



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS SOLANGE CÂMARA GONÇALVES

TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NO ECZEMA ATÓPICO

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:

DR. JOSÉ PEDRO GASPAR DOS REIS

PROFESSOR DOUTOR AMÉRICO MANUEL COSTA FIGUEIREDO

MARÇO / 2023

TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NO ECZEMA ATÓPICO

INÊS SOLANGE CÂMARA GONÇALVES ¹

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

inesolange5@hotmail.com

Trabalho supervisionado por:

DR. JOSÉ PEDRO GASPAR DOS REIS

Assistente de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra,
Portugal

Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

reis.josepedro@gmail.com

PROFESSOR DOUTOR AMÉRICO MANUEL COSTA FIGUEIREDO

Professor Catedrático, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

amcfigueiredo@ci.uc.pt

ÍNDICE

<u>ABREVIATURAS</u>	<u>5</u>
<u>RESUMO</u>	<u>6</u>
<u>ABSTRACT</u>	<u>7</u>
<u>INTRODUÇÃO</u>	<u>8</u>
<u>MATERIAIS E MÉTODOS</u>	<u>9</u>
<u>CONSIDERAÇÕES GERAIS.....</u>	<u>10</u>
<u>FISIOPATOLOGIA.....</u>	<u>12</u>
<u>MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO.....</u>	<u>15</u>
<u>TRATAMENTO</u>	<u>16</u>
1. TRATAMENTOS SISTÉMICOS NÃO BIOLÓGICAS ATUAIS PARA A DA NÃO CONTROLADA	16
FOTOTERAPIA	16
CICLOSPORINA.....	17
AZATROPINA E METROTREXATO.....	17
MICOFENOLATO DE MOFETIL.....	17
2. TERAPIAS BIOLÓGICAS APROVADAS E EM INVESTIGAÇÃO PARA A DA NÃO CONTROLADA	18
DUPILUMAB - ANTI-IL-4RA.....	18
TRALOKINUMAB – ANTI-IL-13	22
LEBRIKIZUMAB – ANTI-IL-13	26
ANTI-IL-31A – NEMOLIZUMAB.....	29
GBR 830 – ANTI-OX40	31
FEZAKINUMAB – TERAPIA ANTI-IL-22.....	33
<u>DISCUSSÃO</u>	<u>35</u>
<u>CONCLUSÃO.....</u>	<u>38</u>
<u>AGRADECIMENTOS</u>	<u>39</u>
<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	<u>40</u>
<u>ANEXOS.....</u>	<u>45</u>

ABREVIATURAS

EA – Eczema Atópico

DA – Dermatite Atópica

FDA – *Food and Drugs Administration*

EMA – *European Medicines Agency*

SCORAD – *Scoring Atopic Dermatitis*

EASI – *Reduction in Eczema Area and Severity*

IGA – *Investigator's Global Assessment*

DLQI – *Dermatology Life Quality Index*

NRS – *Pruritus Numeric Rating Scale*

POEM – *Patient Oriented Eczema Measure*

IL – Interleucina

Th – *T helper*

UV – Ultravioleta

TSLP – Linfopoiétina estromal tímica

Ig – Imunoglobulina

TNF – Fator de necrose tumoral

JAK – STAT – *Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*

qw – semanal

q2w – quinzenal

q4w – cada 4 semanas

EASI75 – melhoria $\geq 75\%$ em relação à linha de base na pontuação EASI

Vs – *versus*

TCS – Corticoides tópicos

TCI – Inibidores tópicos da calcineurina

VAS – *Visual Analogic Scale*

ISI – *Insomnia Severity Index*

OX40 – ligante OX40

TEAE – Efeitos adversos emergentes do tratamento

TARC – Quimiocina reguladora da atividade do timo

RESUMO

Introdução: O Eczema Atópico (EA) é uma doença inflamatória crônica e recidivante da pele, muito comum, que acarreta um elevado impacto biopsicossocial, diminuindo a qualidade de vida dos doentes. Existem descritas na literatura diferentes abordagens terapêuticas. De entre estas, os medicamentos biológicos são avanços recentes que têm indicação clínica no tratamento de doença moderada a grave. Devido à sua mais recente introdução no arsenal terapêutico e à ativa investigação de novos fármacos com os avanços fisiopatológicos, foi realizada uma revisão da literatura de modo a examinar a eficácia e segurança destes novos medicamentos.

Materiais e métodos: A pesquisa bibliográfica para a construção deste trabalho baseou-se em ensaios clínicos atualmente ativos em fase II e fase III, assim como em artigos de revisão referenciados nas plataformas *pubmed*, *google scholar* e *clinicaltrials.gov*.

Resultados: Existem atualmente descritos na literatura diferentes agentes ou intervenções promissoras no combate ao EA. Para além do Dupilumab, o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para o tratamento das formas moderadas a graves da dermatite atópica (DA) pela *Food and Drug Administration (FDA)* e *European Medicines Agency (EMA)*, podemos acrescentar a recente aprovação do Tralokinumab pela FDA e EMA, Lebrikizumab pela EMA e a aprovação do Nemolizumab no Japão. Outros anticorpos monoclonais abordados, como o Fezakinumab e GBR830, mostraram melhorias na gravidade da doença através de resultados estatisticamente significativos em objetivos primários e secundários.

Conclusão: A melhoria na compreensão da fisiopatologia da DA resultou no desenvolvimento de novas terapias direcionadas a alvos e a vias pró-inflamatórias que mostraram resultados promissores, com padrões similares de eficácia e segurança nos ensaios clínicos de fase II e III, prevendo-se que o dilema será escolher entre as opções disponíveis, de forma a atender às necessidades dos diversos doentes com doença atópica não controlada.

Palavras-chave: Dermatite atópica, Terapia biológica, Anticorpos monoclonais, Reações Adversas

ABSTRACT

Introduction: Atopic Eczema (EA) is a chronic and recurrent inflammatory skin disease, very common, which has a high biopsychosocial impact, reducing the quality of life of patients. There are descriptions in the literature of different therapeutic approaches. Among these, biological medicines are recent advances that have clinical indication in the treatment of moderate to severe forms. Due to its more recent introduction in the therapeutic armamentarium and the active investigation of new drugs with pathophysiological advances, a literature review was carried out to examine the efficacy and safety of these new drugs.

Materials and methods: A literature search for the construction of this work was based on clinical trials currently active in phase II and phase III, as well as review articles referenced on pubmed, google scholar and clinicaltrials.gov platforms.

Results: There are currently described in the literature different promising agents or interventions in the fight against EA. In addition to Dupilumab, the first monoclonal antibody approved for the treatment of moderate to severe forms of atopic dermatitis (DA) by the *Food and Drug Administration* (FDA) and *European Medicines Agency* (EMA), we can add the recent approval of Tralokinumab by the FDA and EMA, Lebrikizumab by EMA and the approval of Nemolizumab in Japan. Other monoclonal antibodies addressed, such as Fezakinumab and GBR830, showed improvements in disease severity through statistically significant results in primary and secondary endpoints.

Conclusion: Improved understanding of the pathophysiology of DA has resulted in the development of new therapies directed at targets and proinflammatory pathways that have found promising results, with similar standards of efficacy and safety in phase II and III clinical trials, predicting that the dilemma to choose among the available options, to meet the needs of different patients with uncontrolled atopic disease.

Keywords: Atopic dermatitis, Biologic therapy, Monoclonal antibodies, Adverse effects

INTRODUÇÃO

O Eczema Atópico (EA) ou Dermatite Atópica (DA), é uma doença imunológica cutânea comum, crônica e recidivante, com uma incidência crescente nas últimas décadas, essencialmente nos países desenvolvidos.(1,2) Ainda que considerada inicialmente como uma doença da primeira infância, com prevalência de 15-25% em crianças, evidências mais recentes mostram uma prevalência significativa em adultos, com taxas que compreendem valores entre 1-10%. (2)

É uma doença multifatorial com uma fisiopatologia complexa, combinando fatores genéticos e ambientais que condicionam disfunção da barreira epidérmica, desregulação imunológica cutânea e sistêmica, assim como, disbiose do microbioma cutâneo.(1,2)

A generalidade dos doentes é eficazmente tratada com medidas gerais e terapêutica tópica, contudo, cerca de 20% dos pacientes apresentam formas moderadas a graves que não são adequadamente controlados com terapêutica tópica e podem requerer fototerapia ou terapia sistêmica. Estas estão associadas a efeitos colaterais por vezes significativos e, por outro lado, em muitos casos, não conduzem a resposta terapêutica satisfatória. (3)

O EA tornou-se um problema de saúde global, pois causa altos custos de saúde em todo o mundo, morbidade considerável e comprometimento da qualidade de vida. (1,2) Portanto, recentemente, agentes biológicos que têm como alvos específicos diferentes agentes promotores da inflamação, foram propostos para a doença grave e refratária, podendo constituir, em casos selecionados, uma opção terapêutica mais dirigida e menos tóxica. (2,3)

O objetivo desta revisão é sintetizar e debater as publicações mais recentes sobre os agentes biológicos em estudo, dando ênfase à sua eficácia e segurança no tratamento da DA moderada a grave como uma nova potencial arma terapêutica de forma a satisfazer as necessidades dos doentes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração do presente trabalho de revisão foram consultados artigos de revisão e ensaios clínicos em fase II e III, recorrendo às plataformas *pubmed*, *google scholar* e *clinicaltrials.gov*. O algoritmo de pesquisa foi conseguido com base em “atopic dermatitis” ou “atopic eczema” e “biological therapy”. Sempre que necessário foi feita a expansão da pesquisa a nomes dos biológicos mais específicos. Restringiu-se a pesquisa a artigos de língua inglesa e portuguesa.

Foram analisadas 49 referências bibliográficas, de acordo com a sua robustez científica, dando primazia, sempre que possível, a publicações em revistas com maior fator de impacto.

