Th: T helper
UV: ultravioleta
VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana
6-MP: 6-mercaptopurina

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma das doenças inflamatórias da pele mais prevalentes (1–4). É uma doença inflamatória, de caráter crônico e recidivante, que afeta 15-25% da população pediátrica a nível mundial (3). Caracteriza-se por uma disfunção da barreira cutânea secundária a interações complexas entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais, que contribuem para um amplo espectro de fenótipos clínicos (5)(6). Geralmente surge na infância, habitualmente antes dos dois anos de idade (85% dos casos antes dos 5 anos de idade), embora possa surgir em qualquer faixa etária (1). Nas crianças, pode apresentar-se como lesões moderadas a graves, que se manifestam como lesões eritemato-descamativas, prurido e xerose marcadas (7).

As lesões cutâneas podem causar uma carga emocional significativa tanto para os doentes como para os seus cuidadores, contribuindo para a redução da sua qualidade de vida: diminuição da qualidade do sono secundária ao prurido intenso; défice de atenção, que pode interferir com o rendimento escolar; perturbação da autoimagem; isolamento social e ansiedade (2). Desta forma torna-se crucial um diagnóstico precoce e a implementação de um tratamento adaptado à gravidade da DA.

A terapêutica da dermatite atópica é diária, sendo essencial que se estabeleça uma rotina quotidiana que inclui a aplicação de emolientes e, nas fases de crise, agentes tópicos anti-inflamatórios (8). Contudo, as formas moderadas a graves são frequentemente refratárias aos tratamentos de base, sendo necessário recorrer a imunossuppressores sistémicos que estão associados a efeitos adversos significativos (imunossupressão, alteração da função renal e alteração da função hepática) (5,7–9). Desta forma, nos últimos anos houve um avanço importante na investigação dos mecanismos etiopatogénicos da dermatite atópica que levaram ao desenvolvimento de novos potenciais alvos terapêuticos e candidatos a fármacos, com ação mais direcionada e menor imunossupressão (7–9).

Atualmente, o tratamento da dermatite atópica mantém-se complexo e continua a ser um desafio, apesar do desenvolvimento das novas terapias que atualmente se encontram disponíveis para crianças e adolescentes. É essencial que uma criança com suspeita de DA moderada a grave seja observada por um dermatologista para que se estabeleça um diagnóstico correto, uma orientação adequada e para que seja adotada uma terapêutica adequada e personalizada à situação clínica.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura existente sobre as várias estratégias desenvolvidas e os novos agentes em investigação para o tratamento da dermatite

atópica em crianças e adolescentes. Pretende ainda abordar o potencial de uma medicina de precisão, de forma a que se estabeleça um controlo mais eficaz, seguro e direccionado desta doença, a longo prazo.

MÉTODOS

Efetou-se uma recolha da literatura existente através das bases de dados da *PubMed/Medline*, *Web of Science* e *Science Direct*, tendo sido priorizadas revisões sistemáticas, meta-análises, artigos científicos originais, ensaios clínicos controlados e randomizados e *guidelines* publicadas nos últimos 15 anos (de Janeiro de 2007 a Junho de 2022), escritos em português ou inglês. Foram ainda consultados outros artigos referenciados nas publicações inicialmente selecionadas, sempre que se considerava relevante para a realização deste trabalho. A pesquisa foi realizada com base nas seguintes palavras-passe: dermatite atópica; crianças; adolescentes; patogénese; nova abordagem terapêutica.

Adicionalmente foram também recolhidas informações e publicações de bases de dados online de instituições com intervenção em dermatite atópica.

De seguida, os artigos e informações recolhidas foram analisados e interpretados, tendo sido definidos os seguintes critérios de exclusão:

- artigos com referências ao tema, mas que se apresentavam fora do âmbito dos objetivos deste trabalho;
- artigos cuja informação se encontrava desatualizada face a informações de artigos mais recentes;
- artigos duplicados/ repetidos.

No final, e de acordo com os critérios anteriormente referidos, foram selecionadas 45 publicações que possibilitaram a elaboração deste trabalho.

DERMATITE ATÓPICA

A dermatite atópica, também conhecida como eczema atópico, é uma doença inflamatória frequente, crônica e recidivante. É um problema de saúde global uma vez que tem tido uma prevalência crescente nas últimas décadas, especialmente nos países desenvolvidos (3). A DA afeta uma elevada proporção de crianças, 15-25%, sendo que a maioria das crianças desenvolve a doença antes dos dois anos de idade (*early onset*) (1). Trata-se de uma patologia cutânea heterogênea cuja patogénese é complexa já que interferem fatores genéticos e ambientais, que condicionam diferentes graus de disfunção da barreira epidérmica, desregulação imune e desequilíbrio do microbioma cutâneo, que contribuem para variadas formas de apresentações clínicas da doença (1). A DA tem um amplo espectro de sinais e sintomas com impacto funcional profundo, limitação da realização das atividades de vida diárias, sofrimento psicológico e estigma social. As implicações psicossociais e financeiras afetam os doentes, as famílias, os profissionais de saúde e a sociedade em geral. O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos específicos, incluindo história pessoal e familiar de atopia, evolução da doença e manifestações clínicas. A gravidade da doença é definida através da avaliação dos sinais objetivos e sintomas subjetivos do doente. Os objetivos terapêuticos requerem uma abordagem por etapas, focando-se na diminuição do prurido e controlo dos surtos de agravamento. A escolha do tratamento depende não só da gravidade da doença, como também da idade do doente, das comorbilidades, da adesão à terapêutica e dos custos a ela inerentes.

EPIDEMIOLOGIA

De acordo com os dados da iniciativa “Global Burden of Diseases” da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que existam 230 milhões de pessoas em todo o mundo afetadas pela DA, tornando-a o principal fator na carga global de doenças dermatológicas não fatais (3)(4).

A DA é uma das doenças crônicas mais frequentes em todo o mundo e é a doença inflamatória de pele mais comum nos países desenvolvidos, que afeta homens e mulheres de todas as raças e idades. Ocorre habitualmente em famílias com outras doenças atópicas (asma e/ou rinite alérgica). Embora também seja muito prevalente no adulto, 1-10%, esta foi

originalmente considerada uma doença da primeira infância, uma vez que há uma elevada prevalência nesta faixa etária, de 15-25%. É a dermatose crónica mais comum em idade pediátrica (10).

A prevalência geral da DA aumentou 2 a 3 vezes nas últimas décadas nos países industrializados, especialmente nos Estados Unidos, Europa e Japão. As causas deste crescimento são desconhecidas, embora vários estudos mencionam que os fatores genéticos, sociais e/ou ambientais poderão ser os potenciais contribuintes (3).

Apesar da doença se poder manifestar em qualquer idade, a incidência é de aproximadamente 45% nos primeiros 6 meses de vida, 60% durante o primeiro ano de vida e de 80-90% até ao quinto ano de vida (11).

A DA é frequentemente o primeiro passo no desenvolvimento de outras doenças atópicas, precedendo o seu desenvolvimento mais tarde na vida. O número de doentes que irão desenvolver asma e/ou rinite alérgica depende das características subjacentes da DA, mas estudos sugerem que 50% dos doentes que desenvolvem DA antes dos 2 anos de vida, desenvolverão asma nos anos subsequentes. Para além disto, crianças com DA que desenvolvem asma e rinite alérgica são mais suscetíveis a ter doença grave (3)(11).

O curso da doença pode ser contínuo ou apresentar um padrão recorrente-remitente. Vários estudos mostram que a doença acaba por desaparecer em >50% das crianças afetadas, sendo que apenas os casos mais graves persistem para a idade adulta (3).

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O aumento global da prevalência da DA não pode ser exclusivamente atribuído a fatores genéticos. A sua etiologia é multifatorial, envolvendo a interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais (3)(11). A exposição ambiental pode desencadear e/ou ser causa de exacerbações em indivíduos predispostos. A exposição a produtos de higiene pessoal ou de limpeza profissional, o clima, a poluição, os alimentos e outros fatores exógenos podem em conjunto causar disrupção da barreira cutânea e desequilíbrio imunológico, desencadeando as manifestações clínicas (12). A compreensão desta complexa interação entre os diferentes fatores é essencial para o desenvolvimento de novas formas de intervenção, de forma a prevenir ou mitigar a DA (12).

Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de DA é a existência de história familiar de atopia. A presença de doença atópica num dos pais aumenta o risco da

criança vir a desenvolver DA em 1,5 vezes, enquanto se um ou ambos os pais tiverem desenvolvido DA, esse risco aumenta para 3 e 5 vezes, respetivamente. Existem ainda outros fatores que se associam ao aumento da prevalência: viver em ambiente urbano, em regiões com baixa exposição à luz ultravioleta (UV), em condições climáticas secas, ingestão de dietas ricas em açúcares e ácidos gordos polinsaturados, exposição repetida a antibióticos antes dos 5 anos de idade, maior nível socioeconómico e maior nível de escolaridade da família. Em contraste, algumas exposições maternas podem diminuir o risco de DA na infância, nomeadamente as exposições dietéticas (3)(11).

Tal como referido anteriormente, a patogénese da DA é complexa e resulta da interação de disfunção da barreira cutânea, desregulação imunológica cutânea e sistémica, desequilíbrio do microbioma bacteriano e fatores genéticos. As alterações da barreira cutânea parecem estar relacionadas com mutações ou modificação da expressão de diferentes genes, nomeadamente do gene da filagrina (FLG). Este codifica uma proteína estrutural essencial para a manutenção e integridade da barreira cutânea (1). Um defeito na filagrina aumenta a perda transepidérmica de água e origina a disfunção da barreira cutânea. A disrupção da barreira cutânea desencadeia um processo inflamatório com hiperplasia epidérmica e infiltrados celulares, incluindo células dendríticas, eosinófilos e células T (1)(3).

A hipótese imunológica baseia-se na noção de desequilíbrio de células T helper (Th), onde as Th2 predominam sobre as Th1, aumento da imunoglobulina E (IgE) e a ativação de interleucinas (IL) de perfil Th2 (1). Assim, um sinal do tipo Th2 abundante em IL-4, IL-5, IL-13, IL-25 e IL-31 predomina na fase aguda da doença, enquanto um *switch* Th2-Th1 origina a progressão para a sua cronicidade. Além disto, as células Th22 (secretoras de IL-22) e, em menor grau, as células Th17 (secretoras de IL-17) desempenham um papel importante no início e manutenção da DA. A interação entre diferentes fatores origina inflamação cutânea e sistémica e aumento da IL-31, que provocam o prurido intenso (Figura 1) (3)(13).

