



Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes

Figueira

Análise descritiva de crianças e adolescentes com dermatite atópica em uso de

Dupilumabe.

Carolina Soares de Azeredo Moreira

RIO DE JANEIRO

Fevereiro de 2024



Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

Análise descritiva de crianças e adolescentes com dermatite atópica em uso de  
Dupilumabe.

Carolina Soares de Azeredo Moreira

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Saúde da Mulher, da Criança e do  
Adolescente Fernandes Figueira  
como requisito para conclusão da  
Residência Médica de Alergia e  
Imunologia

Orientador: Liziane Nunes de Castilho Santos

RIO DE JANEIRO

2024

## Ficha Catalográfica

### CIP - Catalogação na Publicação

Moreira, Carolina .

Análise descritiva de crianças e adolescentes com dermatite atópica em uso de Dupilumabe. / Carolina Moreira. - Rio de Janeiro, 2024.  
48 f.

Monografia (Residência Médica em Alergia e Imunologia Pediátrica) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2024.

Orientadora: Liziane Santos.

Bibliografia: f. 36-48

1. dermatite atópica. 2. Dupilumabe. 3. anticorpos monoclonais. 4. imunobiológico. 5. criança. I. Título.

**LISTA DE ABREVIATURA**

APCs – Celulas apresentadoras de antígeno

AZA - Azatioprina

CT - Corticosteróide tópico

CyA - Ciclosporina

DA- Dermatite atópica

DFI – Impacto da dermatite na família

EA – Eczema atópico

EASI - Eczema Score andSeverity Index

EC – Estrato córneo

EDC - Complexo de diferenciação epidérmica

EG – Estrato granuloso

FDA – Food andDrugAdministration

FLG – Filagrina

IL - Interleucinas

IL-4R - Receptor de interleucina 4

MHC - Complexo principal de histocompatibilidade humana

MMF – Micofenolatomofetil

MPA - Ácido micofenólico

6-MP - Antimetabolito 6-mercaptopurina

MRSA – Staphylococcus aureus resistente à metilina

MTX - Metotrexato

NFAT - Fator nuclear de células T ativadas

NMF - Fator de hidratação natural

NSISS - Imunossupressores não esteróides sistêmicos

PCA - Ácido pirrolidona carboxílico

RG - Receptor de glicocorticóides

SBD - Sociedade Brasileira de Dermatologia

SCORAD - ScoringAtopicDermatitis

TRP - Receptores potenciais transitórios

TRLs - receptores Toll like

TSLP - linfopoiéticaestromal tímica

UCA - Ácido transurocânico

UVA – Ultravioleta

**TABELAS**

<b>Tabela 1:</b> Critérios diagnósticos de Hanifin&Rajkapara dermatite atópica.....	<b>11</b>
<b>Tabela 2:</b> Características demográficas e SCORAD dos pacientes.....	<b>27</b>
<b>Tabela 3:</b> Variáveis de comorbidades e tratamento dos pacientes.....	<b>28</b>
<b>Tabela 4:</b> Variáveis relacionadas a piora dos sintomas.....	<b>29</b>
<b>Tabela 5:</b> Comparação de valor de SCORAD com tempo de tratamento.....	<b>30</b>
<b>Tabela 6:</b> Comparação dos números de infecções durante os diferentes tipos de tratamento.....	<b>32</b>
<b>Tabela 7:</b> Comparação do número de internações com diferentes tipos de tratamento.....	<b>33</b>
<b>Tabela 8:</b> Efeitos colaterais descritos após início do uso do dupilumabe.....	<b>33</b>

**FIGURAS**

<b>Figura 1:</b> <i>ScoringAtopicDermatitis (SCORAD)</i> .....	<b>15</b>
<b>Figura 2:</b> Eczema Area andSeverity Index (EASI) .....	<b>16</b>
<b>Figura 3:</b> Posologia em pacientes pediátricos e adolescentes de 6 a 17 anos.....	<b>24</b>
<b>Figura 4:</b> Posologia em pacientes pediátricos e adolescentes de 6 meses a 05 anos.....	<b>24</b>
<b>Figura 5:</b> Incidência de infecções durante o tratamento.....	<b>31</b>

## Resumo

A dermatite atópica (DA) é uma doença cutânea inflamatória crônica e recidivante, influenciada por fatores ambientais, desordens genéticas, alterações da barreira, microbioma cutâneo e desregulação imunológica. Trata-se de um problema de saúde global, crescente, que afeta todos os grupos etários, principalmente a faixa etária pediátrica, pacientes com antecedentes familiares e pessoais de atopia. Há várias opções de tratamentos reconhecidos no mercado, no qual visam a melhora dos sintomas e na qualidade de vida, em conjunto com os cuidados da pele diários e prevenção dos fatores desencadeantes. Na prática médica existem instrumentos simples, rápidos e de baixo custo para avaliar o controle dos sintomas e a gravidade. Os imunobiológicos vêm ganhando espaço no tratamento de dermatite atópica moderada a grave nos casos não controlados ou por efeitos colaterais com terapias usuais. O Dupilumabe é o primeiro imunobiológico aprovado para o uso em crianças a partir de seis meses, adolescentes e adultos, com poucos efeitos colaterais relatados e com efeito benéfico na melhora das lesões e redução do prurido e conseqüentemente na qualidade de vida. **Objetivo:** Descrever as principais características observadas em crianças e adolescentes tratadas com Dupilumabe na dermatite atópica. **Método:** estudo longitudinal retrospectivo e descritivo. Revisão de prontuário de crianças e adolescentes com dermatite atópica moderada a grave, com 4 a 17 anos, em tratamento com Dupilumabe há pelo menos 3 meses em hospital de região metropolitana do Rio de Janeiro. **Resultados:** O tratamento com Dupilumabe colaborou com a redução no número de infecções oportunistas e nos valores do SCORAD com efeitos colaterais leves ou nulos.