Embora o artigo seja essencialmente dirigido à terapêutica biológica do EA, legitimou-se como fundamental um enquadramento geral da doença, dando ênfase a alguns conceitos epidemiológicos, fisiopatologia e características clínicas da doença.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O EA é uma doença inflamatória crônica comum da pele caracterizada por pápulas e placas eritematosas e descamativas, ocasionalmente, durante os surtos de agudização, por vesículas e exsudação, acompanhadas de pele seca e prurido intenso. A complexa interação entre uma disfunção da barreira epidérmica, inflamação e prurido culmina no desenvolvimento, progressão e cronicidade da doença. (4)

É uma das doenças crônicas mais comuns em todo o mundo e a doença inflamatória da pele mais frequente nos países desenvolvidos, cuja prevalência aumentou cerca de duas ou três vezes nas últimas décadas, afetando quer homens quer mulheres de todas as raças, crianças e adultos, muitas vezes ocorrendo em famílias que possuem outras doenças atópicas, como é o caso da asma brônquica e/ou rinite alérgica. (2)

Dados recentemente divulgados em 2018 sobre estimativas de incidência da DA na população portuguesa mostrou que, de cerca de 78 300 doentes adultos com DA (0,7-1,6% da população portuguesa de adultos) visto por um dermatologista em 2017, 40%-45% tinha DA moderada ou grave. A maioria dos médicos destacou a ocorrência de um aumento do número de doentes nos últimos 3 anos, sendo que a maioria eram jovens adultos (48% idade inferior a 35 anos). (2)

As ferramentas mais utilizadas de forma a avaliar a gravidade clínica da DA abrangem o *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD), *Reduction in Eczema Area and Severity Index* (EASI) e *Investigator's Global Assessment* (IGA). O SCORAD atribui cerca de 60% da pontuação total para a intensidade das lesões, 20% para a dispersão e 20% para sinais subjetivos do doente. Um SCORAD >50 é considerado grave, enquanto SCORAD pontuações <25 são consideradas leves (varia de 0 (ausência de doença) a 103 (doença grave)). Por outro lado, o EASI é uma pontuação que avalia somente as lesões visíveis, dando igual peso quer à intensidade quer à extensão das lesões, deixando de parte a avaliação dos sintomas subjetivos da DA, e, portanto, varia de 0 a 72 (grave). O IGA é baseado na avaliação geral do grau de eritema, extensão e infiltração das pápulas, presença de exsudação/crostas e liquenificação, também é uma ferramenta frequentemente empregue, constando numa escala numérica de 5 pontos de 0 (pele clara) a 4 (doença grave). (2,5)

Para avaliar o resultado dos tratamentos, desde a perspetiva do doente, podem ser utilizados o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), *Pruritus Numeric Rating Scale* (NRS) e *Patient Oriented Eczema Measure* (POEM). O DLQI é o instrumento para averiguar o impacto na qualidade de vida mais utilizado, dando destaque a sinais e sintomas do

indivíduo, tais como o desempenho no trabalho e bem-estar social e emocional e a qualidade do sono, de forma a estimar os diversos aspetos da carga individual da DA no mundo real (0 a 30). O NRS relata a intensidade do prurido durante 24h, variando de 0 (sem prurido) a 10 (pior prurido imaginável). O POEM é um questionário de 7 itens que avalia os sintomas da doença (secura, prurido, descamação, rachaduras, perda de sono, sangramento e choro) com um sistema de pontuação de 0 (doença ausente) a 28 (doença grave). (2,5)

Todavia, na realidade, nenhum instrumento foi suficientemente validado de forma a quantificar de forma exata o impacto físico, social, cognitivo, emocional dos sintomas relacionados com a doença, bem como o impacto económico da DA. (2) Portanto, ainda que estas escalas sejam proveitosas para a homogeneização de resultados em ensaios clínicos, não são usualmente utilizadas na prática clínica. Do ponto de vista prático, doentes com DA extensa que não respondam à terapêutica convencional podem ser classificados como tendo DA grave refratária. (2,6)

FISIOPATOLOGIA

O aumento global da prevalência da DA está relacionado com a sua etiologia multifatorial. Os conceitos fisiopatológicos ainda não são completamente compreendidos, mas é sabido que existem vários mecanismos envolvidos, nomeadamente a predisposição genética, a disfunção da barreira epidérmica, desregulação imunológica, alteração do microbioma e uma resposta pruriginosa anormal. As influências relativas e temporais de todos os mecanismos poderá explicar a heterogeneidade clínica observada em cada doente. (2,7–9)

Disfunção da barreira epidérmica

A pele atua como uma barreira entre os meios corporal interno e ambiental externo, evitando a perda de líquidos corporais e retendo a água intracelular e contribuindo para a defesa perante agressões externas. Evidências cumulativas ao longo dos anos foram relatadas no que concerne à disfunção da barreira epidérmica, consistentemente observada tanto na pele afetada como na não afetada. (4,9)

A disfunção da barreira epidérmica deve-se a anomalias na formação de proteínas e lípidos estruturais do estrato córneo. (8)

Uma das principais proteínas estruturais dos corneócitos, a filagrina, encontra-se alterada e em níveis diminuídos na pele de doentes com DA. A filagrina possui um papel importante na manutenção da estrutura do estrato córneo, bem como na conservação da integridade das células da pele e função de barreira, através da agregação de filamentos de queratina, evitando a perda de água e bloqueando a entrada de substâncias estranhas. (10) Para além disso, o défice de filagrina reduz a disponibilidade dos seus metabolitos, como é o caso do fator de hidratação natural, que origina modificações nos níveis de hidratação e do meio ácido da pele. O aumento do pH da pele, por sua vez, acelera a atividade das serina-proteases e calicreínas, responsáveis pela degradação dos corneodesmosomas e a aderência intercelular, desfazendo, assim, o cimento intercorneocitário. Por outro lado, a filagrina inibe a atividade de enzimas responsáveis pela síntese de ceramidas o que reduz a atividade de enzimas envolvidas na mediação da resposta inflamatória, da síntese de lípidos e na descamação da pele. (4,11)

Similarmente, a involucrina e a loricrina, duas proteínas que fazem parte do envelope que compõe os corneócitos, encontram-se em níveis deficitários, pois são reguladas negativamente pela superexpressão da interleucina (IL)-4 e IL-13. (4,12)

Conseqüentemente, todos estes mecanismos culminam num aumento da inflamação mediada por células T helper 2 (Th2) e conseqüente disfunção da barreira epidérmica, dando origem a uma perda acentuada de água transepidérmica, o que auxilia a penetração de potenciais alergénios, irritantes e/ou colonização por microorganismos patogénicos. (7,13)

Fatores genéticos

Os fatores genéticos estão associados a exposições ambientais que podem desencadear e/ou exacerbar a doença em indivíduos predispostos. (2,14)

Os agentes desencadeantes ambientais mais frequentemente descritos na literatura incluem determinados alimentos (por exemplo, leite, ovo, amendoim, dieta rica em açúcares, entre outros); exposição ao fumo do tabaco; alergénios transportados pelo ar (fungos, poeira de ácaros, entre outros); residir em ambientes urbanos e em regiões com pouca exposição à luz ultravioleta (UV); clima mais seco; nível económico mais elevado e seio familiar com maior nível de educação. (2,7,14). O uso de antibióticos durante a gravidez e na infância também demonstrou estar associado ao desenvolvimento de DA, por causarem modificações no microbioma. (2,14)

Desregulação imunológica e inflamação

O processo patogénico que conduz à DA é iniciado por uma cascata pró-inflamatória com a infiltração sequencial e progressiva de diferentes subconjuntos de células inflamatórias no tecido cutâneo. (7)

Diversos estudos mostraram que as áreas ativas de dermatite aguda são dominadas por células Th2, ricas na produção IL-4, IL-5, IL-13, IL-25 e IL-31. Todavia, também foi demonstrado que até mesmo a pele não lesionada acolhe uma proporção aumentada de células Th2. À medida que a DA evolui para a cronicidade, há uma ativação das células Th1 e que substituem progressivamente as células Th2. (15) Concomitantemente, as células Th22 secretoras de IL-22 e, em menor grau, as células Th17 secretoras de IL-17 demonstraram desempenhar um papel na iniciação e manutenção da doença. (2,7,13)

A primeira linha de defesa contra microrganismos patogénicos está a cargo do sistema imunológico inato. Assim, defeitos nesta resposta origina uma deficiência de peptídeos antimicrobianos contribuindo para o aumento de infeções bacterianas e/ou virais.

As interações destes fatores culminam na libertação de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente a linfopoeitina estromal tímica (TSLP) e IL-4, que estimulam a produção de imunoglobulina (Ig) E. Ainda assim, embora a IgE tenha sido considerada uma marca de doenças atópicas, esta não mostrou ser um mediador chave da fisiopatologia da DA.

Consequentemente, é definida a inflamação quer da própria pele quer sistémica, assim como, níveis elevados de IL-31 que se associam a prurido grave. (2,7,13)

Microbioma

A DA está associada a alterações significativas na composição do microbioma bacteriano. Os surtos da doença são conhecidos por estarem associados a uma queda significativa na diversidade do microbioma e abundância de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*. Após o tratamento com anti-inflamatórios e antimicrobianos tópicos essas alterações parecem ser revertidas, com a restauração diversidade bacteriana da pele. (2,7)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A DA é difícil de definir devido à sua grande variabilidade em termos de características clínicas, gravidade e curso. O início da DA pode ser precoce na infância, como parte da “marcha atópica” e muitas vezes persiste na idade adulta (DA persistente). Alguns casos de DA apenas tem início na idade adulta (DA de início adulto). (3)

As fases agudas da DA são caracterizadas por surtos exsudativos e intensamente pruriginosos que se podem sobrepor a pele seca e às lesões crônicas. As lesões crônicas, por outro lado, incluem pápulas e placas vermelhas ou acastanhadas de pele seca, gretada ou escamosa com liquenificação e, por vezes, nódulos de prurigo. O prurido, particularmente à noite, resulta em distúrbios do sono e fadiga, bem como impacto na saúde mental. (2)

Não há teste de diagnóstico específico ou marcador laboratorial patognomônico para o diagnóstico de DA, que é estabelecido com base nas características clínicas, valorizando elementos como o prurido, a evolução, história pessoal e/ou familiar de atopia. Para auxiliar o diagnóstico, vários conjuntos de critérios foram desenvolvidos, mas os critérios Hanifin e Rajka (1980) continuam a ser os mais abrangentes e o “padrão-ouro”. Assim, existem critérios *major* ou principais e critérios *minor* ou secundários, sendo que para o diagnóstico são necessários pelo menos três critérios *major* e três critérios *minor*. (2,16)

As lesões podem ocorrer em qualquer parte do corpo, embora tipicamente mostram um padrão de distribuição relacionado com a idade. (9)

Os lactentes (2 a 6 meses) usualmente têm lesões agudas marcadas por eritema mal definido com edema, vesículas, escoriações e exsudato seroso. Podem ter uma ampla distribuição, mas geralmente afetam a face e zonas extensoras. Notavelmente, a DA poupa a área das fraldas, perfazendo diagnóstico diferencial com a dermatite das fraldas muito comum nesta faixa etária. (2,9)

Na infância (≥ 2 anos) as lesões tornam-se mais crônicas e localizadas, com eritema, xerose, limites mal definidos e liquenificação afetando essencialmente superfícies flexoras. (2,9)

Adolescentes e adultos geralmente têm lesões circunscritas a determinadas áreas cutâneas como as mãos, as pálpebras, as flexuras, cabeça ou pescoço, mas pode também existir uma afeção grave e difusa. (2,9)