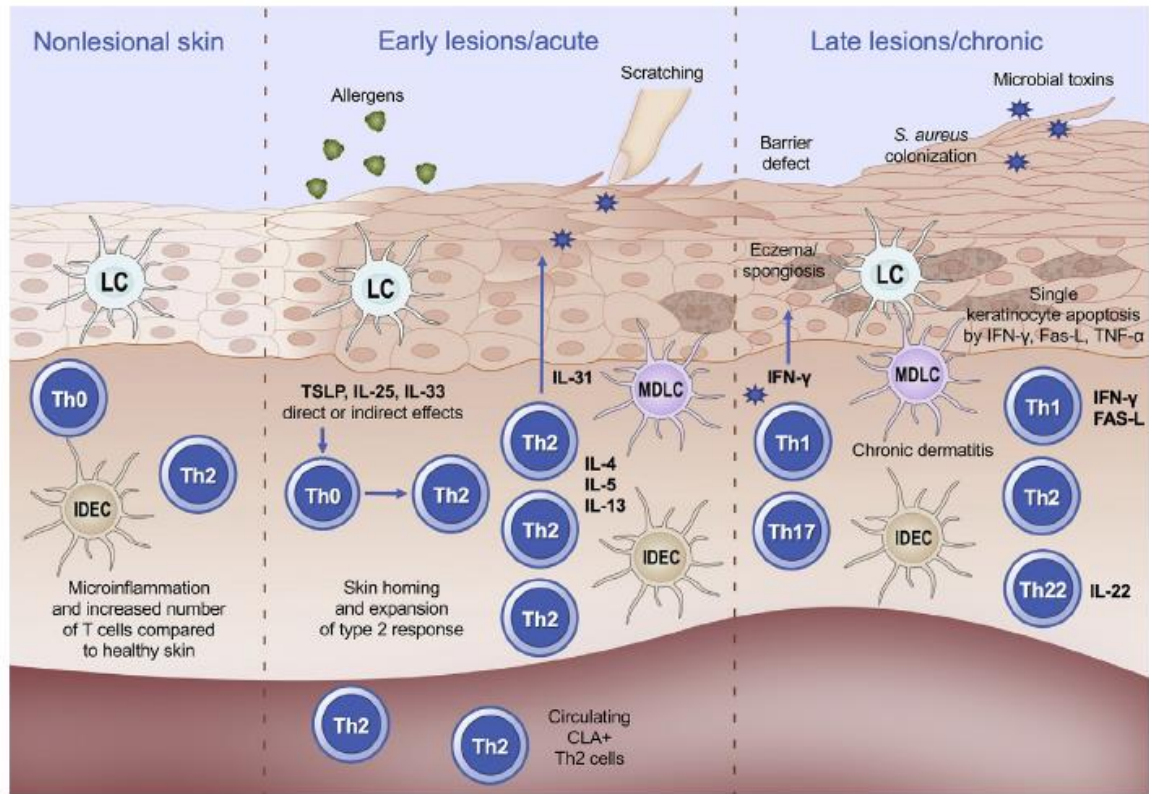


Figura 1: Mecanismo fisiopatológico da DA, retirado de Sugita K, Akdis CA. *Allergy International Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy*, *Allergol Int.* 2019

Quanto às alterações do microbioma da pele, é incerto se estas são primárias ou secundárias à disfunção da barreira epidérmica e à desregulação imunológica. No entanto, estas alterações provocam uma diminuição da microbiota na pele inflamada pela DA e favorece a colonização por agentes do grupo dos *Staphylococcus*. Existem ainda outros organismos com papel importante na DA, como a *Malassezia spp.*, que podem estimular diretamente a inflamação da pele (3).

A influência de todos estes diferentes mecanismos pode explicar a heterogeneidade clínica que se observa entre os doentes com DA.

CLÍNICA

A DA é uma doença crónica com fenótipos clínicos altamente variáveis, parcialmente relacionados com a idade, etnia e gravidade da doença (3).

Geralmente, a DA pode apresentar-se de 3 formas clínicas distintas: aguda (erupção vesicular, exsudativa, com crostas); subaguda (pápulas e placas xeróticas, descamativas e eritematosas) e crónica (liquenificação, xerose, prurido) (2).

Nos lactentes e idades mais precoces, as lesões são predominantemente agudas com eritema intenso, edema, exsudação, vesículas e crostas. Até aos 2 anos de idade as lesões atingem quase sempre o rosto (regiões malares, poupando o maciço centrofacial), o couro cabeludo, a região cervical, o tronco e as superfícies extensoras das extremidades, poupando a região da fralda (14). Na infância e adolescência, adquirem um carácter subagudo e crónico com lesões eritematosas e descamativas, liquenificadas e com escoriação marcada. Nesta faixa etária as lesões tornam-se mais localizadas, surgindo principalmente nas flexuras antecubitais e poplíteas, nos punhos, mãos, tornozelos e pálpebras, embora outras áreas possam ser atingidas (3)(11)(14).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DA é clínico, uma vez que não existe um teste de diagnóstico específico ou um biomarcador laboratorial patognomónico. Este é feito através das características clínicas (sinais e sintomas), da existência de prurido, da evolução da doença e da história pessoal e/ou familiar de atopia (3). A elevação dos níveis séricos de IgE total ou alérgico-específica não está presente em todos os indivíduos, distinguindo-se duas formas da doença, a DA não associada a IgE (“intrínseca”) e a DA associada a IgE (“extrínseca”), embora esta classificação não seja consensual (3).

O diagnóstico clínico é mais difícil de realizar em lactentes e crianças mais pequenas, que podem apresentar manifestações atípicas ou sobreposição de outras doenças dermatológicas.

A realização de biópsias de pele pode ajudar a excluir outras doenças que mimetizam, coexistem ou complicam a DA como o linfoma cutâneo de células T ou doenças raras, como imunodeficiências primárias ou nutricionais, embora seja rara a necessidade da sua realização.

Para auxiliar no diagnóstico foram propostos vários critérios, sendo os critérios originais de Hanifin e Rajka os mais utilizados em todo o mundo (3). Os critérios de consenso da Academia Americana de Dermatologia (Tabela 1) e os critérios de Hanifin e Rajka (Tabela 2) enumeram as características essenciais, as características comuns e as características associadas da DA, podendo ser úteis na prática clínica.

Tabela 1: Critérios de diagnóstico da DA da American Academy of Dermatology (10)

| Diagnóstico da Dermatite Atópica – American Academy of Dermatology |
|---|
| <p>Características essenciais – Têm de estar presentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurido • Eczema (agudo, subagudo, crónico) <ul style="list-style-type: none"> • Morfologia típica e padrões específicos da idade <ul style="list-style-type: none"> • Envolvimento facial, cervical e das superfícies extensoras em lactentes e crianças • Lesões das flexuras atuais ou no passado, em qualquer idade • Ausência de lesões na região inguinal e axilar • História de cronicidade e de recidivas |
| <p>Características importantes – Observadas na maioria dos casos apoiando o diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Início em idade precoce • Atopia <ul style="list-style-type: none"> • História pessoal e/ou familiar • Nível aumentado de IgE total ou específica • Xerose |
| <p>Características associadas – sugerem o diagnóstico, mas não são específicas para serem utilizadas na deteção ou definição de DA em estudos epidemiológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respostas vasculares atípicas (ex.: palidez facial, dermografismo branco) • Queratose pilar, pitíriase alba, hiperlinearidade palmar, ictiose vulgar • Alterações periorbitárias e outras (alterações periorais e lesões periauriculares) • Acentuação perifolicular, liquenificação, lesões de prurigos |
| <p>Condições que excluem DA – Doenças que fazem diagnóstico diferencial com DA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escabiose • Eczema seborreico • Eczema de contacto • Ictioses • Psoríase • Imunodeficiência |

Tabela 2: Critérios de Hanifin e Rajka para o diagnóstico da DA (10)

| Diagnóstico da Dermatite Atópica – Critérios de Hanifin e Rajka |
|---|
| Critérios Major – pelo menos 3: <ul style="list-style-type: none">• Prurido• Dermatite que afeta as superfícies das flexuras nos adultos ou face e superfícies extensoras nas crianças• Dermatite crónica ou cronicamente recorrente• História pessoal e/ou familiar de atopia |
| Critérios Minor – pelo menos 3 ou mais: <ul style="list-style-type: none">• Xerose• Ictiose/ hiperlinearidade palmar/ queratose pilar• Elevação da IgE• Idade precoce de início• Predisposição a infeções• Dermatite pés-mãos inespecífico• Eczema do mamilo• Queilite• Conjuntivite recorrente• Pregas de Dennie-Morgan• Queratoconus• Catarata subcapsular anterior• Escurecimento orbitário• Pitíriase alba• Pregas cervicais anteriores• Prurido com a sudorese• Intolerância a lã e solventes lipídicos• Acentuação perifolicular• Intolerância alimentar• Curso influenciado por fatores ambientais e emocionais• Dermografismo branco |

Outras características frequentemente observadas nestes doentes, mas que não são um pré-requisito para estabelecer o diagnóstico, são: desenvolvimento da doença em idade precoce (durante o primeiro ano de vida); história pessoal e/ou familiar de doença atópica; reatividade de IgE específica e presença de xerose cutânea generalizada (3).

GRAVIDADE DA DOENÇA E QUALIDADE DE VIDA

As características clínicas são a base para definir a gravidade da doença e avaliar os resultados da terapêutica. Para se definir a gravidade da doença é necessário avaliar os sinais objetivos e os sintomas subjetivos do doente. Existem vários instrumentos utilizados para avaliar essa gravidade: EASI (Eczema Area and Severity Index); SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis); PGA (Patient Global Avaliation); IGA (Investigator Global Avaliation); BSA (Body Surface Area); ADSI (Atopic Dermatitis Severity Index); SASSAD (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis); POEM (Patient Oriented Eczema Measure); DLQI (Dermatology Life Quality Index); e NRS (Numerical Rating Scale) (11,14–18). O SCORAD e o EASI medem os sinais da DA e a extensão da área afetada. O SCORAD atribui a sua pontuação total à intensidade das lesões (60%), à disseminação da doença (20%) e aos sintomas subjetivos do doente (20%). Um SCORAD > 50 é considerado grave, um SCORAD 25-50 é considerado moderado e um SCORAD < 25 é classificado como ligeiro (18). No caso do EASI, é uma escala que avalia as lesões objetiváveis, dando a mesma importância à intensidade e à extensão das lesões, sem avaliar os sintomas subjetivos da DA (18). O POEM apenas avalia os sintomas subjetivos dos doentes (3). O DLQI é um dos instrumentos de qualidade de vida mais utilizados na DA, uma vez que avalia os diferentes domínios da doença: sinais e sintomas; qualidade do sono; desempenho no trabalho e bem estar social e emocional (19)(20).

A maioria dos casos de DA pode ser considerada ligeira (67% dos doentes), tanto em crianças como em adultos, porém 10-18% sofrem de doença grave (21).

As lesões cutâneas podem causar stress emocional significativo e afetar fortemente a qualidade de vida dos doentes. O prurido contribui fortemente para o desconforto e também para interrupções graves do sono (5).