**Palavras-chave:** dermatite atópica, Dupilumabe, anticorpos monoclonais, imunobiológico, criança, adolescente.

## Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a chronic and relapsing inflammatory skin disease, influenced by environmental factors, genetic disorders, barrier changes, skin microbiome and immune dysregulation. This is a growing global health problem that affect all age groups, especially the pediatric age group, patient with a family and personal history of atopy. Given its reach, there are several recognized treatment options on the market, which aim to improve patients symptoms and quality of life, together with daily skincare and prevention of triggering factors. In medical practice, there are simple, quick and low-cost instruments to assess symptom control and severity. Immunobiologicals have been gaining ground in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in uncontrolled cases or due to side effects with usual therapies. Dupilumab is the first immunobiological approved for use in children from six months of age, adolescents and adults, with few reported side effects and with a beneficial effect on improving lesions and reducing itching and, consequently, on quality of life. **Objective:** To describe the main characteristics observed in children and adolescents treated with dupilumab for atopic dermatitis. **Method:** retrospective and descriptive longitudinal study. Review of medical records of children and adolescents with moderate to severe atopic dermatitis, aged 4 to 17 years, undergoing treatment with dupilumab for at least 3 months in a hospital in the metropolitan region of Rio de Janeiro. **Results:** Treatment with Dupilumab contributed to a reduction in the number of opportunistic infections and SCORAD values with mild or no side effects.

Keywords: Dermatitis, Atopic, Child, Adolescent, immunobiological therapy.

**SUMARIO**

1. Introdução .....	VII
2. Justificativa .....	IX
3. Objetivos.....	IX
4. Referencial teórico.....	IX
5. Materiais e métodos .....	XXXI
6. Resultados .....	XXXII
7. Discussão .....	XL
8. Conclusão .....	XLI
9. Referência Bibliográfica.....	XLII



## 1. Introdução

A dermatite atópica é uma doença crônica, sistêmica e inflamatória da pele cuja prevalência no mundo tem aumentado consideravelmente nos últimos anos (6-9). Xerose, eczema e prurido são suas principais características, variando de acordo com o tempo de evolução e com a faixa etária acometida (1-3). É uma doença de caráter genético, eventualmente associada a outras doenças atópicas, como rinite e asma. Sua causa é multifatorial, principalmente por ativação do sistema imunológico e disfunção da barreira epitelial (4-7). Constitui um relevante problema de saúde pública, especialmente na faixa etária pediátrica (8-11).

O diagnóstico é clínico e baseado nos critérios de *Hanifin e Rajka*. O uso de questionários e escalas auxilia na mensuração da gravidade da doença e na escolha do tratamento (12). As formas moderadas a grave são caracterizadas por desconforto físico, acometimento do sono, sofrimento emocional e redução da qualidade de vida da criança e da família, podendo interferir no desempenho escolar e relações interpessoais (13-17).

Embora seja uma dermatose de alta prevalência e com impacto psicossocial importante, não há cura (18-21). O manejo adequado com modificações ambientais, cuidado da pele com uso de emolientes e terapias tópicas convencionais, como corticosteróides e inibidores de calcineurina, permite alcançar um bom controle da doença, garantindo boa qualidade de vida para estes pacientes (20,22).

Para os casos de exacerbações agudas, os corticóides sistêmicos podem ser uma alternativa, porém esta abordagem pode resultar em efeito rebote, além

de efeitos colaterais do uso da medicação (19,20). Em casos moderados a graves, os imunossupressores sistêmicos são usados, porém com riscos de efeitos adversos, e requerem monitoramento regular dos parâmetros laboratoriais, o que acaba contribuindo para a redução da adesão ao tratamento (23).

Pesquisas sobre a imunopatogênese da dermatite atópica contribuíram para o surgimento de novas opções terapêuticas direcionadas para casos moderados a grave (24-26). No início de 2017, a *Food and Drug Administration* aprovou o dupilumabe para adultos com DA moderada a grave, cuja doença não foi adequadamente controlada com terapias padrão. Desde 2022, no Brasil, esta medicação foi liberada para crianças acima de seis meses de idade com diagnóstico de dermatite atópica grave (27).

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal, que bloqueia as subunidades do receptor alfa das interleucinas IL-4 e IL13, via resposta Th2, e contribui para a redução da inflamação e melhora da barreira cutânea, atenuando os sinais e sintomas da doença (27,28). Apesar do pouco tempo de uso, esse anticorpo vem sendo tema de vários estudos, que demonstram seu efeito positivo no controle da dermatite atópica. (31-34).

O tratamento ideal da doença é o manejo contínuo e constante do controle dos sintomas, que favorece a redução das infecções cutâneas e melhora qualidade de vida do paciente.

Neste estudo, avaliaremos crianças e adolescentes com o uso do dupilumabe, com o objetivo de coletar informações sobre os efeitos benéficos deste medicamento nessa população com dermatite atópica moderada/grave.