TRATAMENTO

O tratamento da DA tem como objetivo melhorar os sintomas e estabelecer o melhor controlo da doença a longo prazo. Portanto, a gestão da doença deve ser centrada no doente com ajustes baseados na idade, presença de comorbilidades, resposta ao tratamento, preocupações do doente e curso inerente da própria doença de forma a alcançar os melhores resultados. O tratamento tópico constitui a primeira linha de abordagem terapêutica da DA, com especial cuidado na hidratação regular da superfície cutânea. Na medida, porém, em que se pretende neste trabalho focar atenção na terapêutica biológica, dirigida às formas moderadas a graves da doença, consideram-se apenas com maior detalhe os tratamentos sistémicos que podem constituir alternativas nesses casos. (2,9)

Tratamentos sistémicos não biológicas atuais para a DA não controlada

Em caso de insuficiência dos cuidados básicos com a pele, da prevenção dos fatores desencadeantes e do tratamento tópico, pode estarem indicados a fototerapia ou imunossuppressores sistémicos. A terapia com corticoides sistémicos apenas deve ser usada em casos excecionais para tratamento de crises de curto prazo ou enquanto se aguarda início de outra terapia sistémica. (2) A terapias sistémicas não biológicas como a Ciclosporina, Azatioprina, Metotrexato e Micofenolato mofetil todos têm risco de toxicidade, interações medicamentosas e contraindicações importantes. (17)

Fototerapia

A fototerapia é uma terapia de segunda linha bem estabelecida quando emolientes, corticoides tópicos e imunomoduladores tópicos falharam. Das modalidades disponíveis, o UVA1 foi considerado a modalidade mais eficaz com resposta clínica máxima geralmente dentro de 2 semanas de tratamento, contudo a resposta terapêutica geralmente não perdura além de 2 a 3 meses. Porém, dada, em regra, a maior disponibilidade da fototerapia UVB de banda estreita, esta é comumente recomendada, mantendo um baixo risco e uma relativa eficácia. (17) Efeitos adversos inerentes a este tratamento são danos actínicos, eritema e sensibilidade locais, prurido, queimaduras cutâneas e carcinogénese da pele. Apesar da sua eficácia, a fototerapia é limitada pelo custo, disponibilidade e perfil de efeitos colaterais. (17)

Ciclosporina

A Ciclosporina é um imunomodulador sistêmico - diminui a ativação de células T através da inibição da calcineurina que resulta na diminuição de IL-2, fator de necrose tumoral (TNF), entre outros. É o único tratamento sistêmico de curta duração (não mais de 1 a 2 anos) aprovado para o tratamento da DA. Possui uma eficácia robusta (melhoria clínica dentro de 6-8 semanas de tratamento), todavia o seu uso a longo prazo é condicionado pela toxicidade órgão-alvo, particularmente nefrotoxicidade, para além da malignidade (por exemplo, linfoma), hipertensão, cefaleias e anemia. (2,17,18)

Azatioprina e Metotrexato

A Azatioprina e Metotrexato são tratamentos *off-label* para a DA. (1)

A Azatioprina é um antimetabólico que inibe a síntese de DNA, RNA e proteínas que têm preferencialmente efeitos deletérios em células altamente proliferativas, como células B e células T. Pode produzir sintomas gastrointestinais intoleráveis, cefaleias, hepatotoxicidade e leucopenia requerendo exames laboratoriais de monitorização contínuos. (17)

O Metotrexato é um antimetabólico que bloqueia a síntese de DNA, RNA e purinas. Efeitos adversos possíveis são queixas gastrointestinais, hepatotoxicidade, supressão da medula óssea, fibrose pulmonar, cancro e linfoma. O potencial para fibrose pulmonar com uso de curto ou longo prazo requer necessidade de estudos de função pulmonar, além de testes de função hepática, hemograma e leucograma devido a preocupações com hepatotoxicidade, anemia e leucopenia. (17,18)

Micofenolato de Mofetil

Micofenolato de mofetil, de prescrição *off-label*, podendo ser usado em casos individuais. (2)

O Micofenolato inibe a proliferação de linfócitos altamente proliferativos bloqueando a biossíntese de purinas. Inibe a inosina monofosfato desidrogenase, que é uma enzima necessária para a síntese de novo de nucleotídeos de guanina. Tem um bom perfil de segurança - náuseas, vômitos e cólicas abdominais podem ocorrer – porém, eficácia reduzida. (2,17)

Terapias Biológicas Aprovadas e em Investigação para a DA não controlada

Nos últimos anos, o conhecimento mais aprofundado sobre a fisiopatologia do EA permitiu avanços importantes que contribuíram para o aparecimento de novas opções farmacológicas, como novos fármacos biológicos, capazes de bloquear especificamente alguns mediadores individuais da inflamação.

Dupilumab - Anti-IL-4R α

Mecanismo de ação

Uma característica chave da DA é a regulação positiva da IL-13 e IL-4 na pele lesionada e não lesionada, capazes de induzir mudança de classe de imunoglobulinas para IgE, promover a sobrevivência das citocinas Th2, recrutamento de eosinófilos, mediação do prurido e inibição da diferenciação terminal de queratinócitos. (19)

O Dupilumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano contra IL-4R α , um componente do recetor da IL-4 e do recetor da IL-13, culminando na supressão da via JAK-STAT (*Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*), sendo responsável pela regulação de inúmeros agentes que assumem um papel central na fisiopatologia da DA. (17,20,21)

Dupilumab na DA

SOLO 1 (NCT02277743 (n = 671)) e SOLO 2 (NCT02277769) (n = 708)):

Dois estudos de fase III, com Dupilumab em monoterapia (SOLO 1 SOLO 2), consistiram em ensaios randomizados, duplamente-cegos, controlados por placebo, de grupos paralelos com idênticos desenhos, em adultos que possuíam DA moderada a grave cuja doença tinha sido mal controlada pelo tratamento tópico ou cujo tratamento tópico era medicamento desaconselhável. Este estudo teve 16 semanas de duração. (20,22)

Os participantes eram elegíveis para o estudo se possuíam idade superior a 18 anos, DA moderada a grave (IGA 3 (moderada) ou 4(grave)), crónica, com um tempo de duração de pelo menos 3 anos antes da triagem.

Os participantes foram divididos em três grupos aleatórios 1:1:1 e submetidos a placebo ou a Dupilumab semanal (qw) ou quinzenal (q2w) de acordo com o grupo atribuído. Aos doentes que receberam o fármaco, foi administrado uma dose de inicial de 600mg por via subcutânea seguida de administrações de 300mg. Foram aconselhados a emolientes, mas interditos os imunossuppressores tópicos ou sistêmicos. (20,22) Foi permitido o uso terapia de resgate tópica ou sistêmica, quando medicamente necessário, para controlar sintomas inaceitáveis, segundo a consideração do investigador. Todavia, o estudo foi descontinuado em pacientes que receberam tratamento de resgate sistêmico.

O objetivo primário, de ambos os estudos, consistia numa pontuação do *score* IGA 0/1 às 16 semanas de tratamento e uma diminuição de ≥ 2 pontos na escala IGA quando equiparado ao *score* inicial. (20,22)

No SOLO 1 o objetivo primário foi atingido em 37% dos doentes que receberam Dupilumab semanalmente e em 38% dos que receberam a cada 2 semanas, no SOLO 2 em 36%, quer no grupo semanal quer no quinzenal, em comparação com o placebo que alcançou valores de 10% e 8% respetivamente ($p < 0,001$ para ambas as comparações com placebo). (20,22)

Para além disso, uma melhoria $\geq 75\%$ em relação à linha de base na pontuação EASI (EASI 75) foi um objetivo secundário. Um número significativamente maior de pacientes que receberam cada regime de Dupilumab alcançou este objetivo *versus* (vs) placebo, ou seja, 44 a 52% dos doentes tratados com Dupilumab atingiram EASI 75 enquanto somente 12 a 15% do grupo placebo atingiram o mesmo resultado ($p < 0,001$ para todas as comparações).

Múltiplos objetivos secundários também foram igualmente alcançados a quem foi administrado o fármaco, com a demonstração de uma melhoria estatisticamente significativa da qualidade de vida, redução do prurido e dos sintomas de ansiedade ou depressão. (20,22)

Nos dois ensaios, mais pacientes no placebo do que em qualquer grupo com Dupilumab recebeu maior proporção e mais precocemente tratamento de resgate sistêmico.

Eventos adversos mais comuns nos dois estudos consistiram em nasofaringite (incidência semelhante ao placebo), exacerbações da DA (mais frequente no placebo), reações no local da injeção e conjuntivite (mais frequente no Dupilumab).

CHRONOS (NCT02260986 (n = 740)):

Outro estudo de fase III (CHRONOS) avaliou o Dupilumab em combinação com corticoides tópicos de média potência em adultos com DA moderada a grave. O estudo foi randomizado, duplamente-cego e controlado por placebo, com 52 semanas de duração. (22,23)

Os principais critérios de inclusão consistiram em histórico recente, há pelo menos 6 meses antes da triagem, de resposta inadequada ao tratamento com medicamento tópicos, assim como DA há pelo menos 3 anos.

Foi realizada a divisão por três grupos aleatórios 3:1:3 com a administração subcutânea de 300mg de Dupilumab semanalmente ou quinzenalmente vs placebo. (22,23) Ao contrário do SOLO 1 e 2, os pacientes foram aconselhados a continuar o uso regular de tratamento tópicos quando necessário (corticoides tópicos (TCS) ou Inibidores tópicos da calcineurina (TCI), se o uso de TCS fosse desaconselhável, quer nos braços ativos quer no placebo.

Os objetivos primários foram um *score* IGA de 0/1 e melhoria de 2 pontos ou mais em relação à linha de base e EASI 75 na 16ª semana.

Na 16ª semana, 39% dos doentes tratados com Dupilumab apresentaram IGA 0/1 vs 12% dos doentes que receberam placebo. Verificou-se que estes resultados se preservaram ao longo do tempo, sendo que à 52ª semana 36 e 40% dos doentes tratados com Dupilumab possuíam IGA 0/1 quando comparados com 13% do grupo placebo.

No que concerne ao EASI 75, verificou-se que à 16ª semana 64 e 69%, respetivamente dos doentes de cada um dos grupos de Dupilumab alcançaram este objetivo vs 23% dos que receberam placebo. Pela 52ª semana, os resultados eram equiparáveis, com 64 e 65% dos que receberam Dupilumab vs 22% dos que receberam placebo. (17,22,23)

Com este ensaio clínico foi possível constatar que as exacerbações da doença foram mais raras e com menor necessidade de recorrer ao uso de corticoides nos grupos submetidos a Dupilumab. Quanto ao prurido, foi observada uma melhoria constante com resultados positivos desde a 2ª semana de terapêutica. (17,23)

Quanto aos efeitos secundários, as reações no local da injeção, conjuntivite e infeções por herpes simples foram mais frequentes nos grupos Dupilumab vs placebo.