COMORBILIDADES

Os doentes com DA têm um risco ligeiramente aumentado de mortalidade, relativamente à população em geral (3). Para além da relação estabelecida DA com a asma alérgica e rinite alérgica, anteriormente referida, esta doença também está associada a um risco aumentado de dermatite de contacto irritativa e alérgica e dermatite das mãos (3).

As alergias alimentares também se encontram fortemente relacionadas com a DA, tendo sido documentadas em aproximadamente um terço das crianças com formas moderadas a graves da doença. Entre os alérgenos alimentares responsáveis por exacerbações da doença, salientam-se: leite de vaca, ovo, amendoim, soja, nozes e peixe (22). Desta forma, os alimentos que se associam a reações imediatas devem ser evitados. No entanto, deve reavaliar-se a alergia ao leite de vaca e ao ovo em lactentes e crianças pequenas com DA após um a dois anos visto que podem ter dessensibilizado (22).

Os fatores psicológicos e emocionais, assim como as estruturas psicodinâmicas no seio familiar, são elementos reconhecidos como influenciadores na evolução clínica da DA. O stress pode provocar exacerbações graves da doença, motivando o prurido. A ansiedade e a depressão também são comorbidades reconhecidas nestes pacientes (22). Nas crianças, os distúrbios da qualidade do sono podem estar relacionados com alterações no desenvolvimento e crescimento, diminuição do rendimento escolar, défice de atenção, hiperatividade e aumento do risco de acidentes (23).

Existe também uma relação da DA com o aparecimento de outras doenças não alérgicas que incluem infeções cutâneas ou extra-cutâneas, doenças autoimunes, doenças neuropsiquiátricas, comorbidades emergentes como obesidade, doenças cardiovasculares e metabólicas e ainda neoplasias (3,11,21,23,24). Os mecanismos responsáveis por estas associações ainda são desconhecidos e a magnitude dos riscos ainda não foi corretamente estabelecida (24). A maioria destas comorbidades estão diretamente relacionadas com a gravidade da doença e a ausência de uma terapêutica adequada (3).

COMPLICAÇÕES

As infeções são a complicação mais comum da DA, sendo secundárias sobretudo à rotura da barreira epidérmica e à desregulação imune (11).

As infeções bacterianas secundárias são maioritariamente causadas pelo *Staphylococcus aureus* e pelo *Streptococcus β -hemolítico*. Aproximadamente 90% dos doentes com DA são colonizados pelo *Staphylococcus aureus* (22). Há um risco aumentado de infeções superficiais e invasivas que contribuem tanto para a patogénese da DA como para a exacerbação da doença (3)(11).

Existem vários mecanismos através dos quais o *Staphylococcus aureus* pode originar a inflamação tais como: a libertação de toxinas de superantígenos (que aumentam a ativação de

células T superantígeno-específicas e alérgico-específicas); a expressão de anticorpos IgE anti-estafilocócicos; e o aumento da expressão da IL-31 (que origina intenso prurido com consequente necessidade de coçar) (22). O ato de coçar favorece a ligação da bactéria à pele e o aumento da quantidade de ceramidas produzidas pela bactéria agrava a ruptura da barreira cutânea. Para além disto, a produção de superantígenos aumenta a expressão de recetores de glicocorticóides alternativos que não se ligam aos corticóides tópicos, originando resistências ao tratamento da DA (22).

Embora os pacientes com DA sejam propensos a infeções cutâneas por *Staphylococcus aureus*, a maioria deles com DA colonizados não apresenta sinais evidentes de infeção. Isto ocorre uma vez que os sinais clínicos de inflamação da pele se podem sobrepor às crises de DA, tornando o diagnóstico da infeção da pele mais desafiante (22).

PREVENÇÃO

Uma vez que a DA surge habitualmente durante a infância, é crucial que a prevenção se inicie ainda no período perinatal. Porém, a prevenção primária que inclui a suplementação dietética, amamentação, leites hipoalérgicos com fórmulas altamente hidrolisadas, pré-bióticos e probióticos (ex. *Lactobacillus reuteri*), não mostraram resultados consistentes e até ao momento não parecem ter um efeito significativo na redução do risco de desenvolvimento de DA (23)(28).

Como estratégia de prevenção, dado que o aparecimento da DA se deve, entre outros, a alterações da função da barreira epidérmica, surgiu a hipótese de utilização diária de emolientes desde o nascimento, em recém-nascidos com alto risco de desenvolver DA (3). Contudo, estes cuidados dermatológicos, como o uso regular de emolientes durante o primeiro ano de vida, não mostraram evidências convincentes de redução do desenvolvimento de DA até aos 2 anos de idade (22).

É igualmente importante evitar a exposição a agentes irritantes ou lavar imediatamente após o contacto com estes (1)(29). O espectro de alérgenos varia consoante a fase da doença, pelo que os alérgenos alimentares podem induzir mais exacerbações em bebés com DA moderada a grave, enquanto os alérgenos ambientais (ácaros, pólen, pêlos de animais) afetam sobretudo adolescentes e adultos (21)(30)(31). Outras formas de prevenção passam pela utilização de roupas de algodão largas, evitar o sobreaquecimento, preferência por banhos de curta duração e com água tépida e proceder a lavagens com produtos apropriados (1).

TERAPÊUTICA

A abordagem terapêutica da DA deve abranger a redução do prurido e o controlo da doença a longo prazo, de forma a permitir que os doentes sejam totalmente funcionais nas diferentes atividades de vida diárias. Atualmente, o tratamento da DA assenta em diferentes etapas de acordo com o grau de gravidade em que o doente se encontra, embora exista uma base que é comum a todas as formas de doença (Tabela 3) (3)(8)(9). O ajuste da terapêutica é baseado em vários fatores: a idade dos doentes, a existência de comorbilidades, a resposta ao tratamento, as preocupações do doente e cuidadores e os custos associados. Para que se consigam alcançar os melhores resultados é importante educar o doente e os seus cuidadores (3).

Tabela 3: Recomendações para o tratamento da DA em idade pediátrica(10)

| Terapêutica base | DA ligeira (SCORAD < 25 ou eczema transitório) | DA moderada – (SCORAD 25-50 ou eczema recorrente) | DA grave – (SCORAD >50 ou eczema persistente) |
|---|--|---|---|
| Programas educacionais, emolientes, óleos de banho e evicção de agentes alergénios | Emolientes | Emolientes | Emolientes |
| | Corticoides tópicos de baixa potência | Corticoides tópicos de moderada potência | Corticoides tópicos de maior potência |
| | | Inibidores tópicos da calcineurina | Inibidores tópicos da calcineurina |
| | | Wet Wrap Therapy | Wet Wrap Therapy |
| | | | Fototerapia Terapêutica Sistémica |

O aconselhamento psicológico está recomendado nas exacerbações da doença induzidas pelo stress (28)(32).

A identificação e evicção dos fatores desencadeantes são importantes para a gestão da doença e permitem obter períodos mais longos de remissão. Além disto, a realização de cuidados adequados de proteção e higiene da pele têm um papel fulcral na intervenção da DA, devendo ser incluídos no programa educacional do doente (32)(33).

Nas formas ligeiras a moderadas da DA o tratamento passa pela utilização de emolientes, corticóides tópicos e inibidores tópicos da calcineurina, que muitas vezes requerem aplicações diárias em grandes áreas de superfície corporal. Na DA moderada a grave as terapias incluem também fototerapia, imunossuppressores sistémicos *off-label* ou biológicos (6).

O Plano de Cuidados para o tratamento das formas moderadas a graves da DA, que será detalhado a seguir, encontra-se ilustrado na Figura 2.

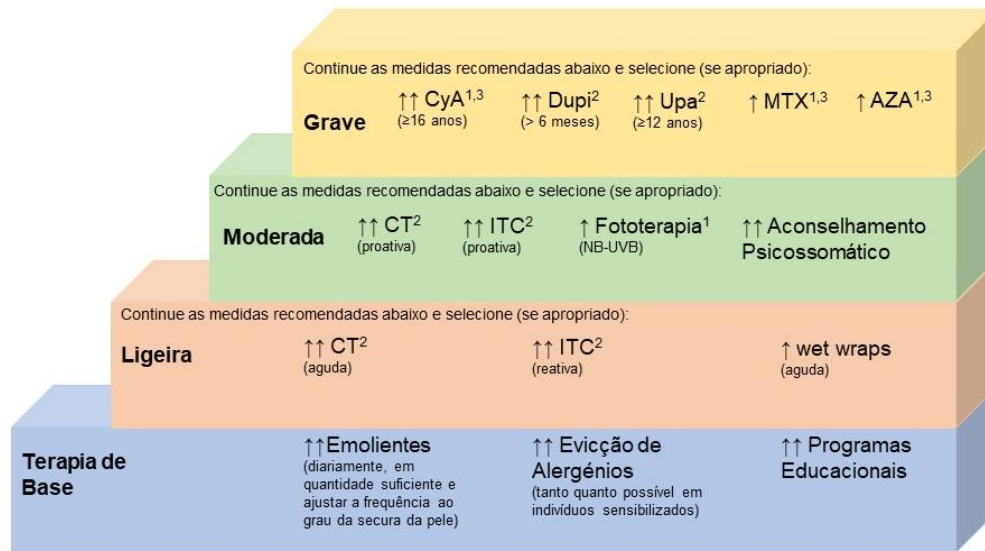


Figura 2: Plano de Cuidados em Escada para Crianças e Adolescentes com Dermatite Atópica (adaptada de European Guidelines on Atopic Eczema)

¹Consultar a guideline para restrições, ²indicações licenciadas, ³tratamento *off label*
 ↑↑ recomendação forte de utilização, ↑ recomendação fraca para utilização
 AZA: azatioprina; CyA: ciclosporina; Dupi: Dupilumab; MTX: metotrexato; ITC: inibidores tópicos da calcineurina; CT: corticoides tópicos; Upa: Upadacitinib; NB-UVB: radiação ultravioleta B de banda estreita

PROGRAMAS DE EDUCAÇÃO TERAPÊUTICA

Os programas de educação terapêutica foram criados com o objetivo de ajudar os doentes e as suas famílias a compreender a doença e aprender a lidar com o tratamento, de forma a melhorar a qualidade de vida e a aumentar a adesão ao tratamento (22).

Os doentes e os seus familiares/cuidadores devem ser informados sobre a evolução e cronicidade da doença, sobre a necessidade de comprometimento consistente com os procedimentos mais adequados de cuidados da pele e sobre a utilização correta dos tratamentos tópicos para um controlo eficaz da DA. No entanto, para além das informações fornecidas, existe também uma transferência de técnicas entre o profissional de saúde e os pacientes/ cuidadores, que inclui estratégias de auto-gestão da doença, técnicas de relaxamento e terapia comportamental (5)(22).

A ineficácia do tratamento está muitas vezes relacionada com a adesão inadequada, em particular aos tratamentos tópicos, quer pela preocupação sobre possíveis efeitos adversos, quer pelo conhecimento errado da doença (5).