## **2. Justificativa**

A natureza crônica e recidivante da dermatite atópica, principalmente nos casos graves, interfere na qualidade de vida do paciente, devido ao prurido intenso e ao eczema extenso. Tratamentos sistêmicos prolongados com drogas imunossupressoras possuem efeitos colaterais, a curto e longo prazo, aumentando o risco de comorbidades futuras.

O Instituto Fernandes Figueira conta com um serviço ambulatorial voltado para pacientes portadores de dermatite atópica moderada a grave. Este estudo descreve a resposta como esta medicação e permitirá um melhor panorama na faixa etária pediátrica, onde estudos são mais escassos.

## **3. Objetivos**

### **3.1 Objetivo geral**

Descrever as principais características observadas em crianças e adolescentes tratadas com dupilumabe para dermatite atópica.

### **3.2 Objetivos Específicos**

- Correlacionar os valores de SCORAD encontrados nos prontuários com o tipo de tratamento.
- Relatar efeitos colaterais ao imunobiológico descritos pelos pacientes.
- Descrever infecções secundárias cutâneas ao longo do uso do dupilumabe.

## **4. Referencial teórico**

### **4.1 Definição**

Dermatite atópica também chamada de eczema atópico (EA) é uma doença inflamatória cutânea crônica, muitas vezes recidivante, que se caracteriza por xerose e lesões pruriginosas (1,2,35). As distribuições e características das

lesões variam de acordo com a faixa etária, gravidade e o tempo de curso da doença, podendo ser desde lesões localizadas até generalizadas (1, 2, 36).

Nos primeiros seis meses de vida as lesões se localizam predominantemente na face e poupam o maciço central. Entre os oito e dez meses as lesões progridem para as regiões extensoras dos membros, provavelmente pela fricção ocasionada pelo ato de engatinhar (37,38). A partir dos dois anos até a puberdade as lesões, localizam-se principalmente nas regiões flexurais cubitais e poplíteas, região cervical, punhos e tornozelos (37-39). Nesta fase uma porcentagem dos pacientes apresenta melhora importante ou desaparecimento total das lesões. Quando persiste na adolescência até a fase adulta geralmente são casos mais graves, com predomínio em face, mãos e regiões flexurais, podendo acometer os mamilos principalmente no gênero feminino (39,40).

Na fase aguda da doença, as lesões são pápulas eritematosas, vesículas e formação de crostas, tornando-se eritrodérmica e liquenificada na fase crônica (36).

Além das lesões de pele, outros sinais clássicos podem estar presentes nesses pacientes como prega infraorbital de *Dennie-Morgan* e sinal de *Hertoghe*, decorrentes de coçadura constante no local acometido (41). Descamação e eritema nas palmas das mãos e plantas dos pés, algumas vezes com fissuras e hiperlinearidade acentuação das linhas palmares e plantares. Além disso, podem ser observadas ceratose pilar, pitíriase alba, eczema palpebral e nos mamilos, ictiose vulgar, fissuras infranasais e quelite, devido ao ato de lambadura dos lábios (42-44). Nos primeiros meses de vida é comum também

a presença de dermatite seborreica, associada a prurido e escamas típicas no couro cabeludo (41).

## **4.2 Epidemiologia**

A prevalência da dermatite atópica triplicou nos últimos anos, segundo os dados da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). A doença atinge 7% da população adulta e entre 15% e 25% das crianças e adolescentes, sendo 20% no primeiro ano de vida, com redução gradativa com o envelhecimento. A doença assume forma leve em 80% das crianças e em 70% dos casos há melhora gradual até o final da infância (6-9).

Não há preferência por raça, mas discreta prevalência no sexo feminino. Estudos apontam maior frequência da doença em países desenvolvidos e em indivíduos que residem em áreas urbanas (45-47).

## **4.3 Etiopatogenia**

A fisiopatologia se baseia em fatores imunológicos, genéticos, ambientais e defeitos da barreira cutânea e da microbiota local (48,49).

Os principais distúrbios imunológicos são caracterizados pela superexpressão de citocinas Th2, como interleucinas: IL-4, IL-5 e IL-13 e quimiocinas CCL17, CCL18 e CCL22. A interação de IL-4 e IL-13 com o receptor de interleucina 4 (IL-4R) promove a uma resposta com padrão Th2 (51, 52). Essas interleucinas também contribuem para disfunção da barreira cutânea, através da regulação negativa da expressão da filagrina; redução da barreira de junção estanque; redução da síntese de ceramidas de cadeia longa e redução da produção de peptídeos antimicrobianos e fatores hidratantes naturais. Estas alterações induzem a disbiose do microbioma facilitando a penetração de antígenos. Tal

fato explicaria a teoria *inside-outside* (de dentro para fora) amplamente discutida por especialista (50-52).

Por outro lado, a disfunção da barreira cutânea causada por exposição a irritantes químicos e mecânicos pode desencadear inflamação pela liberação de citocinas por meio dos queratinócitos danificados.

É reconhecida a importância da pele na defesa biológica, dado o seu papel na prevenção da invasão de agentes ambientais no corpo humano e a sua resposta aos agentes patogênicos microbianos. Além de proteger contra essas ameaças externas, a pele protege o corpo da perda de água e mantém a homeostase (50, 51).

A epiderme é composta por cinco camadas, que são formadas por meio da diferenciação dos queratinócitos para criar o estrato basal, o estrato espinhoso, o estrato granuloso (EG), o estrato lúcido e o estrato córneo (EC). O EC é a camada mais externa e contribui para a função de barreira da pele, uma vez que proteínas e lipídios presentes nesse estrato proporcionam a integridade estrutural. Também é composta por filagrina (FLG) e outros genes do complexo de diferenciação epidérmica (EDC). As proteínas de junção estreita no EG fornecem proteção de barreira adicional e contribuem para a retenção de água (49, 53, 56).