Através destes ensaios clínicos é possível verificar que a taxa de efeitos adversos experienciados pelos doentes tratados com Dupilumab e submetidos a placebo foi análoga. Porém, destacar que os efeitos secundários graves foram raros e observados com maior frequência no grupo submetido a placebo. (22–24)

Outros estudos:

Num estudo realizado em adolescentes com idades entre os 12-18anos (n = 251), após 16 semanas, a DA desapareceu ou quase desapareceu em cerca de 24% dos que receberam Dupilumab q2w vs cerca de 2% dos que receberam placebo. (25) Noutro estudo em crianças entre 6-12anos (n = 367), após 16 semanas, houve uma melhoria significativa dos sintomas e da qualidade de vida em cerca de 33% dos que receberam Dupilumab em concomitância com TCS vs cerca de 11% daqueles que receberam placebo e TCS (26)

Portanto, com base nos ensaios clínicos realizados até à data, o Dupilumab foi aprovado pela FDA e EMA para uso em doentes pediátricos dos 6 aos 11 anos, adolescentes e adultos com DA moderada a grave. (17,27,28)

O tratamento em adultos é realizado com uma dose inicial de duas injeções subcutâneas (2 injeções de 300mg em locais diferentes), seguida de 300mg a cada duas semanas. Em adolescentes dos 12-17 anos a dose recomendada está de acordo com o peso corporal dos doentes, isto é, se peso inferior a 60kg administrar uma dose inicial de 400mg seguida de doses subsequentes em semanas alternadas de 200mg; se 60kg ou mais 600mg e 300mg, respetivamente. Quanto às crianças de 6-12 anos, de 15-60kg efetuar uma dose inicial de 300mg no dia 1, seguida de 300mg no dia 15 com doses subsequentes de 300mg q4w começando 4 semanas após a dose de dia 15 (a dose pode ser aumentada para 200mg q2w com base na avaliação do médico), por outro lado, se peso igual ou superior a 60kg administrar 600mg inicialmente seguida de 300mg q2w. O Dupilumab pode ser usado com ou sem TCS; TCI podem ser usados, mas devem ser reservados para somente áreas problemáticas. (29, 30)

Tralokinumab – Anti-IL-13

Mecanismo de ação

A IL-13 está implicada na rutura da barreira da pele, inflamação cutânea, aumento do risco de infeções, prurido e hiperplasia epidérmica, e os seus níveis na pele lesionada. Mostraram relação com a gravidade da DA. (17,21,31) Foi demonstrado em estudos que a expressão de IL-13 é muito mais proeminente na pele lesional do que na não lesional. (32)

O Tralokinumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano que neutraliza especificamente a ligação da IL-13 a dois recetores diferentes: IL-13R α 1 e IL-12R α 2. (17,31)

Tralokinumab na DA

ECZTRA1 ((NCT03131648 (n = 802)) e ECZTRA2 (NCT03160885 (n = 794))):

A eficácia e segurança da monoterapia com Tralokinumab em adultos com DA moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada aos tratamentos tópicos foram avaliadas em dois estudos de fase III com 52 semanas de duração, randomizados, duplamente-cegos e controlados por placebo. (31,33)

Os critérios de inclusão compreendiam idade superior ou igual a 18 anos; diagnóstico de DA conforme os critérios de Hanifin e Rajka há 1 ano ou mais; resposta inadequada recente, num espaço não superior a 1 ano, ao tratamento com medicamentos tópicos ou para quem estes eram desaconselhados; EASI \geq 12 na triagem e \geq 16 no início do estudo; IGA \geq 3 e envolvimento de \geq 10% de área de superfície corporal na triagem e na linha de base, e NRS \geq 4 durante a semana anterior à linha de base. (27)

Os participantes foram randomizados 3:1 para receber uma dose de carga de Tralokinumab por via subcutânea de 600mg no dia 1, seguidas de 300mg a cada 2 semanas durante 16 semanas vs placebo.(31)

Os objetivos primários do estudo eram atingir *score* IGA de 0/1 e EASI 75 na semana 16. Os doentes que atingiram uma pontuação IGA de 0/1 e/ou EASI 75 com Tralokinumab na semana 16 foram re-randomizados (2:2:1) para Tralokinumab 300mg q2w ou a cada 4 semanas (q4w) ou para placebo, por mais 36 semanas; os que

responderam ao placebo em 16 semanas continuaram a receber placebo para manter o caráter cego do estudo, embora não incluído em análises além da semana 16. (31) O tratamento de resgate foi autorizado a critério do investigador para controlar sintomas intoleráveis e, apesar de não servir de critério de desqualificação, estes foram considerados sem resposta nas análises primárias. Os pacientes foram instruídos a usar um emoliente 2 vezes por dia durante os ensaios.

Na semana 16, no ECZTRA 1 e 2, uma proporção significativamente maior dos pacientes que receberam Tralokinumab vs placebo alcançaram os objetivos primários da pontuação IGA de 0/1 (15,8% vs 7,1% no ECZTRA 1 ($p = 0,002$) e 22,2% vs 10,9% em ECZTRA 2 ($p < 0,001$)) e EASI 75 (25,0% vs 12,7% ($p < 0,001$) e 33,2% vs 11,4% ($p < 0,001$)). (31)

Mais de 50% dos pacientes que obtiveram respostas clínicas na semana 16 com Tralokinumab q2w manteve essa resposta até à semana 52 sem qualquer medicação de resgate, e dos que receberam Tralokinumab q4w 39-51% mantiveram a resposta. Inesperadamente, 21–47% dos que responderam ao Tralokinumab na semana 16 que foram randomizados para placebo mantiveram as respostas na semana 52. (31)

Para além disso, existiram melhorias significativas em relação ao placebo em todos os objetivos secundários principais (redução da escala NRS ≥ 4 desde a linha de base; mudança no SCORAD desde a linha de base; DLQI – todos até à 16ª semana).

Em ambos os ensaios, a medicação de resgate foi usada em maior proporção e mais cedo nos grupos placebo.

Eventos adversos foram relatados em 76,4% e 61,5% de pacientes que receberam Tralokinumab em ECZTRA1 e ECZTRA2, respetivamente, e em 77,0% e 66,0% dos pacientes que receberam placebo em ECZTRA1 e ECZTRA2, respetivamente, no período inicial de 16 semanas. (31) Os efeitos adversos mais comuns foram a infeção das vias aéreas superiores e conjuntivite (mais frequente no Tralokinumab), agravamento da DA e infeção cutânea (mais frequente no placebo). No que concerne ao período de manutenção, os eventos adversos foram mais frequentemente relatados na continuação de q2w do que no grupo de Tralokinumab de q2w a q4w. No ECZTRA1 avaliou-se a redução na colonização *Staphylococcus aureus* na pele lesional desde o início até à 16ª semana, por *quantitative polymerase chain reaction*, que foi 10 vezes maior com Tralokinumab vs placebo.

Em s mula, a monoterapia com Tralokinumab foi superior ao placebo em 16 semanas de tratamento e foi bem tolerado até 52 semanas de tratamento. (31,33)

ECZTRA 3 (NCT03363854 (n= 380)):

A eficácia e segurança do Tralokinumab em combina o com TCS foi avaliada num estudo fase III duplamente-cego, randomizado, controlado por placebo, em adultos com DA moderada a grave candidatos   terapia sist mica. (34)

Os critérios de inclusão, objetivos primários e secundários foram semelhantes aos estudos anteriormente citados. (34)

Os doentes foram randomizados aleatoriamente 2:1 para receber uma dose inicial de Tralokinumab de 600 mg (quatro inje es de 150 mg) no dia 0, seguido de Tralokinumab 300 mg q2w até a semana 16 vs placebo. Todos foram orientados a aplicar uma fina camada de TCS fornecido conforme necessário, uma vez por dia, nas áreas com lesões ativas (creme de furoato de mometasona 0,1%; Europa classe 3 (potente); Estados Unidos classe 4 (força média)). Pacientes que atingiram os objetivos primários (IGA 0/1 ou EASI 75) na semana 16 com Tralokinumab + TCS foram re-randomizados 1:1 para tratamento de manuten o com Tralokinumab 300 mg q2w + TCS ou Tralokinumab 300 mg q4w + TCS durante 16 semanas (32 semanas uso cumulativo); os que responderam ao placebo em 16 semanas continuaram a recebê-lo para manter o estudo cego, embora não includos em análises além de 16 semanas. Pacientes que não responderam ao tratamento na semana 16 continuaram a receber Tralokinumab 300mg a q2w + TCS, independentemente do tratamento inicial. O tratamento de resgate foi permitido para gerir eventuais sintomas.

Os resultados mostraram que uma propor o significativamente maior de Tralokinumab + TCS vs placebo + TCS atingiram os objetivos primários de IGA 0/1 (38,9% vs 26,2%; $p = 0,015$) e EASI 75 (56,0% vs 35,7%; $p < 0,001$) na semana 16. O Tralokinumab foi igualmente associado a melhoria significativa nos principais objetivos secundários quando comparado com placebo. Uma propor o significativamente maior de recetores de Tralokinumab + TCS vs placebo + TCS alcançaram uma redu o ≥ 4 NRS após 16 semanas, assim como melhorias no SCORAD e DLQI. Na semana 16, o grupo dos pacientes que receberam Tralokinumab 300 mg q2w usou 50% menos o TCS fornecido em compara o com o grupo placebo. (34)

Dos pacientes que atingiram os objetivos primários com Tralokinumab + TCS na semana 16, uma proporção significativa manteve a resposta IGA 0/1 e EASI 75 às 32 semanas, respetivamente 89,6% e 92,5% no grupo que continuaram a receber Tralokinumab a cada duas semanas e 77,6% e 90,8% a cada 4 semanas; a resposta mantida não foi associada com um aumento do uso de TCS. No grupo de pacientes que continuaram a receber Tralokinumab a cada 2 semanas e que não tinham atingido IGA 0/1 e EASI 75 em 16 semanas, 30,5% e 55,8%, respetivamente alcançaram esses objetivos na semana 32, indicando que a resposta pode, posteriormente, melhorar ainda mais com a continuação tratamento a cada 2 semanas além de 16 semanas. (33,34) O uso de medicação de resgate foi maior no placebo.