EMOLIENTES

A terapia básica e fundamental concentra-se no tratamento da disfunção da barreira epidérmica através da aplicação tópica de emolientes, sendo esta a componente chave do tratamento da DA, motivo pelo qual os emolientes são utilizados em todas as fases da doença. Os emolientes geralmente contêm um humectante ou hidratante (promove a hidratação do extrato córneo, como ureia ou glicerina) e um ocludente (reduz a evaporação, como lípidos ou vaselina) (22,34). Vários estudos comprovam que os emolientes reduzem a necessidade de recorrer a tratamento com corticoides tópicos e que devem ser usados pelo menos duas a quatro vezes por dia, motivo pelo qual devem estar disponíveis em qualquer lugar para que a criança utilize com frequência. Apenas devem ser utilizados emolientes cujas preparações sejam isentas de alergénios proteínáceos ou haptenos, conhecidos por serem potenciais causadores de alergia de contacto, especialmente em crianças com menos de 2 anos (22). Devem ser aplicados preferencialmente após o banho, com a pele ainda ligeiramente húmida, e após secagem suave (“técnica de imersão e vedação”) de forma a obter uma maior capacidade de absorção. Não devem conter perfume ou conservantes (5,22,28,34). O banho deve ser preferível ao final do dia, com água morna (27-30°C) e de curta duração (5 minutos). Atualmente estão disponíveis várias gamas de emolientes no mercado, que incluem ceratos, bálsamos, cremes, emulsão ou leites. Dentro das opções disponíveis, devem-se preferir os ceratos e os bálsamos, que são os mais indicados para o tratamento de pele muito seca característica da DA (3). Existem diferenças sazonais na DA, pelo que devem ser tidos em consideração os aspetos galénicos das formulações: no Verão podem ser utilizadas fórmulas mais hidrofílicas, enquanto no Inverno devem ser usadas fórmulas com maior teor lipídico (22). Nos doentes com DA recomenda-se também o uso de pomadas barreira, óleos de banho, *syndets*, emulsões ou soluções micelares que melhorem o efeito barreira (22). As terapias emolientes de qualidade (baixo teor de alergénios ou substâncias eventualmente nocivas) muitas vezes não são utilizadas uma vez que se tratam de medicamentos não sujeitos a receita médica, o que acarreta elevados custos (22).

O uso de emolientes é seguro, exceto em casos pontuais de dermatite de contacto. Dependendo do local da aplicação, por vezes pode surgir irritação local, com sensação de ardor. A ureia deve ser evitada em lactentes uma vez que pode causar irritação nesta faixa etária, e crianças pequenas devem ser tratadas com concentrações mais baixas do que os adultos, pelo risco de absorção sistémica (22).

TRATAMENTO ANTI-INFLAMATÓRIO

A terapia tópica eficaz depende de três princípios fundamentais: potência suficiente, dosagem suficiente e aplicação correta. Atualmente, as terapias anti-inflamatórias tópicas aprovadas para o tratamento da DA são os corticóides tópicos (CT), os inibidores tópicos da calcineurina (ITC) e um inibidor da fosfodiesterase 4 (PDE-4), que já está aprovado na União Europeia, mas que ainda não está disponível comercialmente (22).

Existem duas abordagens terapêuticas com os agentes anti-inflamatórios tópicos: a reativa e a proativa. No tratamento reativo, a terapia tópica é aplicada na pele lesional e é interrompida ou rapidamente diminuída, quando as lesões ativas são eliminadas/ quase eliminadas. O tratamento proativo consiste na utilização do tratamento anti-inflamatório pré-definido, a longo prazo (duas vezes por semana em áreas frequentemente atingidas), associado ao uso diário de emolientes. Este regime proativo é iniciado após o tratamento da crise, quando as lesões foram tratadas com sucesso com a terapia anti-inflamatória regular, e a sua duração é adaptada à gravidade e persistência da doença (22).

CORTICÓIDES TÓPICOS

O tratamento anti-inflamatório tópico à base de corticóides é indicado para o tratamento de crises (tratamento reativo) e para terapêutica proativa no controlo da doença a longo prazo, continuando a ser o tratamento de primeira linha. A sua utilização é fundamental para que se estabeleça um controlo eficaz das exacerbações através da diminuição da resposta inflamatória (11). A lipofilicidade e o baixo peso molecular dos CT permitem uma boa penetração cutânea e a ligação a um recetor de esteróides no citoplasma. Esta ligação forma o complexo CT-recetor que atua como fator de transcrição com dupla atividade: diminui a síntese de citocinas pró-

inflamatórias e aumenta a síntese de mediadores anti-inflamatórios (22). Os CT estão agrupados em diferentes classes (Tabela 4) de acordo com a sua potência anti-inflamatória. A seleção do grupo a utilizar varia de acordo com a localização, extensão e natureza das lesões e ainda de acordo com a idade do doente e a gravidade da doença (3). Os CT de baixa potência são sobretudo indicados para formas mais ligeiras da doença. Os CT de alta potência devem ser evitados em áreas delicadas como a face, pescoço e pregas e, em crianças com menos de um ano de idade, devem ser usados por curtos períodos (1). Em crianças, os CT de potência baixa a moderada podem ser utilizados rotineiramente, enquanto os CT potentes e muito potentes podem ser usados em faixas etárias mais jovens, mas sob supervisão de um especialista (22).

Tabela 4: Escada de Potência de Corticóides Tópicos(1,10,11)

| Corticóides Tópicos |
|--|
| Baixa (Classe I) Hidro cortisona 0.5-1% Acetato de Hidro cortisona 0.5-1% Desonida 0.05% |
| Moderada (Classe II) Valerato de Betametasona 0.02-0.05% Acetonido de Triamcinolona 0.02% Butirato de Clobetasona 0.05% Aceponato de Metilprednisolona 0.01% |
| Forte (Classe III) Dipropionato de Betametasona 0.05% Valerato de Betametasona 0.1% Acetonido de Triamcinolona 0.1% Butirato de Clobetasona 0.05% Furoato de Mometasona 0.1% |
| Muito Forte (Classe IV) Dipropionato de Betametasona (pomada) 0.05% Propionato de Clobetasol 0.05% Halcinonida 0.1% |

Em formas leves da doença, podem ser utilizadas quantidades mensais de CT Classe I na faixa média de 15g em lactentes, 30g em crianças e 60-90g em adolescentes (adaptada à área de superfície corporal afetada), associada a um uso liberal de emolientes diários. Indivíduos com DA moderada a grave podem beneficiar de um tratamento proativo a longo prazo com CT moderado a potente (22).

A sua absorção depende da formulação (cremes são menos absorvidos que as pomadas) e do local onde são aplicados (as membranas mucosas têm maior penetração). As três formulações mais comuns de CT para o tratamento de patologias dermatológicas são

loções, cremes e pomadas. As loções contêm uma elevada proporção de água, uma pequena quantidade de óleo e têm um menor poder de hidratação do que os cremes e as pomadas. Os cremes contêm sobretudo água com um componente de óleo. A fase aquosa evapora facilmente e o óleo e o medicamento são absorvidos pela pele. Podem causar sensação de ardor à medida que a água evapora e têm uma boa capacidade de hidratação da pele se esta não estiver particularmente seca ou irritada. As pomadas são a melhor opção quando a pele se encontra muito xerótica. Estas são eficazes na manutenção da barreira cutânea e na prevenção da desidratação, pelo que são menos irritantes do que as outras formulações e mais eficazes no fornecimento de ingredientes ativos na pele. São constituídas principalmente por óleo com uma pequena quantidade de água e devem ser aplicados quando a pele ainda está húmida (1).

Estes fármacos devem ser aplicados em esquemas de curta duração, diretamente sobre as lesões, uma a duas vezes por dia até melhoria das lesões (10)(11). De forma a minimizar os efeitos secundários, os CT devem ser utilizados durante um menor período possível, mas o necessário para resolução das lesões de eczema (11).

A quantidade do CT a aplicar é muito importante. O *finger tip unit* (FTU) é um sistema de quantificação fácil de utilizar, em que a quantidade de creme aplicada na falange distal de um dedo adulto corresponde a uma FTU (aproximadamente 0,5 gramas). Recomenda-se espalhar uma FTU numa área igual a duas palmas da mão de um adulto (11).

Apesar de apresentarem um bom perfil de segurança geral, os efeitos adversos dos CT incluem atrofia e hipopigmentação, púrpura, telangiectasias, estrias, erupções acneiformes, hipertricose focal, dermatite periorifical. No entanto, os CT podem ser responsáveis por efeitos adversos sistémicos teóricos que incluem a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, catarata, glaucoma, síndrome de Cushing, hiperglicémia, hipertensão e atraso de crescimento (16)(28). Porém, os efeitos adversos sistémicos mencionados ocorrem sobretudo com a toma de CT sistémicos, pelo que a probabilidade de ocorrerem com os CT tópicos é muito inferior (16). Muitos destes efeitos desaparecem após a descontinuação do fármaco existindo, porém, alguns que podem persistir durante meses (11).

A monitorização através da realização de um exame físico para detetar possíveis efeitos adversos cutâneos durante o uso prolongado de CT potentes é muito importante. O prurido, que pode ser avaliado pela Escala de Classificação Numérica (NRS), é o principal sintoma para a avaliação da resposta ao tratamento e a redução gradual não deve ser iniciada antes que o prurido esteja completamente resolvido (22).

INIBIDORES TÓPICOS DA CALCINEURINA

Os inibidores tópicos da calcineurina, tacrolimus e pimecrolimus, são fármacos aprovados no tratamento da DA. O pimecrolimus 1% creme já se encontra aprovado acima dos 3 meses de idade enquanto o tacrolimus 0,03% pomada se encontra aprovado a partir dos 2 anos. A pomada de tacrolimus 0,1% está licenciada para doentes com 16 anos ou mais (22). São sobretudo utilizados em zonas sensíveis (face, área anogenital, áreas intertriginosas) para evitar os efeitos secundários locais dos CT (11)(28).

Estes fármacos têm um efeito imunossupressor ao inibir a atividade da enzima fosforilase e assim inibir a ativação e a proliferação dos linfócitos T. A sua penetração transepidérmica é menor do que a dos CT (22). Devem ser aplicados duas vezes por dia, para tratamento de crise e podem ser utilizados como tratamento de manutenção (proativo) (10). No geral, o tacrolimus é mais eficaz que o pimecrolimus, mas ambos reduzem a inflamação e o prurido (11). O tacrolimus é utilizado na forma de pomada no tratamento da DA moderada a grave, enquanto o pimecrolimus é usado sob a forma de creme no tratamento da DA leve a moderada (11).

Foram realizados vários estudos que demonstraram a segurança deste tratamento anti-inflamatório na prática diária. O efeito adverso mais frequente é o calor transitório no local da aplicação que pode permanecer até uma hora. No entanto, geralmente desaparece ao fim de alguns dias de aplicação (22).

Estes fármacos também são utilizados *off label* em idades inferiores a 2 anos em muitos centros (22).