Na camada lamelar lipídica estão presentes ácidos graxos, ceramidas e colesterol, agentes protetores da pele. As ceramidas são importantes para a função de barreira da pele. Juntos, os componentes do EC são necessários para manter a integridade, o Ph e a hidratação da pele (49, 53, 57).

A partir da ruptura da barreira física, se inicia uma resposta imune inata para evitar invasão e replicação microbiana. Os queratinócitos e as células

apresentadoras de antígenos (APCs) da pele expressam uma série de receptores imunes inatos, entre os quais os receptores Toll like (TLRs) são os mais conhecidos. A estimulação de TLRs induz a liberação de peptídeos antimicrobianos, citocinas e quimiocinas que aumentam a força da junção intercelular com o intuito de limitar a penetração de alérgenos e micro-organismos (52, 54, 58).

Os queratinócitos serão responsáveis pela liberação de quimiocinas como CCL17, linfopietina estromal tímica (TSLP), IL-1 $\beta$ , interleucinas 25 e 33 (IL-25 e IL-33), enquanto as APCs irão apresentar o antígeno aos linfócitos, resultando em uma resposta imune predominantemente direcionada para as células Th2, com aumento IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31, agindo em conjunto na teoria *outside- inside* (de fora para dentro) (52, 54, 59).

A FLG é uma proteína, que na pele normal, é sintetizada nas células do EG, como uma pró-proteína de alto peso molecular. Como pró-proteína, não tem atividade biológica, entretanto, um processo de desfosforilação causa liberação dos monômeros individuais, que são a forma ativa da proteína. Os monômeros de FLG induzem a agregação de filamentos de queratina da pele resultando na formação de grandes macrofibrilas, que desempenham papéis fundamentais no aumento da força e flexibilidade do EC (55, 57, 59). Além disso, esses monômeros de FLG podem sofrer proteólise adicional, levando à geração de ácido transurocânico (UCA) e ácido pirrolidona carboxílico (PCA), que são componentes do fator de hidratação natural (NMF). Portanto, mutações no gene da filagrina estão associadas à formação do estrato córneo desorganizado, com estrutura errática e arquitetura anormal da dupla camada, além da alteração no perfil de distribuição de lipídeos, aumento do pH cutâneo,

da proteólise e da perda transepitelial de água, e estão presentes em até 50% dos pacientes com DA. Nos últimos anos, pesquisas envolvendo DA utilizaram novas tecnologias de sequenciamento genético, incluindo duas análises de exoma, com o propósito de identificar variantes genéticas raras, sobretudo nos casos sem um padrão familiar conhecido. Entre os estudos descritos, 65 genes foram associados à DA, na sua grande maioria relacionada à mutação do gene da FLG (56, 60, 61).

Entre outros fatores causais, a história familiar parece ser o fator preditivo mais importante para o desenvolvimento da DA, entretanto, fatores genéticos isoladamente não explicam as diferenças de prevalência da doença ao redor do mundo, nem mesmo seu aumento nas últimas décadas. A literatura científica atual não esclarece com precisão o papel dos fatores extrínsecos na dermatite atópica. Porém, sabe-se que várias outras condições contribuem para esse aumento, como a maior exposição a alérgenos intradomiciliares; poluição; alterações climáticas; agentes infecciosos; estresse físico e emocional; aleitamento materno; mudanças de estilo de vida e de padrões alimentares (4-7).

Alguns estudos relacionam a radiação ultravioleta como fator de proteção para dermatite atópica, possivelmente devido à ação imunossupressora local e maior transformação da vitamina D ativa. Em países com aumento de temperatura, apesar do fator de proteção, o calor predispõe ao suor e contribui para o aumento de prurido e fragilidade da pele. Centros urbanos com poluentes externos e intradomiciliares estão fortemente associados à expressão e/ou agravamento da DA (48).



Fatores externos como estímulos emocionais, físicos, químicos e biológicos, já foram comprovados como agravantes dos sintomas da DA. Além disso, o sistema neuroendócrino desses pacientes é continuamente ativado através da pele. A coceira na DA é sentida principalmente por neurônios sensoriais de fibra C não mielinizados dos gânglios da raiz dorsal.

Pruritógenos exógenos do ambiente externo (alérgenos, patógenos, toxinas, irritantes) e endógenos liberados por queratinócitos e células imunes (citocinas, lipídios, neuropeptídeos, proteases) se ligam e ativam uma variedade de receptores nos neurônios sensoriais da coceira, incluindo receptores de citocinas, receptores acoplados à proteína G e canais de receptores potenciais transitórios (TRP) (63-66).

Fatores determinantes podem estar presentes desde o período gestacional. O aleitamento materno prolongado parece ter um efeito protetor da DÁ no primeiro ano de vida. Um estudo de Kajossari investigou a concentração de IgE total no sangue de crianças amamentadas em seio materno versus fórmulas infantis, tendo como resultado um percentual menor em crianças alimentadas em seio materno exclusivo (67).

Como já foi discutido, o conjunto de desequilíbrio do sistema imunológico e mau funcionamento da barreira cutânea contribuem para a disbiose presente na DA. Isso explica por que pacientes com essa patologia apresentam infecções cutâneas com maior frequência quando comparados com a população geral, havendo maior suscetibilidade e colonização da pele por alguns micro-organismos (68).