Em geral, a incidência de eventos adversos foi semelhante nos diferentes grupos de tratamento. Os que ocorreram mais frequentemente foram infeções virais das vias aéreas superiores, conjuntivite, cefaleias, reação no local da injeção e eosinofilia (mais frequente no Tralokinumab vs placebo). A vasta maioria dos eventos foi de gravidade leve a moderada e poucos necessitaram descontinuação do tratamento e foram mais frequentes no grupo q2w do que no grupo q2w a q4w. (33,34)

Outro estudo:

Num estudo adicional, ECZTRA 6, envolvendo 301 crianças com idade entre 12 e 17 anos com DA moderada a grave, o tratamento com Tralokinumab 300 mg q2w durante 16 semanas resultou em IGA 0/1 em cerca de 18% dos doentes, enquanto o tratamento com 150 mg a q2w durante 16 semanas levou a IGA 0/1 em cerca de 21% dos pacientes. Isto, em comparação com cerca de 4% dos pacientes que receberam um placebo. (36)

Tendo em conta que os objetivos primários e secundários destes três principais estudos de fase III foram atingidos, assim como num recente estudo realizado em crianças, o Tralokinumab acabou por ser aprovado em 2021 para doentes com idade ≥ 12 anos com DA moderada a grave em pacientes candidatos à terapia sistémica. (35, 36)

A posologia recomendada em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos consiste numa dose inicial de 600 mg (quatro injeções subcutâneas de 150 mg) seguida de 300 mg (duas injeções subcutâneas de 150 mg) administrados a q2w. Um

regime de dosagem de Tralokinumab q4w pode ser considerada ao critério do prescritor, em pacientes que fiquem totalmente ou quase totalmente livres de lesões após 16 semanas de tratamento. Tal como o Dupilumab, o Tralokinumab também pode ser usado com ou sem TCS/TCI. (31,33,34, 37)

Lebrikizumab – Anti-IL-13

Mecanismo de ação

O Lebrikizumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-13 que se liga a IL-13 com afinidade muito alta e, por conseguinte, neutraliza a ligação de IL-13 a IL-4R α , impedindo a associação do complexo IL-4R α /IL-13R α 1 e sinalização a jusante. (3,17,21) Não previne a IL-13 de se ligar ao IL-13R α 2, deixando assim a regulação endógena dos níveis de IL-13 através do IL-13 α 2 intacta. (38)

Lebrikizumab na DA

NCT03443024 (n =280):

Num estudo fase IIb randomizado duplamente-cego e controlado por placebo, a segurança e eficácia do Lebrikizumab foram avaliadas em adultos, com DA moderada a grave. (3) O ensaio consistiu em 16 semanas de tratamento seguidas de 16 semanas de *follow-up* de segurança. (38)

Os critérios de inclusão consistiam em idade igual ou superior a 18 anos com DA moderada a grave há pelos menos 1 ano, para o qual o tratamento tópico foi inadequado ou desaconselhável, EASI \geq 16, IGA \geq 3 e área de envolvimento corporal afetada \geq 10%

O objetivo primário consistia em atingir uma mudança percentual no *score* EASI desde a linha de base na 16ª semana. (38)

Os participantes foram randomizados 3:3:3:2 para receber Lebrikizumab ou placebo por via subcutânea: (1) dose inicial de 250 mg seguida de 125 mg q4w; (2) dose inicial de 500mg seguida de 250 mg q4w; (3) dose inicial de 500 mg na linha de base e na semana 2, seguida de 250 mg q2w e (4) placebo na linha de base e q2w. A terapia

de resgate com TCS foi admitida para gerir os sintomas, posto que pacientes que usaram tópicos continuaram no estudo, porém, os que recorreram a tratamentos sistémicos descontinuaram o estudo. (3,38)

Todos os grupos submetidos a Lebrikizumab apresentaram melhorias dose-dependentes, estatisticamente significativas, no objetivo primário vs placebo (média dos mínimos quadrados da mudança percentual do EASI: (1) – 62,3 % ($p = 0,02$); (2) - 69,2 % ($p = 0,002$); (3) – 72,1 % ($p < 0,001$); (4) 41,1%. A utilização de medicação de resgate foi aproximadamente 3 vezes maior e iniciada mais cedo, por um período mais longo e com maior duração entre os que receberam placebo. (3,38)

No que concerne aos objetivos secundários, significativamente mais doentes pertencentes aos grupos (2) e (3) alcançaram o IGA 0/1, EASI 50, EASI 75 e EASI 90, pela 16ª semana, comparativamente ao placebo, com resultados favoráveis a partir da 4ª semana nos scores de gravidade. Adicionalmente, quanto ao prurido, todos os grupos que receberam Lebrikizumab relataram melhorias estatisticamente significativas no score NRS vs placebo. (38)

Relativamente ao perfil de segurança, os efeitos secundários foram descritos em (1) 57,5 %; (2) 48,8 %; (3) 61,3 % vs (4) 46,2%. Nos grupos que receberam Lebrikizumab os efeitos adversos foram na sua maioria leves a moderados, sendo os mais comumente citados: infeção das vias aéreas superiores, nasofaringite, cefaleias, dor no local da injeção e astenia. Relativamente às reações adversas de interesse clínico, nomeadamente, conjuntivite, reações no local da injeção e infeções herpéticas, ocorreram em poucos doentes submetidos a Lebrikizumab. (3,38)

ADvocate1 (NCT04146363 (n= 424)):

No momento de preparação desta revisão, um estudo fase III randomizado, duplamente-cego, controlado por placebo, sobre a eficácia e segurança do Lebrikizumab como monoterapia na DA moderada a grave foi concluído. (38) O estudo teve a duração de 52 semanas, com um período de indução de 16 semanas seguido de um período de tratamento de manutenção ao longo de 36 semanas, em que os participantes elegíveis deveriam ter uma idade igual ou superior a 12 anos. (39)

Os critérios de inclusão eram semelhantes ao estudo anterior.

Durante o período de indução, os doentes são randomizados para duas doses de Lebrikizumab (500mg) na linha de base e na 2ª semana ou placebo, seguidas de uma injeção subcutânea (250mg) q2w da 4ª semana à 14ª semana. Durante o período de manutenção (16ª à 52ª semanas), os participantes foram novamente randomizados para receber uma injeção q2w ou a q4w. Os pacientes que necessitaram de tratamento de resgate durante o período de indução ou que não satisfizeram os critérios de resposta definidos pelo protocolo em 16 semanas, receberam Lebrikizumab a q2w por mais 36 semanas. (39)

Os objetivos primários foram a percentagem de participantes com pontuação IGA de 0/1 e uma redução de ≥ 2 pontos na semana 16 a partir da linha de base, bem como, obtenção de EASI 75. (39)

Os objetivos secundários incluíram a percentagem de participantes que alcançaram o EASI 75, EASI 90, alteração no *score* NRS e alteração no *score sleep-loss* a partir da linha de base até 16ª semana. (39)

Na fase de indução, um IGA 0/1 foi atingido em 43,1% dos que receberam Lebrikizumab vs 12,7% dos que receberam placebo ($p < 0,000001$) e o EASI 75 em 58,8% dos Lebrikizumab vs 16,2% do placebo.

À 52ª semana, a eficácia com a administração a q4w foi semelhante à da administração q2w, ou seja, IGA 0/1 74% e 76% ($p = 0,02$) e EASI 75 79% e 79% respetivamente, em comparação com 46,5% e 61,3% do placebo.

A segurança entre os pacientes em 52 semanas foi consistente com a fase de indução dos ensaios e estudos anteriores com Lebrikizumab na DA. A maioria dos eventos adversos foi de gravidade leve ou moderada, e não levou à descontinuação do tratamento. Os eventos adversos mais comumente relatados foram conjuntivite, infeções virais comuns do aparelho respiratório superior e cefaleia. (39)

Com base nestes estudos, assim como noutros dois de fase III (ADvocate2 (NCT04178967 - paralelo ao ADvocate1) e Adhere (NCT04250337 - Lebrikizumab + TCS)), o Lebrikizumab recebeu aprovação pela EMA, encontrando-se a aguardar a autorização da sua introdução no mercado. (38,39)

Anti-IL-31 α – Nemolizumab

Mecanismo de ação

O prurido tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, incluindo perda de sono, depressão, agressividade, desfiguração corporal e pensamentos suicidas. O ciclo vicioso que compreende os conceitos de “prurido e arranhão” é um fator importante que contribui para a exacerbação da patologia. A IL-31, produzida por células T, demonstrou ser um importante mediador do prurido, através da ligação do recetor de IL-31 que está localizado nos neurónios sensoriais da pele.(3,17,41,42)

O Nemolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado contra o recetor A da IL-31. (21,41)

Nemolizumab na DA

Estudo-JP01 (n = 215) e Estudo-JP02 (n=88):

Em dois estudos (JP01 e JP02) clínicos de fase III randomizados, duplamente-cegos, controlados por placebo, a segurança e eficácia a longo prazo do Nemolizumab foram avaliadas em doentes com idade ≥ 13 anos, japoneses, com DA moderada a grave e prurido inadequadamente controlado com agentes tópicos e anti-histamínicos orais. (41)

Foi administrado Nemolizumab 60mg q4w por via subcutânea, concomitantemente com tratamentos tópicos (TCS/TCI) e/ou antihistamínicos orais. (38) Os participantes do Estudo-JP01 receberam Nemolizumab ou placebo por 16 semanas (Parte A), e, em seguida, entraram num período de extensão de 52 semanas (Parte B), em que todos os pacientes receberam Nemolizumab (grupos nemolizumab/nemolizumab e placebo/nemolizumab). (41,42)

Os pacientes do Estudo-JP02 receberam Nemolizumab durante 52 semanas. A administração na linha de base, semana 4 e semana 8, foi realizada por um profissional médico. A partir da semana 12, metade dos pacientes mudou para auto-injeção. Ambos os estudos incluíram um período de acompanhamento adicional de 8 semanas. (41)

O objetivo primário de eficácia para a Parte A do Estudo-JP01 foi a alteração percentual no *score* da *Visual Analogic Scale* para o prurido (VAS) desde a linha de base na semana 16. Para Parte B do Estudo-JP01 e para o Estudo-JP02, os objetivos primários avaliados foram a mudança ao longo do tempo nas seguintes medidas: *score*

de prurido VAS, NRS, EASI, IGA e o *Insomnia Severity Index* (ISI). Além disso, o DLQI, POEM e a quantidade média diária de agentes tópicos usados durante o período do estudo foram também avaliados no Estudo-JP01.(41)

No estudo JP01, na semana 16, a percentagem média de mínimos quadrados de mudança da linha de base da VAS foi significativamente maior para o nemolizumab vs placebo (-42,8% vs - 21,4% ($p < 0,0001$)), diferenças notórias desde o dia 2 (-10,3% vs -4,4%) e 15 (-30,4% vs 11,1%). No grupo nemolizumab/nemolizumab, houve melhorias desde o início do tratamento até à semana 68 na VAS (diminuição de 66%) e EASI (diminuição de 78%). Ao final do período de acompanhamento de 8 semanas (12 semanas após a última administração), o *score* VAS de prurido mostrou apenas aumentos mínimos, indicando que a eficácia do nemolizumab contra o prurido foi duradoura. As reduções no *score* EASI mantiveram-se após o término do tratamento, com alterações mínimas durante o período de seguimento. Os indicadores de qualidade de vida melhoraram após a primeira dose de nemolizumab, com as melhorias conservadas durante o período de acompanhamento. (41) Pacientes que mudaram de placebo para nemolizumab experimentaram uma redução rápida na pontuação VAS para prurido após a troca, e em 68 semanas (após 52 semanas de tratamento com nemolizumab) a variação percentual média da linha de base no *score* VAS para o prurido foi de - 69,46%.