FOTOTERAPIA

A fototerapia é um tratamento seguro e eficaz para as formas de DA moderadas a graves, sendo considerada como um tratamento adjuvante quando o controlo da doença não é atingido com o tratamento tópico (11). Recomenda-se a irradiação UV, preferencialmente com luz UV-B de banda estreita (NB-UVB/UVB 311 NM) e a luz UV A1 (UVA1) de dosagem média (3)(22). Esta forma de tratamento reduz a inflamação cutânea com efeitos adversos mínimos, uma vez que não foram relatados efeitos secundários graves durante o tratamento e até um ano de seguimento (11)(22). Os efeitos adversos a curto prazo (até um ano de acompanhamento) incluem xerose cutânea, eritema, prurido (UVA1) e exacerbações da DA

(UVA, NB-UVB) (22). Não é recomendado o uso de fototerapia em doentes que utilizam imunossuppressores sistêmicos, especialmente ciclosporina e azatioprina, pelo risco de co-carcinogenicidade (22). É importante referir que a utilização de fototerapia em indivíduos com DA é empírica e sustentada em poucos dados baseados em evidências, pelo que há uma clara necessidade de mais pesquisas sobre a sua eficácia e a segurança (22). Durante a fototerapia sugere-se o co-tratamento com emolientes tópicos (22).

ANTIBIÓTICOS

Os antibióticos tópicos estão indicados para o tratamento de sobreinfecções bacterianas superficiais e são usados no caso de complicação de DA (28). A mupirocina e o ácido fusídico são os fármacos utilizados e mais eficazes no tratamento destas infeções e a flucloxacilina, administrada por via oral, é recomendada no tratamento de lesões mais extensas. Porém, o uso de antibióticos não está recomendado se não existirem sinais clínicos de infeção (35).

Recomenda-se a utilização de antibióticos sistêmicos em pacientes com DA e lesões extensas clinicamente sobreinfetadas, mas apenas em curtos períodos de tratamento (22).

IMUNOSSUPRESSORES CLÁSSICOS

CICLOSPORINA

A ciclosporina inibe a ativação e a proliferação de células T, bloqueando a produção de citocinas dependentes do fator nuclear de células T ativadas (NFAT) (34).

É um fármaco muito eficaz no tratamento de DA em crianças e adultos, com melhor tolerabilidade em crianças. Este fármaco está aprovado para idades ≥ 16 anos. Nas crianças a dose a utilizar é 2,5-5 mg/kg/dia em duas doses diárias. Deve ser combinada com emolientes e, sempre que necessário, tratamento anti-inflamatório tópico (34). À semelhança da azatioprina, a ciclosporina também não deve ser administrada concomitantemente com fototerapia pelo risco potencial aumentado de neoplasias cutâneas. Apresenta um índice terapêutico estreito, razão pela qual requer uma monitorização rigorosa da tensão arterial e de sinais de insuficiência renal. Estes doentes devem ser submetidos a uma monitorização periódica: hemograma completo, perfil renal e hepático (incluindo gamaglutamiltranspeptidase) durante 4 semanas e,

depois, a cada três meses. Antes de iniciar a terapêutica devem ser realizados rastreios para Hepatite B, Hepatite C e Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) (34).

Segundo as *guidelines* europeias, a ciclosporina demonstrou ser eficaz, segura e bem tolerada em crianças e adolescentes (34).

METOTREXATO

O metotrexato, um antagonista do ácido fólico, impede a divisão celular, a síntese de DNA/RNA e a síntese e reparação de proteínas. No que diz respeito à sua utilização no tratamento da DA, a sua ação ainda não foi totalmente esclarecida sendo a inibição da via de sinalização Janus Associated Kinase - Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK-STAT), o mecanismo proposto (34).

É utilizado no tratamento de formas moderadas a graves de DA e em crianças deve ser administrado na dose de 0,3-0,4 mg/kg/semana, com uma dose máxima de 25 mg por semana (34). É um fármaco de utilização *off label*, e que deve ser combinado com emolientes e, quando necessário, anti-inflamatório tópico. A utilização concomitante de ciclosporina é uma contraindicação relativa, uma vez que a ciclosporina pode potenciar a eficácia e toxicidade do metotrexato. Deve ser ainda administrado concomitantemente ácido fólico (34).

Uma vez que se trata de um fármaco bastante utilizado em dermatologia, o seu perfil de segurança é bem conhecido e inclui como efeitos adversos náuseas, fadiga, aumento das enzimas hepáticas e, mais raramente, pancitopenia e fibrose pulmonar idiopática. No geral, é bem tolerado e considerado seguro para tratamento a longo prazo, porém, qualquer impacto na função hepática ou na medula óssea deve causar uma redução da dose ou descontinuação transitória ou total deste tratamento (34). Deve ser realizado um acompanhamento periódico destes doentes: hemograma completo, perfil renal e hepático antes do tratamento e a cada 4 semanas nos primeiros 3 meses ou após o aumento da dose, a cada 8-12 semanas (34).

AZATIOPRINA

A azatioprina é uma pró-droga que é rapidamente convertida, *in vivo*, no metabolito 6-mercaptopurina (6-MP), após a clivagem da sua cadeia lateral de imidazol. O seu mecanismo de ação inclui um efeito de imunossupressão primária através dos metabolitos da 6-MP

(nucleotídeos de tioguanina) que são incorporados no DNA, inibindo a sua síntese (36). No que diz respeito ao controlo da atividade da DA, a sua eficácia é comparável à do metotrexato, mas inferior em comparação com o dupilumab e ciclosporina (36).

Nas crianças, a dose a utilizar é de 1-3 mg/kg/dia e, caso não se verifique uma melhoria da doença dentro de 3 meses, a descontinuação do fármaco deve ser considerada (36). Recomenda-se a combinação com emolientes, como em qualquer tratamento sistémico e, sempre que necessário, tratamento anti-inflamatório tópico. Contudo, não deve ser utilizada em conjunto com a fototerapia pelo risco potencialmente aumentado de neoplasias cutâneas (34).

Os efeitos adversos graves mais reportados, que surgem a curto e médio prazo, incluem a hepatotoxicidade e mielotoxicidade, juntamente com distúrbios gastrointestinais. Para além destes, também podem ocorrer reações de hipersensibilidade idiossincráticas (febre, rigidez, mialgia e artralgia) (34). Desta forma, os doentes sob azatioprina devem ser submetidos a uma monitorização periódica: hemograma completo, perfil renal e hepático duas vezes por mês durante dois meses; mensalmente durante 4 meses e, depois, a cada dois meses e com aumentos da dose (34).

Este medicamento não se encontra licenciado para o tratamento de DA em crianças. No entanto, provou ser benéfica em várias séries de casos pediátricos retrospectivos, sendo utilizado *off label*. A sua principal desvantagem é a lentidão no início de ação, atingindo o seu efeito máximo apenas após 3-4 meses (34).

MICOFENOLATO DE MOFETIL

O micofenolato de mofetil é um pró-fármaco do ácido micofenólico (MPA), um inibidor da inosina-5'-monofosfato desidrogenase. O MPA esgota os nucleotídeos de guanosina, preferencialmente em linfócitos T e B, e inibe a sua proliferação. Também atua na inibição da glicosilação, na inibição da expressão de moléculas de adesão e ainda no recrutamento de linfócitos e monócitos para os locais de inflamação (34).

Nas crianças é utilizado *off label*, na dose de 20-50 mg/kg/dia em duas doses. É recomendada a sua utilização em conjunto com emolientes e, sempre que necessário, tratamento anti-inflamatório tópico. Os principais efeitos adversos incluem cefaleias e sintomas gastrointestinais e aumento do risco de infeções em caso de tratamento a longo prazo. Como efeitos adversos hematológicos destacam-se a anemia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia, embora se verifiquem raramente. Para monitorização devem ser efetuados:

hemograma completo, perfil renal e hepático antes do tratamento e a cada 2 semanas no primeiro mês, mensalmente durante 3 meses e a cada 2-3 meses posteriormente (34).

A eficácia e a segurança deste fármaco foi avaliada em pequenas séries, tendo-se verificado uma resposta positiva ao tratamento com efeitos adversos mínimos e melhor perfil de tolerância do que a azatioprina (34).

GLICOCORTICÓIDES SISTÉMICOS

Os glicocorticóides são uma classe de hormonas esteróides que se ligam ao recetor de glicocorticóides. A ativação do complexo recetor-glicocorticoide regula positivamente a expressão de proteínas anti-inflamatórias e suprime a expressão de proteínas pró-inflamatórias, originando sobretudo uma atividade anti-inflamatória (34).

Embora sejam utilizados regularmente na prática clínica, existem poucos estudos em doentes em idade pediátrica. Sabe-se, através dos estudos realizados, que estes fármacos não induzem remissão a longo prazo e que a recidiva rápida é comum. Os glicocorticoides sistémicos têm uma eficácia significativamente inferior à ciclosporina (34).

A dose de prednisolona (corticóide habitualmente utilizado) a administrar é de 0,5-1 mg/kg/dia e o tratamento deve ser descontinuado o mais rapidamente possível. Deve ser utilizado em combinação com emolientes e, sempre que necessário, tratamento anti-inflamatório tópico (34).

Quanto à toxicidade, esta está relacionada com as doses média e cumulativa e duração da utilização. Em doses mais elevadas e de uso prolongado, os efeitos adversos importantes incluem atrofia da pele, aumento de peso, distúrbios do sono, alterações do humor, hiperglicémia ou diabetes, úlceras pépticas/ gastrite, osteoporose e aumento da suscetibilidade a infeções. Estes doentes podem ainda desenvolver supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, entre outras. Desta forma, estes fármacos devem ser evitados como tratamento de longo prazo em crianças (34).

A relação risco/benefício da utilização dos glicocorticoides sistémicos é desfavorável para o tratamento das formas moderadas a graves da DA, devendo ser utilizada como terapêutica de resgate em fases agudas (34).

NOVAS TERAPIAS NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA MODERADA A GRAVE

Um aspeto desafiante no tratamento da DA em idade pediátrica é encontrar um plano terapêutico eficaz e seguro a longo prazo. Durante vários anos, as opções terapêuticas concentraram-se no uso de terapêuticas tópicas e cuidados gerais com a pele, prevenção de fatores precipitantes e recurso a estratégias anti-inflamatórias, antipruriginosas e antibacterianas (6). O conhecimento cada vez maior sobre a patogénese da DA veio motivar a investigação e desenvolvimento de novos medicamentos mais direcionados, prometendo uma maior eficácia e segurança relativamente aos fármacos disponíveis atualmente (37).

TERAPÊUTICA SISTÉMICA

Nos últimos anos, a intervenção da terapêutica sistémica no tratamento da DA cresceu muito à medida que novas substâncias foram comercializadas, licenciadas ou se encontram em fase de desenvolvimento clínico. Os novos fármacos biológicos e pequenas moléculas apresentam níveis de evidência superiores às dos fármacos que já se encontram disponíveis há mais tempo (34).