O *staphylococcus aureus* é o principal agente, podendo colonizar até 90% dos pacientes com DA. Ele tem a capacidade de penetrar na pele, ligando-se a

receptores do complexo principal de histocompatibilidade humana (MHC) e provocando a ativação policlonal de linfócitos T, com consequente liberação de citocinas. Induzem a diferenciação dos linfócitos em Th2, aumentando a secreção da IL-31, que atua intensificando o prurido e controlando a expressão da filagrina. Nos queratinócitos, levam à indução da expressão de moléculas de adesão e liberação do TNF- $\alpha$ . Além disso, pode atuar como superantígeno desencadeando uma resposta IgE específica; aumenta receptores  $\beta$  não funcionantes, induzindo apoptose de células e podendo inibir a resposta de corticosteróides. Sua presença contribui para o surgimento de alterações clínicas, como exsudação, fissuras periauriculares, pústulas superficiais e crostas melicéricas. Sua frequência está relacionada à gravidade, progressão e persistência da doença (68, 69).

Outro agente muito comum entre os pacientes com eczema é o *Malassezia spp.* capazes de produzir proteínas que são imunogênicas, o que desencadeia a produção de IgE e induz a liberação de citocinas inflamatórias. Presente na face e região cervicalé mais comum em adolescentes e adultos. Outros patógenos, como *Streptococcus* e *Acinetobacter*, podem estar envolvidos no desequilíbrio da flora cutânea encontrada na DA (70, 71).

#### **4.4 Diagnóstico**

O diagnóstico de DA é clínico e baseado na história completa e no exame físico detalhado. Características como pele xerótica, prurido por tempo prolongado, histórico familiar ou pessoal de atopia, início dos sintomas na primeira infância e lesões características auxiliam no diagnóstico (1). Devido a sua ampla forma de apresentação, foram criados critérios para auxiliar no diagnóstico clínico

(84). Esses critérios foram introduzidos em 1980 por *Hanifine Hajka*, sendo utilizados até hoje (tabela 1).

**Tabela 1: Critérios diagnósticos de Hanifin & Rajka para dermatite atópica**

<b>Critérios diagnósticos de Hanifin &amp; Rajka</b>	
<b>Critérios maiores (3 ou mais):</b>	
Prurido	
Morfologia e distribuição típica das lesões (envolvimento facial e extensor nas crianças e liquenificação e linearidade nos adultos)	
História pessoal ou familiar de atopia	
Dermatite crônica e recidivante	
<b>Critérios menores (3 ou mais)</b>	
Xerose	Hiperlinearidade palmar
Início precoce da doença	Tendência a infecções cutâneas
Queratose pilar	Prega infra-orbital de Dennie-Morgan
Tendência à dermatite inespecífica de mãos e pés	Pitíriase alba
Dermografismo branco	Palidez ou eritema facial
Queilite	Eczema de mamilo
Pregas anteriores do pescoço	Acentuação perifolicular
Escurecimento periorbital	Alopécia areata
Sinal de Hertogue (rarefação das sombrancelhas)	Hiperreatividade cutânea (Tipo I)
Elevação da IgE sérica	Enxaqueca (?)
Conjuntivites recorrentes	Intolerância alimentar
Curso influenciado por fatores emocionais	Catarata
Curso influenciado por fatores ambientais	Ceratocone
Prurido quando sua	Urticária colinérgica
Alergia ao níquel	

Fonte: adaptado Kulthanan K, et al (104)

Williams et. al também validaram outros critérios para a utilização na prática clínica, onde o prurido deve estar presente, junto de três ou mais dos seguintes achados (85):

- história de dermatite flexural;
- história de alergia respiratória no paciente ou parente de primeiro grau;
- pele seca;
- lesões eczematosas ocorrendo antes dos dois anos de idade;
- eczema presente.

A presença de eosinofilia e de níveis elevados de IgE sérica são frequentes em pacientes com eczema, não são patognomônicos, dado seu aumento em outras patologias como parasitoses, atopias, reações a drogas e doenças infecciosas (86). A eosinofilia tecidual corresponde aos eosinófilos ativados que se depositam em grânulos de proteína extracelular na pele e está associada ao aumento dos níveis de eosinófilos no sangue, correlacionado com a gravidade da doença (84, 85).

Valores altos de IgE sugerem a possibilidade de sensibilização alérgica, porém valores normais não afastam o diagnóstico de alergia (89). Níveis elevados de IgE sérica total, segundo alguns autores, estão relacionados à maior gravidade da doença e relação com mutações do gene da FLG (90).

Os testes cutâneos de leitura imediata são um método simples e rápido de identificar anticorpos da classe IgE para aeroalérgenos e alérgenos alimentares, determinando o envolvimento destes agentes no desencadeamento dos sintomas (91, 92). A positividade deve ser correlacionada com a clínica para ter relevância diagnóstica.

O teste apresenta valor preditivo positivo de apenas 50%, por isso é importante associar a história relatada pelo paciente ou familiar e comprovar posteriormente com teste de provocação oral quando indicado. Em contrapartida, se o teste cutâneo for negativo, ele terá valor preditivo negativo de 90% e afasta a sua participação na gênese e/ ou agravamento da DA (94-96).

A validação do resultado do teste cutâneo depende das condições da pele, do uso crônico de anti-histamínicos, da baixa potência dos extratos e da técnica

utilizada, quando se faz necessária a realização de outros testes para avaliação da presença de IgE específica (95, 96).