No estudo JP02 também se verificou eficácia do Nemolizumab desde o início, com reduções da linha de base da pontuação VAS e EASI que foram consistentes com os vistos no estudo anterior. Não houve diferenças nos resultados de eficácia entre o grupo de pacientes que receberam injeção por um profissional médico durante toda a duração do estudo em comparação com aqueles que mudaram para autoadministração na 12ª semana.

Quanto ao perfil de segurança, reações adversas ocorreram em cerca de 90% dos doentes em ambos os estudos, porém a maioria foi de gravidade leve, consistente com estudos anteriores, sem eventos adversos de início tardio. As principais reações adversas identificadas foram a exacerbação de DA, nasofaringite, aumento nível creatinina fosfoquinase, dermatite de contacto, infeção por influenza e urticaria. (17,41)

Perante o perfil de eficácia e segurança favoráveis, o Nemolizumab foi aprovado no Japão a 28 de março de 2022 para o uso em adultos e crianças com idade ≥ 13 anos no tratamento do prurido relacionado com a DA. (41–43)

GBR 830 – Anti-OX40

Mecanismo de ação

O GBR 830 é um anticorpo monoclonal humanizado específico para inibir OX40, um recetor coestimulador expresso em células T que origina aumento da expansão das células T efectoras (Th1, Th2, Th17 e Th22), promove a sua migração, sobrevivência e libertação de citocinas e também estimula a produção de células auxiliares de memória e diminuição da função reguladora/supressora. Acredita-se que OX40 exiba as suas funções através da ligação ao ligante OX40 (OX40L) que se encontra em células apresentadoras de antígenos, tendo em conta que a TSLP e IL-25 ativam as células dendríticas para expressar OX40L. (15)

Estudos mostraram que na pele de doentes com DA as células dendríticas, OX40L+, estão aumentadas em comparação com pele psoriática e normal. (21,44)

GBR830 na DA

NCT02683928 (n = 64):

Num estudo de fase IIa, randomizado, duplamente-cego e controlado por placebo, a eficácia, segurança e efeitos tecidulares do GBR830 foram avaliadas em doentes DA moderada a grave ($\geq 10\%$ de área de superfície corporal afetada; EASI ≥ 12 e resposta inadequada a tratamentos tópicos).(44)

Os pacientes foram randomizados 3:1 para receber 10mg/kg de GBR 830 intravenoso ou placebo no dia 1 (linha de base) e no dia 29. Amostras de biopsia foram colhidas nos dias 1, 29 e 71. (44)

Os objetivos primários do estudo incluíram a incidência de efeitos adversos emergentes do tratamento (TEAE) e a quantificação das alterações da hiperplasia epidérmica e de expressão de mRNA de citocinas nas amostras de biopsia nos dias 29 e 71. (44)

Os objetivos secundários compreenderam a percentagem em relação à melhoria da linha de base, na pontuação SCORAD, pontuação IGA, área da superfície corporal afetada, pontuações EASI (EASI 50 e EASI 75), e alterações de NRS e DLQI a partir da linha de base.(44)

O GBR 830 foi bem tolerado, com distribuição similar de TEAE em ambos os grupos (GBR830, 63,0% vs placebo, 63,0%). A maioria dos TEAE foram leves a moderados e incluíram cefaleia, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, infecção pós-procedimento, fadiga e mialgia. A maioria dos efeitos adversos não foi relacionado com o tratamento, exceto nasofaringite relatada em 8,7% dos casos tratados com GBR830. (44)

O GBR830 reduziu a expressão de mRNA de moduladores imunológicos ao longo dos eixos Th1 (IFN- γ /CXCL10), Th2 (IL-31/CCL11/CCL17) e Th17/h22 (IL-23p19/IL-8/S100A12) no dia 71. Diminuições progressivas significativas até ao dia 71 no grupo do GBR830 foram observadas em células T OX40+ e células dendríticas OX40L+ ($p < 0,001$). Além disso, reduções nas medidas de hiperplasia (espessura/queratina 67 e 17) foram igualmente observadas. (44)

No dia 71, 76,9% dos pacientes tratados com GBR830 alcançou EASI 50 em comparação com 37,5% dos pacientes do braço placebo. Da mesma forma, 42,3% dos pacientes tratados com GBR830 obtiveram EASI 75 em comparação com 25,0% dos pacientes expostos a placebo. A diferença nas pontuações EASI entre indivíduos tratados com GBR830 e tratados com placebo foram maiores em indivíduos com doença grave (SCORAD > 50). Uma resposta IGA (pontuação IGA de 0/1) foi alcançado por 23,1% dos pacientes tratados com GBA 830 vs 12,5% dos pacientes tratados com placebo no dia 71. Outras medidas da atividade da doença - pontuações SCORAD, superfície corporal afetada, NRS e DLQI de linha de base - mostraram apenas pequenas melhorias numéricas ao longo do tempo. (44)

Portanto, duas doses de GBR830 administradas com 4 semanas de intervalo foram bem toleradas e induziram alterações teciduais e clínicas progressivas significativas até o dia 71 (42 dias após a última dose), destacando o potencial da inibição direcionada da OX40 em pacientes com DA. (3,44)

Fezakinumab – Terapia anti-IL-22

Mecanismo de ação

Ainda que a DA seja muitas vezes considerada, de forma simplista, uma doença inflamatória mediada por Th2, a superexpressão de citocinas da via Th17 também constitui um papel importante, promovendo a hiperplasia epidérmica e inibindo a função de barreira da pele. (3,21,45)

Fezakinumab é um anticorpo monoclonal humano anti-IL-22. (3,21,45)

Fezakinumab na DA

NCT0191537 (n= 60):

Num estudo de fase IIa randomizado, duplamente-cego e controlado por placebo, a segurança e eficácia clínica do Fezakinumab foram avaliadas em doentes com idade entre 18 e 75 anos com DA moderada a grave de duração igual ou superior a 6 meses e uma pontuação SCORAD ≥ 30 e IGA ≥ 3 . (45)

Os participantes foram aleatoriamente designados para receber Fezakinumab intravenoso ou placebo (2:1), com dose de ataque de 600mg no dia 0, seguido de 300mg a q2w. Os resultados foram avaliados na 12^a semana, com acompanhamento até à semana 20.(3)

O objetivo primário de eficácia do estudo foi a alteração da linha de base na pontuação SCORAD na semana 12. (45)

Os objetivos secundários incluíram a proporção de doentes que alcançaram SCORAD 50, percentagem de melhoria no SCORAD e diminuição da área de superfície corporal afetada e da pontuação IGA. (45)

À 12^a semana, não houve uma diferença significativa no declínio do SCORAD (declínio médio no SCORAD para toda a população do estudo foi de $13,8 \pm 2,7$ no Fezakinumab vs $8,0 \pm 3,1$ no placebo ($p=0,134$)); no subconjunto de doentes com DA grave (SCORAD de 50 na linha de base), o declínio do SCORAD foi significativamente mais forte em pacientes tratados com Fezakinumab quando comparado com o braço placebo em 12 semanas ($21,6 \pm 3,8$ vs $9,6 \pm 4,2$, $p=0,029$) e 20 semanas ($27,4 \pm 3,9$ vs $11,5 \pm 5,1$, $p=0,010$). Às 12 semanas, as melhorias na área da superfície cutânea afetada

também foram maiores em pacientes tratados com Fezakinumab do que em pacientes tratados com placebo ($12,4\% \pm 2,4$ vs $6,2\% \pm 2,7$; $p = 0,009$). Para além disso, no subconjunto da DA severa, o declínio na pontuação IGA foi significativamente maior no Fezakinumab vs placebo ($0,7 \pm 0,2$ vs $0,3 \pm 0,1$; $p=0,034$). (45)

Os efeitos adversos descritos foram comparáveis entre grupos. Os eventos foram de gravidade leve a moderada, sendo os mais comuns infeções do trato respiratório em 10% dos tratados com Fezakinumab. (3,45)

DISCUSSÃO

A variedade de opções de tratamento biológico para doentes com DA moderada a grave refratária é promissora, contudo, existem inúmeros desafios na condução e análise de ensaios clínicos.

As dificuldades nas comparações diretas entre achados podem ser devidas quer à natureza instável da doença em si, quer à falta de consistência no desenho dos estudos, medidas de resultados e alvos temporais relatados nos diversos ensaios clínicos. Acrescentam-se a exclusão da população pediátrica da maioria dos estudos (grupo etário representativo da população com DA) e a possível proibição do uso de medicamentos tópicos em conjunto com terapia sistémica, pois, a terapia sistémica com uso concomitante de TCS refletem de melhor forma os padrões de tratamento da prática clínica corrente. No entanto, a combinação de terapias confere camadas adicionais de complexidade para o desenho e interpretação dos estudos, uma vez que os TCS podem enviesar os resultados quer a nível clínico quer molecular.

No que concerne aos estudos sobre o Dupilumab, estes demonstraram uma elevada eficácia. Um aspeto relevante foi a constatação que aproximadamente 15% mais de indivíduos alcançaram EASI75 na 16ª semana em CHRONOS quando comparados com SOLO 1 e 2, o que pode ser devido o facto de CHRONOS oferecer uma visão mais representativa do “mundo real”, na medida em que a junção do anticorpo monoclonal adjuvado com TCS é o conceito mais frequentemente empregue na prática clínica. Para além disso, no CHRONOS, os resultados de IGA 0/1 na 16ª semana foram semelhantes entre os braços de tratamento com Dupilumab, e, para EASI75 as diferenças nas proporções entre Dupilumab uma vez por semana ou a cada duas semanas foi de cerca de 5%, podendo-se concluir que o Dupilumab usado a cada 2 semanas é provavelmente tão eficaz quanto usado uma vez por semana, mas pela metade do custo e potencialmente menor toxicidade a longo prazo.