Habitualmente, a terapêutica sistémica é utilizada quando os sinais e sintomas da doença não podem ser controlados de forma eficaz com os tratamentos tópicos adequados e com a fototerapia. Porém, também pode ser útil para reduzir a quantidade total de CT em doentes que necessitam de grandes doses de CT potentes em áreas corporais extensas e por períodos prolongados de tempo (34).

Os candidatos à utilização da terapêutica sistémica incluem: SCORAD > 50, doentes que não respondem clinicamente à terapêutica tópica apropriada ou em doentes incapazes de participar na rotina diária normal, enquanto seguem um regime de tratamento adequado. Contudo, a indicação de tratamento com terapêutica sistémica é uma decisão individual do doente/ cuidador (34).

É importante mencionar que antes do início do tratamento devem ser excluídos possíveis diagnósticos diferenciais como linfoma cutâneo de células T e, em casos selecionados, síndromes de imunodeficiência primária, bem como verificar se existem

potenciais fatores desencadeantes (dermatite de contacto alérgica) ou fatores comportamentais ou educacionais causadores de uma má resposta terapêutica (34).

As terapias sistêmicas até recentemente incluíam os imunossuppressores clássicos (mencionados anteriormente) e os glicocorticóides sistêmicos, apesar de *off-label* na idade pediátrica (28)(34). Destes, os glicocorticóides sistêmicos e a ciclosporina têm um início de ação rápido e podem ser usados como terapêuticas “de salvamento” ou para preencher o tempo até ao início de ação dos imunossuppressores de ação lenta, como o metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetil (34). Quanto aos novos inibidores da JAK, a sua cinética coloca os fármacos Baricitinib, Abrocitinib e Upadacitinib no grupo de ação rápida, enquanto os agentes bloqueadores de células Th2, Dupilumab, Tralokinumab e Lebrikizumab necessitam de algumas semanas (pelo menos 12-16 semanas) até atingirem a sua eficácia total (34)(38).

TERAPÊUTICA BIOLÓGICA – BLOQUEADORES DE CÉLULAS TH2

DUPILUMAB

O Dupilumab é o primeiro anticorpo monoclonal (mAb) totalmente humano e foi recentemente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da DA em adolescentes e crianças a partir dos 6 meses de idade (34).

Este fármaco tem como alvo a subunidade da cadeia α do recetor da IL-4 (IL-4R α), comum aos recetores de IL-4 e de IL-13 (recetores tipo I e tipo II), inibindo assim a sinalização das IL-4 e IL-13. Estas interleucinas, IL-4 e IL-13, são parte integrante da inflamação mediada por células Th2 e responsáveis por alterações cutâneas presentes na DA, estando os seus níveis relacionados com a atividade da doença (11)(39)(40).

A sinalização da IL-4 é responsável pela ativação e diferenciação das células Th2, pelo que, quando a via da IL-4 é inibida, a produção das células Th2 será menor, havendo melhoria dos parâmetros clínicos da DA (Figura 3 e Figura 4)(41–43).

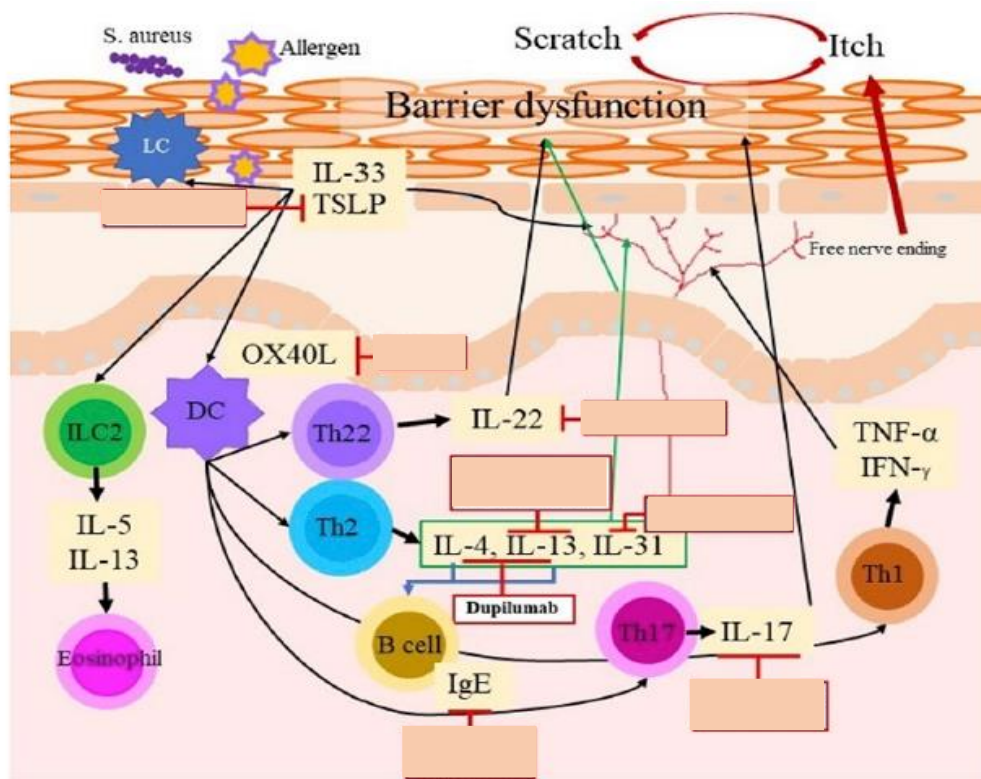


Figura 3: Patogênese da DA e alvo do Dupilumab como resposta ao tratamento da DA, adaptado de T. Ratchataswan, T. Banzon, J. Thyssen, S. Weidinger, E. Guttman-Yassky WP. *Biologics for Treatment of Atopic Dermatitis: Current Status and Future Prospect. J Allergy Clin Immunol Pr.* 2021

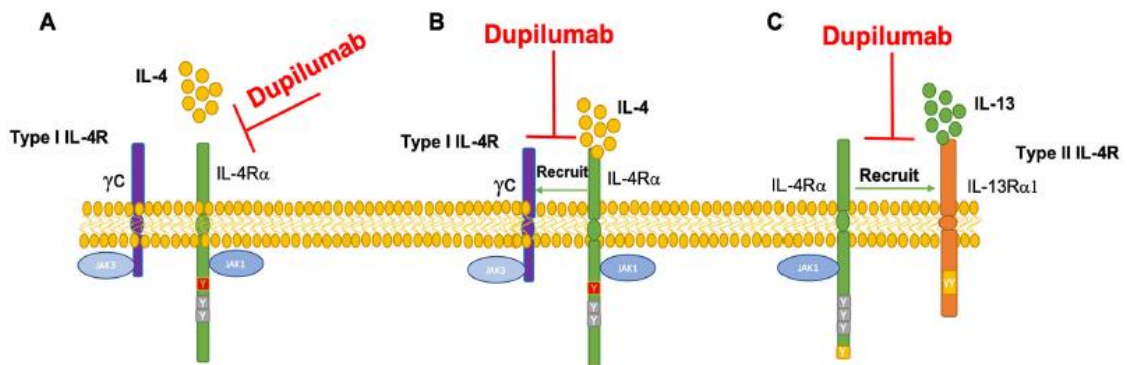


Figura 4: Potenciais Mecanismo de ação do Dupilumab. (A) Inibição de IL-4 a IL-4R α ; e/ou (B) Inibição do recrutamento de γ C para a IL-4R α ; e/ou (C) Inibição do Recrutamento do IL-4R α para IL-13R α 1, adaptado de Harb H, Chatila T, Medical H. *Mechanisms of Dupilumab.* 2021

A segurança e a eficácia do Dupilumab foi estabelecida através de estudos controlados por placebo, em doentes com formas moderadas a graves de DA. O Dupilumab mostrou efeitos clínicos significativos em 3 ferramentas distintas que avaliam a gravidade da doença: EASI, IGA e SCORAD (34). Verificou-se ainda uma redução significativa do prurido nos pacientes que foram submetidos ao tratamento com o dupilumab (34).

No tratamento de crianças, a dose a ser administrada é baseada no peso, e os regimes utilizados são (34)(37)(44)(45):

- Idade 6 meses-5 anos:
 - $\geq 5\text{kg}$ até $< 15\text{kg}$, 200 mg subcutânea (s.c.) a cada 4 semanas;
 - $\geq 15\text{ kg}$ até $< 30\text{ kg}$, 300 mg s.c. a cada 4 semanas.
- Idade 6-11 anos:
 - de 15kg até $< 60\text{kg}$, inicialmente 300 mg s.c. em D1 e D15 seguido de 300 mg a cada 4 semanas;
 - $\geq 60\text{ kg}$, inicialmente 600 mg s.c. em D1, seguido de 300 mg a cada 2 semanas.
- Idade 12-17 anos:
 - $< 60\text{kg}$, inicialmente 400 mg s.c. em D1, seguido de 200 mg a cada 2 semanas;
 - $\geq 60\text{ kg}$, inicialmente 600 mg s.c. em D1, seguido de 300 mg a cada 2 semanas.

A utilização do Dupilumab no tratamento da DA moderada a grave em crianças com idade entre os 6 meses e os 5 anos de idade, foi aprovada muito recentemente, em Junho de 2022, pela FDA em situações em que a doença não é adequadamente controlada com terapias tópicas ou quando estas não se encontram aconselhadas (45). Crianças que foram tratadas com o Dupilumab em associação a CT apresentaram, à semana 16 em estudos de fase 3, uma pele “limpa ou quase limpa” e reduziram de forma significativa o prurido, em comparação com a utilização isolada de CT. Adicionalmente, o perfil de segurança a longo prazo, a 52 semanas, obtido nesta faixa etária, foi semelhante ao perfil de segurança já estabelecido nas restantes faixas etárias para o qual já se encontra aprovado (45).

O tratamento com o Dupilumab é geralmente bem tolerado e não é necessário controlo analítico. Contudo, um número significativo de pacientes (mais de 30%) desenvolve conjuntivite, sendo a maioria dos casos leve a moderada. Nestes, o tratamento tópico com colírios anti-inflamatórios é suficiente, não havendo a necessidade de descontinuar o fármaco biológico (34). Entre os 6 meses e os 5 anos de idade, foram observados casos de doença mão-pé-boca (5%) e de papiloma cutâneo (2%), mas nenhum destes casos levou à descontinuação do tratamento (45).

A combinação deste fármaco com corticoides tópicos, inibidores tópicos da calcineurina e com fototerapia encontra-se bem estabelecida (34).

O Dupilumab foi o primeiro medicamento biológico a ser aprovado pela FDA e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) para o tratamento de doentes com DA moderada a grave em idade pediátrica (21).

Verificou-se que a utilização do Dupilumab contribui em diversos pontos para a normalização da pele: regulação negativa de mediadores inflamatórios, regulação negativa de marcadores de proliferação epidérmica e regulação positiva de genes envolvidos na função de proteção de barreira da pele (40).