Portadores de DA podem ter efeitos multidimensionais, principalmente com a maior gravidade da doença. Esses efeitos podem ser distúrbios crônicos do sono, que podem gerar sofrimento emocional, isolamento social, depressão, ansiedade, comportamentos associados ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e outros problemas comportamentais, como irritabilidade, choro, dificuldades de aprendizagem, perdas de produtividade escolar e limitações nas atividades cotidianas. Adicionado aos distúrbios do sono, o eczema cutâneo confere um constrangimento ao paciente dado o aspecto da pele, gerando baixa autoestima (13-17).

Em um estudo de coorte de nascimentos de base populacional, a DA foi associada a problemas emocionais e de conduta, bem como a sintomas de hiperatividade e desatenção em crianças. O risco desses sintomas aumentou mesmo em crianças com DA leve, começando na infância, destacando a importância da conscientização comportamental e de saúde mental nesta população (97).

Pais e cuidadores também relatam frequentemente distúrbios do sono, exaustão, preocupação e isolamento social, que estão relacionados à doença, e causa impacto psicológico em seus filhos, o que normalmente influencia na adesão e na realização de um tratamento eficaz (98).

O EPI-CARE realizou um questionário de impacto da dermatite na família (Dermatite Family Impact – DFI) em 7.465 pares de participantes pediátricos e os seus cuidadores, concluindo que a pontuação DFI aumentava com a gravidade da doença em todas as áreas geográficas e grupos etários.

Mesmo em dermatites classificadas como leves, o impacto emocional familiar é grande (99).

A aferição da gravidade é feita através de escores que avaliam os sintomas subjetivos e objetivos, são dependentes do avaliador e ajudam a guiar o tratamento correto, de acordo com a classificação. Atualmente os métodos de aferição estão disponíveis em aplicativos eletrônicos facilitando o cálculo de forma mais segura e rápida, podendo também ser preenchidos pelo próprio paciente ou familiares (100,102).

O *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) é um escore de avaliação da gravidade da DA (figura 1). O SCORAD é dividido em: (A) 20% associado a extensão das lesões, (B) 60% referente a gravidade das lesões (xerose, eritema, edema, exsudação ou formação de crostas, escoriação e liquenificação) e (C) 20% divididos entre uma escala analógica para os sintomas subjetivos de prurido durante o dia e qualidade do sono com despertares noturnos. A pontuação obtida é inserida na fórmula  $(A/5 + 7B/2 + C)$ , onde o resultado equivalente pode variar de 0 a 103. De acordo com o resultado, a doença pode ser classificada como leve (0 a 24 pontos), moderada (25 a 50 pontos) e grave (51 a 103 pontos) (100,101).

**Figura 1: Scoring Atopic Dermatitis**

**Severity Scoring of Atopic Dermatitis index (SCORAD)**

**A: Extent** (percentage of area involved)

Figures within parenthesis are used  
For children under 2 years

**B: Intensity**

Criteria	Intensity	Means of Calculation
Erythema		Intensity items [average representative area]
Edema/papulation		0=Absence
Oozing/Crusting		1=mild
Excoriations		2=moderate
Lichenification		3=sever
Dryness*		*Dryness is evaluated on uninvolved skin

**C: Subjective Symptoms** (Pruritus and Sleep loss)

Visual analog scale (average for the last 3 Days or nights)	Pruritus (0-10) <input type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>
	Sleep Loss (0-10) <input type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text" value="0"/> <span style="float: right;">10</span>

**SCORAD :  $A/5 + 7B/2 + C$**

Fonte: Schallreuter K.U et al (135)

O *Eczema Score and Severity Index* (EASI) é um escore semelhante ao SCORAD, porém não avalia os sintomas subjetivos, sendo mais voltado para a gravidade das lesões (103). O cálculo é feito para cada região do corpo (cabeça, pescoço, membros superiores e inferiores e tronco), avaliando a extensão de área acometida (0 a 100%). A lesão de cada área é avaliada em uma escala de 0 a 3 para eritema, edema, escoriação e liquenificação. Assim o resultado pode ser classificado como muito leve (0,1 a 1), leve (1,1 a 7), moderado (7,1 a 20), grave (21,1 a 50) e muito grave (50,1 a 72).

**Figura 2: Eczema Score and Severity Index (EASI)**

- **Body regions**

- Head/neck
- Upper limbs
- Trunk
- Lower limbs

- **Scoring of areas of Involvement in each anatomical region (Area)**

0	1	2	3	4	5	6
No eruption	<10%	10%-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%

- **Calculation of Intensity**

Criteria	0	1	2	3
Erythema (E)	None	Faintly detectable erythema, very light pink	Dull red, clearly distinguishable	Deep, dark red
Infiltration/Papulation (I)	None	Barely perceptible elevation	Clearly perceptible elevation	Extensive elevation
Excoriation (Ex)	None	Scant evidence of excoriation No erosion or crust	Several linear mark, some erosion or crust	Many erosive and/or crusty lesions
Lichenification (L)	None	Light thickening of skin discernable only by touch	Definite thickening of skin with exaggerated markings and markings and visible criss-cross pattern	Thickened Indurated skin and visible exaggerated criss-cross pattern

- **Calculations**

Head/Neck	$(E + I + Ex + L) \times \text{Area} \times 0.1$ (In children 0-7 years $(E + I + Ex + L) \times \text{Area} \times 0.2$ )	
Upper limbs	$(E + I + Ex + L) \times \text{Area} \times 0.2$	
Trunk	$(E + I + Ex + L) \times \text{Area} \times 0.3$	
Lower limbs	$(E + I + Ex + L) \times \text{Area} \times 0.4$ (In children 0-7 years $(E + I + Ex + L) \times \text{Area} \times 0.3$ )	
EASI	Sum of the above four body areas	Total score =

Fonte: adaptado de Toft et al (136)

## 4.5 Tratamento

O tratamento é baseado em um tripé que consiste no afastamento dos agentes desencadeantes e agressores, hidratação da pele e medicação anti-inflamatória (1).