Quanto ao Tralokinumab, um novo medicamento aprovado para o combate ao EA, também demonstrou resultados positivos. De salientar que, comparando os estudos ECZTRA1 e 2, a maior diferença entre Tralokinumab e placebo foi no ECZTRA 2, explicável, possivelmente, pelo maior uso de medicação de resgate no ECZTRA 1. De notar que foi evidenciado nestes estudos uma resposta mantida ao longo de 36 semanas, sem tratamento de manutenção ativo ou TCS, o que pode sugerir que o Tralokinumab poderá induzir uma remissão da DA e a normalização da pele em alguns doentes, alterando assim o curso natural da doença; esta informação pode ser

igualmente apoiada pela redução da colonização por *Staphylococcus aureus* demonstrada em ECZTRA1. A proporção de pacientes que mantiveram a sua resposta foi maior no ECZTRA 3, um estudo que mais se assemelha ao cenário clínico do “mundo real”, quando comparado com ECZTRA 1 e 2. Ao mesmo tempo, no ECZTRA 3, destacar que doentes que não atingiram os objetivos primários na semana 16, mas as melhorias continuaram ao longo do tratamento, o que pode sugerir que os doentes poderão eventualmente beneficiar do tratamento continuado para além das 16 semanas. Além disso, em comparação com o Dupilumab que precisa de ser administração a cada 2 semanas, o Tralokinumab apresenta a opção de uma posologia a cada 4 semanas para os doentes que alcancem pele “limpa” ou “quase limpa”, o que poderá oferecer uma maior comodidade para o doente.

Durante as 16 semanas de tratamento com Lebrikizumab, este proporcionou uma rápida eficácia dependente da dose numa ampla gama de manifestações clínicas, assim como um perfil de segurança favorável. Além do rápido início de ação, por exemplo, com alívio do prurido a partir do 2º dia. Estes resultados promissores foram apoiados por estudos fase III, o que terá motivado a sua recente aprovação pela EMA.

Curiosamente, não existe nenhum relato do aumento da incidência de conjuntivite em estudos com Dupilumab para a asma, sinusite crónica e polipose nasal, o que sugere que características da própria DA podem estar relacionadas com o desenvolvimento desta reação adversa. (24) Uma hipótese consiste no bloqueio pelo Dupilumab da IL-4 poderá desencadear a polarização de Th2 para Th1 o que culmina na apoptose e redução de células caliciformes mediadas por interferão gama que, por sua vez, leva ao desenvolvimento de olho seco e conjuntivite. Embora a prevalência de conjuntivite seja maior entre pacientes com DA vs controlo saudáveis, a conjuntivite induzida por Dupilumab surgiu como um notável problema de tolerabilidade quer em ensaios clínicos quer em contexto clínico, este que já possui mais larga experiência por ser o primeiro medicamento biológico aprovado, em 2017. (46-48) Desta forma, é aconselhável pacientes com DA moderada a grave que são candidatos a terapia com Dupilumab sejam submetidos a avaliações oftalmológicas antes do início do tratamento. Concomitantemente, a DA de gravidade mais elevada, história pessoal de conjuntivite, níveis basais mais altos de quimiocina reguladora da atividade do timo (TARC), eosinófilos circulantes e IgE mostraram poder ser biomarcadores importantes. (46-48) Assim, na sua prevenção está recomendada a utilização de lágrimas artificiais, sendo que a utilização de fluorometolona 0,1% colírio e tracrolimus 0,03% pomada oftálmica demonstraram um benefício claro, com resolução da sintomatologia dos quadros mais

severos. (49) Por outro lado, nos ensaios com Tralokinumab e Lebrikizumab as taxas de conjuntivite foram baixas e semelhantes ao placebo, sugerindo que o bloqueio seletivo da IL-13 pode não (ou apenas minimamente) aumentar o risco de conjuntivite.

No que concerne Nemolizumab, outro novo medicamento aprovado no Japão, os estudos foram pertinentes, na medida em que permitiram o uso de terapêutica de resgate, mas não apenas de baixa potência, tal como em estudos anteriores, o que torna o cenário mais comparável à prática clínica quotidiana. Contudo, limitações associadas a esta análise são a falta de um braço de controlo durante o período de administração de longo prazo (assim como em ECZTRA3) e, a generalização destes dados pode ser limitada pela inclusão de apenas participantes japoneses.

Em relação ao GBR830 e o Fezakinumab, ao possuírem um tamanho de amostra limitado, não é possível tirar grandes conclusões quanto à sua real eficácia, contudo, foi possível fornecer análises descritivas adequadas quanto à segurança dos mesmos. Sobre GBR830, além da modulação das principais medidas de Th2, o antagonismo OX40 também inibiu outras vias imunes que são muito estimuladas em doentes com DA, incluindo Th1 e Th17/Th22. Curiosamente, o GBR830 não teve um efeito significativo sobre a expressão de mRNA das principais citocinas Th2 (IL-4 e IL-13). Ainda sobre o Fezakinumab, as diferenças maiores e mais significativas foram vistas especialmente nos doentes com DA grave, onde uma possível razão para uma significância estatística reduzida na coorte com doença moderada pode ser devida à maior variabilidade e menores diferenças máximas em relação à linha basal já por si com valores mais baixos.

Por fim, chamar a atenção de algumas ideias, nomeadamente, a determinação da fenotipagem dos subtipos de DA existentes, de forma a individualizar melhor o alvo terapêutico quando vários biológicos se tornarem disponíveis. Contudo, mais avanços na compreensão da DA e do desenvolvimento de biomarcadores serão necessários para que esta abordagem seja concretizada. Ademais, salientar a necessidade de estudos que comparem os anticorpos monoclonais com os diversos tratamentos sistémicos existentes, assim como, a relação custo-benefício, que até agora recebeu pouca atenção.

Por último, pode-se prever que o dilema será escolher entre as opções disponíveis. Questões pragmáticas como disponibilidade do medicamento, condição económica do doente, experiência do médico, comorbidade e tolerabilidade serão fatores essenciais na escolha dentro dos diversos biológicos.

CONCLUSÃO

O EA é uma doença debilitante que afeta a qualidade de vida dos doentes e representa um fardo substancial para sociedade como um todo. As opções para as formas moderadas a graves têm-se mostrado insuficientes e oferecem dificuldade a uma utilização continuada, devido, sobretudo, aos seus efeitos secundários.

Perante estes obstáculos, os anticorpos monoclonais surgem como uma opção terapêutica potencialmente segura e eficaz na redução da extensão e gravidade da doença.

Doentes com resposta inadequada ou não elegíveis para tratamento com imunossuppressores, têm agora para além do Dupilumab, também Tralokinumab, Lebrikizumab e o Nemolizumab, no Japão, como novas armas terapêuticas para o tratamento da sua doença, com elevada eficácia e perfil de segurança adequado. Não obstante, outros anticorpos monoclonais abordados, como Fezakinumab e GBR830 apresentaram, igualmente, resultados promissores.

Contudo, importa realçar que a resposta à terapêutica não é linear, ou seja, nem todos os doentes conseguem eliminar totalmente os sinais e sintomas da DA, não significando isto que os biológicos não providenciem benefícios na gestão da doença. Verifica-se, assim, necessidade de caracterizar melhor os diferentes subgrupos de doentes, de acordo com o seu grau de resposta ao tratamento, assim como, efetuar uma comparação custo-efetividade com outras terapias existentes.

Em sùmula, no futuro, será possível oferecer a cada doente um tratamento mais adequado, motivando-o, permanentemente, a participar na escolha e manutenção da terapêutica.

AGRADECIMENTOS

As palavras que aqui escrevo são simples, mas indispensáveis.

Agradeço ao Dr. José Reis, meu orientador, por ter aceite acompanhar-me e orientar-me, a sua preciosa ajuda foi imprescindível para a realização deste trabalho.

À minha mãe, pai, irmã e avós, obrigada por todo o apoio e fé que sempre tiveram em mim, sem vocês nada disto seria possível.

À Catarina, Francisca, Laura, Diana, Isabel, Andreia e Elisa e a todos os meus companheiros de viagem destes inesquecíveis 6 anos, obrigada pela vossa amizade incondicional e por terem tornado Coimbra tão especial.

Ao Pedro, obrigada por me fazeres sorrir todos os dias e por acreditares sempre em mim.

A todos,

Muito obrigada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Torres T. Atopic Dermatitis: The New Therapeutic Revolution in Dermatology. *Acta Med Port.* 2017 Oct 31;30(10):669-670.
- 2) Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port.* 2019 Sep 2;32(9):606-613.
- 3) Uppal SK, Kearns DG, Chat VS, Han G, Wu JJ. Review and analysis of biologic therapies currently in phase II and phase III clinical trials for atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2022 Mar;33(2):626-636.
- 4) Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Furue M. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2021 Feb;48(2):130-139.
- 5) Iannone M, Tonini G, Janowska A, Dini V, Romanelli M. Definition of treatment goals in terms of clinician-reported disease severity and patient-reported outcomes in moderate-to-severe adult atopic dermatitis: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2021 Aug;37(8):1295-1301.
- 6) Chopra R, Silverberg JI. Assessing the severity of atopic dermatitis in clinical trials and practice. *Clin Dermatol.* 2018 Sep-Oct;36(5):606-615.
- 7) Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol.* 2019 Mar;180(3):464-474.
- 8) Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol.* 2019 Jul;28(7):756-768.
- 9) Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020 Aug 1;396(10247):345-360.
- 10) Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong PY, Eichenfield LF. Atopic dermatitis: pathogenesis. *Semin Cutan Med Surg.* 2017 Sep;36(3):100-103.
- 11) Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Mar 1;40(2):84-92.
- 12) Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol.* 2008 Mar;126(3):332-7.
- 13) Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, Bras W, Portale G, Caspers PJ, Vreeken RJ, Hankemeier T, Kezic S, Wolterbeek R, Lavrijsen AP, Bouwstra JA. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res.* 2012 Dec;53(12):2755-66.
- 14) Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8-16.