Quanto aos restantes fármacos bloqueadores de células Th2, mas cujo mecanismo de ação apenas inclui a inibição da IL-13, o Tralokinumab apenas se encontra licenciado para adultos e o Lebrikizumab ainda não se encontra licenciado para nenhuma indicação (34).

INIBIDORES DA JANUS ASSOCIATED KINASE

UPADACITINIB

O Upadacitinib é um inibidor seletivo e reversível da JAK1 (37). As JAK são um conjunto de enzimas intracelulares cuja função é transmitir os sinais de citocinas ou de fatores de crescimento envolvidos em vários processos celulares. A sua ação consiste em fosforilar e ativar os transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STAT), que conseqüentemente permite a modulação da expressão genética e da função celular (37).

A DA é potenciada por várias citocinas pró-inflamatórias, como a IL-4, IL-13, IL-22 e IL-31 que sinalizam através da via JAK-STAT e transduzem sinais através da via JAK1 (Figura 5) (37). Assim sendo, a inibição da JAK1 reduz a sinalização de muitos mediadores que induzem os sinais e sintomas da DA, como as lesões de eczema e o prurido (37).

O Upadacitinib está licenciado para o tratamento da DA em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos (34). Dos 12 aos 17 anos, a dose recomendada é de 15 mg por dia. No que diz respeito aos efeitos adversos, os mais frequentemente relatados estão relacionados com infeções do trato respiratório superior, herpes zoster e acne (34).

Antes de iniciar o tratamento com Upadacitinib recomenda-se a realização de hemograma completo; função renal; perfis hepático e lipídico; níveis de creatinina fosfoquinase; rastreio de hepatite B e C e rastreio de tuberculose, incluindo uma radiografia do tórax. Como monitorização estão recomendados: hemograma completo; perfis renal, hepático e lipídico;

creatinina fosfoquinase ao fim de 4 semanas e, posteriormente, a cada 12 semanas durante o tratamento (34).

Doentes com DA e com doenças inflamatórias concomitantes (como artrite reumatóide, artrite psoriática ou espondilite anquilosante), apresentarão efeitos benéficos nas diferentes patologias, uma vez que ele já se encontra licenciado para essas indicações (34).

Atualmente, existem estudos em fase inicial para a utilização de Upadacitinib no tratamento da DA em crianças com idade superior a 6 meses (34).

Relativamente aos restantes novos fármacos inibidores da JAK, o Baricitinib apenas se encontra licenciado para adultos e o Abrocitinib apenas se encontra licenciado para o tratamento da DA em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos no Reino Unido (34).

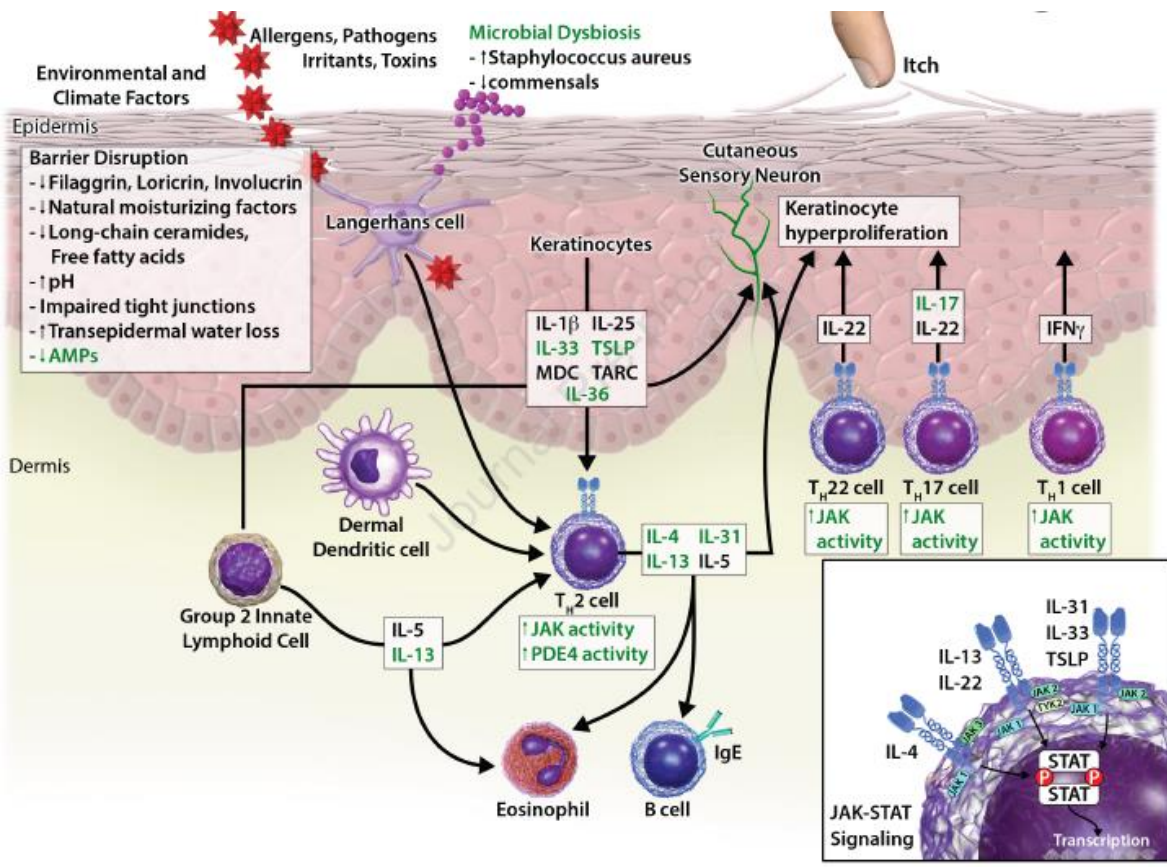


Figura 5: Patogénese da DA e a sua relação com a via JAK-STAT, retirado de Puar N, Chovatiya R, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2021

CONCLUSÃO

A dermatite atópica é uma das doenças inflamatórias da pele mais prevalentes a nível mundial e afeta sobretudo faixas etárias mais novas. Trata-se de uma doença crónica e recidivante, considerada como um problema de saúde global, uma vez que se tem verificado um aumento da sua prevalência nos últimos anos, principalmente nos países desenvolvidos. Os mecanismos envolvidos na sua patogénese são complexos uma vez que incluem múltiplos fatores (genéticos, imunológicos e ambientais) que condicionam diferentes graus de disfunção da barreira epidérmica, de desregulação imunológica e de desequilíbrio do microbioma, contribuindo assim para uma heterogeneidade de apresentações clínicas.

O diagnóstico é clínico, baseando-se em critérios clínicos específicos, que incluem sinais e sintomas, história pessoal e familiar de atopia e a evolução da doença. A gravidade da doença é estabelecida em função da avaliação das características clínicas do doente, sendo avaliada através de várias escalas disponíveis.

Esta doença pode ser classificada em ligeira, moderada ou grave e tem um impacto profundo no quotidiano dos doentes/ cuidadores, com limitação de atividades diárias, sofrimento psicossocial e estigma pela sociedade. Para além disto, estes doentes podem também apresentar algumas comorbilidades associadas como ansiedade e depressão, asma, rinite alérgica, alergias alimentares, doenças autoimunes, doenças cardiovasculares e metabólicas e também um risco aumentado de complicações, nomeadamente de infeções bacterianas.

No que diz respeito ao tratamento, este requer uma abordagem gradual, por etapas, cujo objetivo é a diminuição do prurido e o controlo dos surtos de agravamento. Todos os doentes devem cumprir tratamento base transversal, sendo a restante terapêutica a aplicar baseada na gravidade da doença, na idade do doente e nas comorbilidades associadas.

Atualmente, a terapêutica base, comum a todos os graus da doença, passa pela implementação de programas educacionais, pela aplicação de emolientes e pela evicção de possíveis agentes alergénios. Os programas de educação terapêutica são importantes já que ajudam os doentes/cuidadores a aprender a lidar com a DA, o que confere um aumento da adesão ao tratamento e permite melhoria da qualidade de vida. Os emolientes são fundamentais no tratamento, uma vez que a sua utilização diária diminui a necessidade de recorrer a outras formas de tratamento, nomeadamente à utilização de corticóides tópicos.

Quanto ao tratamento anti-inflamatório, este pode ser efetuado segundo duas abordagens complementares: tratamento reativo, em que a terapêutica é aplicada e interrompida/ diminuída quando as lesões ativas são eliminadas e o tratamento proativo, que

consiste na utilização destes tópicos a médio/longo prazo, sendo que se inicia após o tratamento da crise e cuja duração depende da gravidade e persistência dos sintomas. Nas formas ligeiras da doença recomenda-se a utilização de corticóides tópicos, em primeira linha, com o objetivo de obter um controlo eficaz das exacerbações, pela redução da resposta imune inflamatória. Existem diferentes classes de corticóides tópicos, agrupados de acordo com a sua potência anti-inflamatória. São aplicados em função da localização, extensão e natureza das lesões e ainda da idade do doente e gravidade da doença. Devem ser aplicados em esquemas de curta duração sobre as lesões, uma a duas vezes por dia, até que se verifique uma resolução/melhoria das lesões. Porém, apesar de apresentarem um bom perfil de segurança, podem apresentar alguns efeitos adversos locais. Em situações em que o tratamento com estes fármacos não é adequado ou está contraindicado, podemos utilizar os inibidores tópicos da calcineurina. Estes são utilizados como tratamento de segunda linha, têm uma menor penetração transepidermica quando comparado com os corticóides tópicos, podendo ser utilizados em zonas mais sensíveis. Nas formas moderadas a graves da doença, está ainda recomendada a utilização de fototerapia, considerada um tratamento adjuvante quando o controlo da doença não é atingido com os tratamentos tópicos anteriormente mencionados. É utilizada preferencialmente a UVB de banda estreita, reduzindo esta forma de tratamento a inflamação cutânea, com efeitos adversos mínimos. A fototerapia deve ser utilizada concomitantemente com emolientes tópicos e está contraindicada em doentes que utilizem imunossuppressores sistémicos (ciclosporina e azatioprina), pelo risco de co-carcinogenicidade. Nas formas moderadas a graves da DA recomenda-se a utilização de terapêutica sistémica, que inclui os imunossuppressores clássicos: azatioprina, ciclosporina, metotrexato e micofenolato de mofetil. A terapêutica sistémica é utilizada quando a sintomatologia da doença não é controlada de forma eficaz com os tratamentos tópicos otimizados e com a fototerapia. O único fármaco sistémico aprovado para o tratamento da DA em idade pediátrica é a ciclosporina, que está aprovada para idades ≥ 16 anos. Os glicocorticóides sistémicos, embora sejam utilizados regularmente na prática clínica, não estão aprovados para o tratamento crónico da DA, devendo ser utilizados apenas como terapêutica de resgate em fases agudas.