É fundamental a orientação do cuidado com a pele, como evitar banhos prolongados, temperaturas elevadas da água, e utilização excessiva de sabonetes. O uso dos *syndets* é indicado para minimizar o ressecamento da pele. Os emolientes e hidratantes constituem a base do tratamento e devem ser utilizados diariamente, mesmo quando as lesões não estão ativas, com intuito de umectação do EC e a estabilização da função da barreira epidérmica (1, 104, 105).



**4.5.1 Hidratantes:** Os hidratantes devem ser escolhidos de forma individualizada para facilitar a adaptação e adesão ao tratamento. A aplicação deve ser em toda pele e em quantidades suficientes para que se mantenha hidratada, o que comprovadamente diminui a necessidade de terapêutica adicional em casos iniciais e leves (104, 105).

**4.5.2 Corticosteróide tópico (CT):** é o principal medicamento utilizado, sendo efetivo e bem tolerado a curto prazo. Seu uso prolongado pode causar efeitos adversos, tanto locais quanto sistêmicos, especialmente em áreas específicas ou quando utilizado em uma grande área de superfície corporal (106).

Os efeitos adversos locais são relativamente frequentes e incluem atrofia cutânea, hipopigmentação, estrias, infecções secundárias e foliculite. O uso desta medicação em áreas corporais extensas ou oclusas pode resultar em significativa absorção sistêmica. As crianças são particularmente suscetíveis aos eventos adversos sistêmicos, como supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, doença de *Cushing* e osteonecrose da cabeça do fêmur, devido à razão entre a superfície de aplicação do corticóide e massa corporal (107).

Inibidores de calcineurina: Pimecrolimo 1% para pacientes a partir dos 3 meses, e o Tacrolimo, disponível nas apresentações 0,03% para crianças de 2 a 15 anos de idade e adultos e 0,1% para aqueles com mais de 16 anos. Seu mecanismo de ação tem como alvo primário a célula T da pele afetada, prevenindo sua ativação e suprimindo a liberação de citocinas inflamatórias, sendo uma opção tópica para uso nas áreas de contraindicação dos corticóides ou quando há necessidade de seu uso prolongado (42,108). Seu uso pode ser prejudicado pela sensação de queimação e ardência no local, que é relatada

por alguns pacientes. Em alguns estudos, foram citadas infecções virais como herpes simples, herpes-zóster e molusco contagioso, associadas ao uso da medicação (19, 108).

**4.5.3 Fototerapia:** é uma terceira opção de tratamento tópico, sendo indicada nos casos graves. Os espectros mais empregados são UV-NB (banda estreita, de "narrow band") e UVA-1 (ultravioleta – 1) (109). A fototerapia reduz a inflamação cutânea com efeitos adversos mínimos, mas apresenta limitações devido ao custo elevado e a necessidade de várias sessões semanais, além do deslocamento até o local. Já o UVB-NB é indicado para casos crônicos, com lesões liquenificadas. Se associado a algumas terapias sistêmicas, há risco de câncer de pele (110).

**4.5.4 Glicocorticosteróides orais:** são uma classe de hormônios esteróides que se ligam ao receptor de glicocorticóides (RG). O complexo RG ativado regula positivamente a expressão de proteínas anti-inflamatórias e suprime a expressão de proteínas pró-inflamatórias, levando a uma ampla propriedade anti-inflamatória. Embora façam parte do tratamento sistêmico, não são utilizados como monoterapia, por não induzirem remissão a longo prazo e gerarem efeito rebote. Sua utilização em altas doses ou seu uso prolongado causam efeitos colaterais importantes, como atrofia da pele, ganho de peso, distúrbios do sono, alterações de humor, hiperglicemia ou diabetes de início recente, úlceras pépticas/gastrite, osteoporose e maior suscetibilidade a infecções. Para evitar o efeito rebote, é necessário diminuir gradativamente a dose do medicamento e a sua interrupção pode ser um desafio (111,112).

Existem poucas opções de tratamento eficazes em longo prazo disponíveis para crianças com DA grave. As diretrizes práticas consideram os agentes

sistêmicos inadequados para essa faixa etária, embora ainda sejam usados *off-label* em casos extremos.

**4.5.5 Imunossuppressores:** ciclosporina A, metotrexato, micofenolatomofetil e azatioprina (1,19). Apesar do uso extensivo destes medicamentos na população com DA moderada a grave, faltam evidências robustas de ensaios clínicos randomizados e que corroborem o seu uso em crianças (1). Pequenos ensaios apoiaram o uso da ciclosporina A para tratar a DA moderada a grave refratária à terapia tópica, mas o perfil de toxicidade requer monitoramento laboratorial frequente e o tratamento a longo prazo não é recomendado. O uso desse medicamento está liberado em alguns países para a DA grave, em pacientes a partir dos 16 anos. Os restantes dos NSISS são prescritos *off-label* (113, 114).

a. Ciclosporina (CyA) inibe a ativação e proliferação de células T, bloqueando a produção de citocinas dependente do fator nuclear de células T ativadas (NFAT). Existem dados que mostram que a produção da IgE estimulada pela exposição ao alérgeno não é inibida pela supressão de células T mediada pela ciclosporina A, e pode exacerbar a DA em alguns pacientes. Sua faixa terapêutica é estreita e requer um acompanhamento rigoroso da pressão arterial e da função renal, sendo indicada regular avaliação da pressão arterial, hemograma, função renal e hepática. O rastreio da hepatite B/C e do vírus da imunodeficiência humana (HIV) devem ser realizados antes do uso da medicação (115).