- 15) Lé AM, Torres T. OX40-OX40L Inhibition for the Treatment of Atopic Dermatitis- Focus on Rocatinlimab and Amltelimab. *Pharmaceutics*. 2022 Dec 8;14(12):2753.
- 16) Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, Chamlin SL, Cohen DE, Cordoro KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Simpson EL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Eichenfield LF. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Dec;71(6):1218-33.
- 17) Chun PIF, Lehman H. Current and Future Monoclonal Antibodies in the Treatment of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Oct;59(2):208-219
- 18) Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):429-38.
- 19) D'Erme AM, Romanelli M, Chiricozzi A. Spotlight on dupilumab in the treatment of atopic dermatitis: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2017 May 15;11:1473-1480.
- 20) Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348.
- 21) Zhou S, Qi F, Gong Y, Zhang J, Zhu B. Biological Therapies for Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatology*. 2021;237(4):542-552.
- 22) Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar;78(3 Suppl 1):S28-S36.
- 23) Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M 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* 2017; 389: 2287-303.
- 24) Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M; SOLO 1 and SOLO 2

- Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348.
- 25) Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, Beck LA, Guttman-Yassky E, Pariser D, Blauvelt A, Weisman J, Lockshin B, Hultsch T, Zhang Q, Kamal MA, Davis JD, Akinlade B, Staudinger H, Hamilton JD, Graham NMH, Pirozzi G, Gadkari A, Eckert L, Stahl N, Yancopoulos GD, Ruddy M, Bansal A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Jan 1;156(1):44-56.
- 26) Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, Gooderham M, Beck LA, Boguniewicz M, Sher L, Weisman J, O'Malley JT, Patel N, Hardin M, Graham NMH, Ruddy M, Sun X, Davis JD, Kamal MA, Khokhar FA, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Beazley B, Bansal A, Shumel B. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1282-1293.
- 27) Tracy A, Bhatti S, Eichenfield LF. Update on pediatric atopic dermatitis. *Cutis*. 2020 Sep;106(3):143-146.
- 28) Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, Gooderham M, Beck LA, Boguniewicz M, Sher L, Weisman J, O'Malley JT, Patel N, Hardin M, Graham NMH, Ruddy M, Sun X, Davis JD, Kamal MA, Khokhar FA, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Beazley B, Bansal A, Shumel B. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1282-1293.
- 29) Lopes C, Neto M, Regateiro F, Marcelino J, Costa C, Campina S, et al. Clinical protocol of evaluation of adult patients with atopic dermatitis treated with Dupilumab. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2019 Jun 1;27(2):135–45.
- 30) 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pt.pdf. Consultado pela última vez a 2022/23/11
- 31) Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, Spelman L, Katoh N, Saeki H, Poulin Y, Lesiak A, Kircik L, Cho SH, Herranz P, Cork MJ, Peris K, Steffensen LA, Bang B, Kuznetsova A, Jensen TN, Østerdal ML, Simpson EL; ECZTRA 1 and ECZTRA 2 study investigators. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized,

- double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2021 Mar;184(3):437-449.
- 32) Tsoi LC, Rodriguez E, Degenhardt F, Baurecht H, Wehkamp U, Volks N, Szymczak S, Swindell WR, Sarkar MK, Raja K, Shao S, Patrick M, Gao Y, Uppala R, Perez White BE, Getsios S, Harms PW, Maverakis E, Elder JT, Franke A, Gudjonsson JE, Weidinger S. Atopic Dermatitis Is an IL-13-Dominant Disease with Greater Molecular Heterogeneity Compared to Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2019 Jul;139(7):1480-1489.
- 33) Duggan S. Tralokinumab: First Approval. *Drugs*. 2021 Sep;81(14):1657-1663.
- 34) Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, Hijnen D, Jensen TN, Bang B, Olsen CK, Kurbasic A, Weidinger S; ECZTRA 3 study investigators. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*. 2021 Mar;184(3):450-463.
- 35) Epar. Adtralza, INN-tralokinumab. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adtralza>. Consultado pela última vez a 2022/05/11
- 36) Tralokinumab Monotherapy for Adolescent Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ECZTRA 6 (ECZema TRAlokinumab Trial no. 6). *ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03526861>. Consultado pela última vez em a 2022/05/11
- 37) 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_pt.pdf. Consultado pela última vez em a 2022/23/11
- 38) Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J, Gopalan R, Simpson EL. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Apr 1;156(4):411-420.
- 39) Evaluation of the efficacy and safety of lebrikizumab in moderate to severe atopic dermatitis (ADvocate1). *ClinicalTrials.gov*. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04146363?term=lebrikizumab&phase=2&draw=2&rank=4>. Consultado pela última vez a 2022/05/11.
- 40) Blázquez L, Divasson Del Fraile P. About Atopic Dermatitis.
- 41) Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M; Nemolizumab JP01 andJP02 Study Group. Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus

- and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies. *Br J Dermatol*. 2022 Apr;186(4):642-651.
- 42) Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M; Nemolizumab-JP01 Study Group. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):141-150.
- 43) Keam SJ. Nemolizumab: First Approval. *Drugs*. 2022 Jul;82(10):1143-1150.
- 44) Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L, Estrada YD, Zhang N, Xu H, Peng X, Wen HC, Govas P, Gudi G, Ca V, Fang H, Salhi Y, Back J, Reddy V, Bissonnette R, Maari C, Grossman F, Wolff G. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Aug;144(2):482-493.e7.
- 45) Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, Singer GK, Baum D, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Rose S, Jim On S, Li X, Fuentes-Duculan J, Estrada Y, Garcet S, Traidl-Hoffmann C, Krueger JG, Lebwohl MG. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018 May;78(5):872-881.e6.
- 46) Gade A, Ghani H, Rubenstein R. Dupilumab. 2022.
- 47) Thyssen JP, de Bruin-Weller MS, Paller AS, Leshem YA, Vestergaard C, Deleuran M, Drucker AM, Foelster-Holst R, Traidl-Hoffmann C, Eyerich K, Taieb A, Su JC, Bieber T, Cork MJ, Eichenfield LF, Guttman-Yassky E, Wollenberg A. Conjunctivitis in atopic dermatitis patients with and without dupilumab therapy - international eczema council survey and opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jul;33(7):1224-1231.
- 48) Neagu N, Dianzani C, Avallone G, Dell'Aquila C, Morariu SH, Zalaudek I, Conforti C. Dupilumab ocular side effects in patients with atopic dermatitis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jun;36(6):820-835.
- 49) Lopes C, Neto M, Regateiro F et al: Protocolo clínico de avaliação de doentes adultos com dermatite atópica em tratamento com Dupilumab. *Rev Port Imunoalergologia* vol.27 no.2 Lisboa jun. 2019.

ANEXOS

Tabela I: Visão geral do mecanismo de ação e dos parâmetros dos ensaios em fase II e fase III para Dupilumab, Tralokinumab, Lebrikizumab, Nemolizumab, GBR 830 e Fezakinumab

Medicamento	Mecanismo de ação	Fase de Teste	Tipo de estudo	N	Idade	Duração	+ TCS ou Terapêutica de resgate	Objetivo Primário	% de atingimento do objetivo primário	Reações adversas
Dupilumab	Anticorpo monoclonal anti-IL4R α inibindo a IL-4 e IL-13	III SOLO 1	DBPC	671	≥ 18 anos	16 semanas	Sim	IGA 0/1 e redução da linha de base de ≥ 2 pontos	qw: 37% (p<0,001) q2w: 38% (p<0,001)	Conjuntivite, reações no local da injeção e nasofaringite
		III SOLO 2	DBPC	708	≥ 18 anos	16 semanas	Sim	IGA 0/1 e redução da linha de base de ≥ 2 pontos	qw: 37% (p<0,001) q2w: 37% (p<0,001)	
		III CHRONOS	DBPC	740	≥ 18 anos	52 semanas	Sim	IGA 0/1 e redução da linha de base de ≥ 2 pontos e EASI 75 à 16ª semana	IGA 0/1: qw e q2w: 39% (p<0,0001) EASI 75: qw: 64% (p<0,0001) q2w: 69% (p<0,0001)	Conjuntivite, reações no local da injeção e infecções locais por herpes simples
Tralokinumab	Anticorpo monoclonal anti-IL13 que previne a ativação mediada por IL-13R $\alpha 1$ e IL-13R $\alpha 2$	III ECZTRA 1	DBPC	802	≥ 18 anos	52 semanas	Sim	IGA 0/1 e EASI 75 à 16ª semana	IGA 0/1: 15,8% (p=0,002) EASI 75: 25,0% (p<0,001)	Infecções das vias aéreas superiores, cefaleias, reações no local da injeção, conjuntivite e eosinofilia
		III ECZTRA 2	DBPC	794	≥ 18 anos	52 semanas	Sim	IGA 0/1 e EASI 75 à 16ª semana	IGA 0/1: 22,2% (p<0,001) EASI 75: 33,2% (p<0,001)	

		III ECZTRA 3	DBPC	380	≥18 anos	32 semanas	Sim	IGA 0/1 e EASI 75 à 16ª semana	16ª semana: IGA 0/1: 38,9% (p=0,015) e EASI 75: 56,0% (p<0,001)	
Lebrikizumab	Anticorpo monoclonal anti-IL13 que previne a heterodimerização das subunidades do receptor IL-4Rα/IL-13Rα1	IIb	DBPC	280	≥18 anos	16 semanas	Sim	Percentagem de mudança no score EASI	125 mg q4w: 62,3% (p=0,02) 250mg q4w: 69,2% (p=0,002) 250 mg q2w: 72,1% (p<0,001)	Infeções das vias aéreas superiores, nasofaringite, cefaleias, dor no local da injeção, infeções por herpes vírus e conjuntivite
		III Advocate 1	DBPC	424	≥12anos	52semanas	Sim	IGA 0/1 e redução da linha de base de ≥2 pontos e EASI 75 à 16ª semana	IGA 0/1: 43,1% EASI 75: 58,8% (p<0,000001)	Conjuntivite e infeções virais do aparelho respiratório superior, cefaleias
Nemolizumab	Anticorpo recetor anti-IL31RA que bloqueia a sinalização mediada por IL-31	III Estudo-JP01	DBPC	215	≥13 anos	68 semanas	Sim	Parte A: Percentagem de mudança no score VAS desde linha de base Parte B: Mudanças ao longo do tempo de VAS, NRS, EASI IGA, ISI, DLQI, POEM quantidade média diária de agentes tópicos usados	Semana 16: -42,8% (p<0,0001) Nemo/nemo: VAS - 66% Placebo/nemo: VAS - 69,46%	Nasofaringite, exacerbação da DA, aumento nível creatinina fosfoquinase, dermatite de contacto, infeção por influenza e urticaria

		III Estudo- JP02	DBPC	88	≥13 anos	52semanas	Sim	Igual Parte B	Semelhante estudo anterior	
GBR 830	Anticorpo monoclonal anti-OX40 que inibe a expansão, sobrevivência e função das células T	Ila	DBPC	64	≥18 anos	12 semanas	Não	Incidência de TEAE e o número de doentes com um aumento da patologia epidérmica	Redução estatisticamente significativa na: - mRNA para Th1, Th2 e Th17/Th22 (p<0,001) - Células T OX40+ e células dendríticas OX40+ (p<0,001) - Medição de hiperplasia epidérmica (p<0,001)	Nasofaringite
Fezakinumab	Anticorpo monoclonal anti-IL22 que previne a formação do complexo recetor IL-22R1	Ila	DBPC	59	18-75 anos	12 semanas	Não	Mudança da linha de base do <i>score</i> SCORAD	13,8±2,7 (p=0,134) 21,6±3,8 (p=0,029) às 12 semanas* 27,4±3,9 (p=0,010) às 20 semanas* *Subconjunto SCORAD severo	Infeções das vias aéreas superiores

DBCP – *double blind placebo controlled*.

Adaptado de Uppal SK, Kearns DG, Chat VS, Han G, Wu JJ. Review and analysis of biologic therapies currently in phase II and phase III clinical trials for atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2022 Mar;33(2):626-636. (3)