Apesar das várias terapêuticas disponíveis na abordagem das diferentes fases da DA em idade pediátrica, havia um vazio terapêutico no que dizia respeito a um plano terapêutico eficaz e seguro a longo prazo. As investigações sobre os mecanismos etiopatogénicos da DA levaram ao desenvolvimento de novos fármacos, com alvos mais direcionados, conferindo assim uma maior eficácia e segurança, relativamente aos que se encontravam disponíveis. Neste sentido, recentemente, foram incluídos no tratamento das formas moderadas a graves da

DA em idade pediátrica, agentes biológicos que permitem uma terapêutica mais direcionada, uma vez que intervêm em mecanismos específicos da patogénese da doença. O Dupilumab, um agente bloqueador de células Th2, foi o primeiro anticorpo monoclonal a ser aprovado para o tratamento da DA em adolescentes, crianças e, muito recentemente, em lactentes. Trata-se de um inibidor da subunidade α do IL-4R comum aos recetores das IL-4 e IL-13. Estas interleucinas são parte integrante da inflamação mediada pelas células Th2, pelo que a sua inibição causa uma diminuição da resposta inflamatória, com melhoria dos sintomas e parâmetros clínicos da dermatite atópica, nomeadamente uma redução significativa do prurido. Em Junho de 2022, o Dupilumab foi aprovado pela FDA para utilização em lactentes > 6 meses, aguardando-se o parecer da EMA. Este agente biológico está indicado, nestas faixas etárias, em casos graves, em que a doença não é adequadamente controlada com as terapias tópicas. As doses administradas dependem do peso e idade da criança. A aprovação em lactentes baseou-se em estudos que mostraram um perfil de segurança a longo prazo semelhante ao obtido nas restantes faixas etárias para o qual já se encontrava aprovado e ainda pelos dados que sustentavam uma diminuição significativa do prurido. A combinação do Dupilumab com as restantes terapêuticas já mencionadas (corticóides tópicos, inibidores tópicos da calcineurina e fototerapia) encontra-se bem estabelecida. O Dupilumab é geralmente bem tolerado, pelo que os efeitos adversos (nomeadamente conjuntivite) não motivam, na grande maioria dos casos, a descontinuação do tratamento. Tem também a vantagem de não ser necessária a monitorização analítica durante o tratamento.

No caso do Upadacitinib, o mecanismo de ação é a inibição seletiva e reversível da JAK1, que origina uma redução da sinalização de muitos mediadores inflamatórios, com consequente diminuição dos sinais e sintomas da DA, nomeadamente o prurido e as lesões eczematosas. Este fármaco encontra-se apenas aprovado para idade igual ou superior a 12 anos. Esta classe farmacológica apresenta alguns efeitos adversos como maior susceptibilidade a infeções respiratórias, herpes zoster e acne, pelo que é necessária a realização de exames antes de iniciar tratamento e de monitorização ao longo do tratamento. Atualmente decorrem estudos para a eventual utilização do Upadacitinib em crianças com formas moderadas a graves da doença, com idade > 6 meses.

Em conclusão, a DA é a dermatose crónica mais frequente em idade pediátrica e até há pouco tempo não existia um plano terapêutico bem definido e seguro para o tratamento das formas moderadas a graves da doença em idade pediátrica. A aprovação recente de fármacos biológicos cujo mecanismo de ação é direcionado à patogénese da doença, permite uma medicina de maior precisão, com a possibilidade de controlo da doença a longo prazo e com

menores efeitos adversos associados. De facto, os fármacos aprovados apresentam uma redução significativa do principal sintoma que esta doença causa e que origina diminuição da qualidade de vidas dos doentes: o prurido.

Embora o avanço no conhecimento de mecanismos da patogénese da DA tenha sido extraordinário e se tenham desenvolvido fármacos com maior especificidade e eficácia, existe ainda um desconhecimento sobre muitos outros mecanismos envolvidos. É pois necessário que se mantenha a investigação e desenvolvimento de novas terapêuticas eficazes nesta patologia, que tanto impacto tem nos doentes, cuidadores e sociedade.

AGRADECIMENTOS

Ao concluir mais uma etapa do meu percurso acadêmico, não poderia deixar de agradecer a todas as pessoas que contribuíram para a execução deste projeto.

Em primeiro lugar, agradeço à minha orientadora, Dra. Leonor Isabel Castendo Ramos, pela oportunidade em desenvolver este projeto. Agradeço todo o apoio, disponibilidade e orientação.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional. Por sempre acreditarem nas minhas capacidades, pela constante disponibilidade em ajudar, e sobretudo, pelos sacrifícios que fizeram para me permitir concretizar este sonho.

Ao Bruno, pela preocupação, apoio incondicional, ajuda e motivação. Por acreditar sempre em mim, por me fazer acreditar em mim própria e por estar sempre a incentivar-me a lutar pelos meus sonhos.

Ao meu avô, que esteja onde estiver, me deu e continua a dar força para seguir o meu sonho.

A todos, muito obrigada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Page SS, Weston S, Loh R. Atopic dermatitis in children. 2016;45(5):293–6.
2. Avena-woods C. Overview of Atopic Dermatitis. 2014;23(8):115–23.
3. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-bastos P. Update on Atopic Dermatitis A Dermatite Atópica em Revisão. 2019;32(9):606–13.
4. Xue Y, Bao W, Zhou J, Zhao Q, Hong S, Ren J. Global Burden , Incidence and Disability-Adjusted Life-Years for Dermatitis : A Systematic Analysis Combined With Socioeconomic Development Status , 1990 – 2019 Overview and Data Sources. 2022;12(April):1–10.
5. Mandlik DS, Mandlik SK. Atopic dermatitis : new insight into the etiology , pathogenesis , diagnosis and novel treatment strategies. Immunopharmacol Immunotoxicol [Internet]. 2021;43(2):105–25. Available from: <https://doi.org/10.1080/08923973.2021.1889583>
6. Ghamrawi RI, Bell KA, Balogh EA, Strowd LC, Feldman SR, Ghamrawi RI, et al. Current and Emerging Biologics for the Treatment of Pediatric Atopic Dermatitis. Expert Opin Biol Ther [Internet]. 2021;0(0). Available from: <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1840548>
7. Igawa K, Igawa K. Future trends in the treatment of atopic dermatitis Future trends in the treatment of atopic dermatitis. Immunol Med [Internet]. 2019;42(1):10–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/25785826.2019.1628467>
8. Chu C. Treatments for Childhood Atopic Dermatitis : an Update on Emerging Therapies. 2020;(7).
9. Newsom M, Bashyam AM, Balogh EA, Feldman SR, Strowd LC. New and Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis. Drugs [Internet]. 2020;80(11):1041–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01335-7>
10. Guideline C. Atopic eczema in children management of atopic eczema in children. 2007.
11. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2020;101(10):590–8.
12. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. 2016;8409(July).
13. Sugita K, Akdis CA. Allergology International Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. Allergol Int [Internet]. 2019;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.08.013>
14. Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. Clin Dermatol [Internet]. 2017;35(4):354–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.03.007>
15. Y.A. Leshem, T. Hajar, J.M. Hanifin ELS. What the EASI score tells us about the severity of atopic dermatitis - an interpretability study. Br J Dermatol. 2015;172(5):1353–7.
16. Of G, For C, Management THE, Atopic OF. GUIDELINES OF CARE FOR THE MANAGEMENT OF ATOPIC. 2015;71(1):116–32.
17. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(6):1389–98.

18. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI , Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD , Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. 2017;1316–21.
19. Finlay AY. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A Paradigm Shift to Patient-Centered Outcomes. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2012;132(10):2464–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2012.147>
20. Hill MK, Pishkenari K, Braunberger TL, Armstrong AW, Dunnick CA. Recent trends in disease severity and quality of life instruments for patients with atopic dermatitis: A systematic review. *J Am Dermatology* [Internet]. 2016;1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.002>
21. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>
22. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Valle GA, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. 2022;1904–26.
23. Silverberg JI. Associations between atopic dermatitis and other disorders [version 1 ; referees : 3 approved] Referee Status : 2018;7(0):1–9.
24. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, Boguniewicz M, Russell JJ, Block JK, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2018;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0383-4>
25. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L. Probiotics Supplementation During Pregnancy or Infancy for the Prevention of Atopic Dermatitis. 2012;23(3).
26. Up-date R. PEDIATRIC ALLERGY AND Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. 2008;1–4.
27. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WHI, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014;134(4):818–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.005>
28. Silverberg NB. Atopic dermatitis prevention and treatment. *Cutis*. 2017;100(3):173–7.
29. Kantor R, Silverberg JI, Sciences MS. HHS Public Access. 2018;13(1):15–26.
30. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, Kapp A. Atopic dermatitis and skin disease Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber.
31. Roerdink EM, Blok BMJF, Blok JL, Schuttelaar MA, Niggemann B, Werfel T, et al. Association of food allergy and atopic dermatitis exacerbations. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2016;2–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2016.01.022>
32. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Deleuran M, Ring J. Consensus - based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children : part II. 2018;850–78.
33. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2017;5(6):1519–31. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.005>

34. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Valle GA, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema : part I – systemic therapy. 2022;1409–31.
35. Oliveira G, Saraiva J. Lições de Pediatria Vol. I e II. Vol. I, Lições de Pediatria Vol. I e II. 2017.
36. On U. EuroGuiDerm Centre for Guideline Development EuroGuiDerm. 2022;1–137.
37. Puar N, Chovatiya R, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2021;126(1):21–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.08.016>
38. Atopic GON. Centre for Guideline Development EuroGuiDerm Introduction to systemic treatment Centre for Guideline Development EuroGuiDerm References. 2022;4–5.
39. Saini S, Pansare M. New Insights and Treatments in Atopic Dermatitis. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(5):1021–33.
40. Subramaniam A, Blanchard CT, Erickson BK SJ. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Obs Gynecol*. 2018;132(1):20–7.
41. Deleanu D, Nedelea I. Biological therapies for atopic dermatitis : An update (Review). 2019;4:1061–7. Available from: 10.3892/etm.2018.6989
42. Harb H, Chatila T, Medical H. Mechanisms of Dupilumab. 2021;50(1):5–14. Available from: 10.1111/cea.13491.Mechanisms
43. T. Ratchataswan, T. Banzon, J. Thyssen, S. Weidinger, E. Guttman-Yassky WP. Biologics for Treatment of Atopic Dermatitis: Current Status and Future Prospect. *J Allergy Clin Immunol Pr* [Internet]. 2021;9(3):1053–65. Available from: 10.1016/j.jaip.2020.11.034.Biologics
44. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, Cork MJ, Lockshin B, Kosloski MP, et al. ORIGINAL ARTICLE A phase 2 , open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to < 6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis : pharmacokinetics , safety and ef fi cacy. 2021;464–75.
45. Block J. Press Release FDA approves Dupixent ® (dupilumab) as first biologic medicine for children aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. 2022;1–5.