Em contrapartida, a CyA tem início de ação rápida e pode ser usada no tratamento das agudizações da DA ou em conjunto com imunossuppressores sistêmicos de ação lenta no início do tratamento. Em estudos comparativos,

a eficácia da CyA foi superior à prednisolona e à fototerapia. A dose eficaz é de 2,5–5 mg/kg por dia em duas doses. No tratamento de curto prazo, dosagens mais altas diárias levam a uma resposta mais rápida. Não pode ser usada combinada com luz ultravioleta (UVA, UVB e PUVA) devido ao risco potencial de desenvolver câncer de pele (113 - 115).

- b. Azatioprina (AZA) não está licenciada para o tratamento de DA em crianças, mas mostrou eficiência em alguns estudos pediátricos (116,117). Sua principal desvantagem é que seu efeito máximo ocorre após 3–4 meses de tratamento. Estudos comparativos demonstraram que a AZA tem eficácia comparável à do MTX, porém inferior ao dupilumabe e à ciclosporina no controle dos sintomas de DA (115).

A AZA é um pró-fármaco que é rapidamente convertido no antimetabolito 6-mercaptopurina (6-MP), após clivagem da sua cadeia lateral imidazol. Acredita-se que exerça seu efeito imunossupressor primário por meio de metabólitos do 6-MP, nucleotídeos tioguanina, que são posteriormente incorporados ao DNA, inibindo sua síntese. A dose recomendada é de 1–3 mg/kg/dia e após 3 meses de tratamento sem resposta terapêutica, a troca do medicamento deve ser considerada (116).

Os efeitos colaterais, dependentes da dose, mais frequentemente notificados, são a hepatotoxicidade e a mielotoxicidade, juntamente com as alterações gastrointestinais. Além disso, podem ocorrer reações de hipersensibilidade idiossincráticas (por exemplo, febre, rigidez, mialgia, artralgia e ocasionalmente pancreatite).

Antes do início da terapêutica, deve ser considerado o rastreio de infecções crônicas, como hepatite B/C e HIV, além do monitoramento do paciente

com hemograma completo, função renal e hepática. Esses exames devem ser repetidos duas vezes por mês, durante 2 meses, mensalmente durante 4 meses e depois a cada dois meses (117).

- c. Metotrexato (MTX) é um antagonista do ácido fólico, que impede a divisão celular, a síntese e reparação de DNA/RNA e a síntese de proteínas, suprimindo o sistema imunológico, por um processo de inibição da via janus quinase (JAK)/STAT (119).

A ação desse medicamento ocorre após várias semanas de uso e o pico de eficácia é observado após meses, mas a velocidade do início do efeito do tratamento também depende do regime posológico. A dosagem recomendada é de 0,3 a 0,4 mg/kg por semana, com uma dose máxima de 5 mg por semana para pacientes adultos e pediátricos. São consideradas opções de administração a via oral e a via subcutânea. Quando a dose for alta, ineficaz mal tolerada, a via subcutânea é uma alternativa (120, 122).

O MTX é geralmente bem tolerado e considerado seguro. Náuseas, fadiga e aumento das enzimas hepáticas são os principais efeitos colaterais relatados, enquanto a pancitopenia e a fibrose pulmonar idiopática são raramente observadas. Tem como contraindicação relativa administração concomitante de ciclosporina (121, 122).

Assim como os outros imunossuppressores, deve ser considerado o rastreio de infecções crônicas prévio ao seu uso, além de monitoramento laboratorial, como, hemograma completo, função renal e hepática a cada 4 semanas durante os primeiros 3 meses e, após o aumento da dose, a cada 8–12 semanas. As alterações de hepatotoxicidade e mielotoxicidade levam

à redução da dose ou descontinuação transitória ou total do tratamento (122).

- d. Micofenolatomofetil (MMF) é um pró-fármaco do ácido micofenólico (MPA), um inibidor da inosina-5'-monofosfato desidrogenase. O MPA esgota os nucleotídeos de guanosina preferencialmente nos linfócitos T e B e inibe sua proliferação. Além disso, inibe a glicosilação, a expressão de moléculas de adesão e o recrutamento de linfócitos e monócitos para locais de inflamação (123).

Estudos demonstram a eficácia e segurança do MMF em crianças e parece ser mais bem tolerada que a AZA (123). A dose recomendada é de 30 a 50 mg/kg/dia e normalmente é dividida em duas doses. Os efeitos colaterais são dores de cabeça, sintomas gastrointestinais, hematológicos (anemia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia), infecções, especialmente durante à terapia de longo prazo.

O rastreio de infecções crônicas e o teste de gravidez deve ser feitos antes do início e durante o tratamento. O monitoramento laboratorial com hemograma completo, função renal e hepática deve ser realizada a cada 2 semanas durante 1 mês; mensalmente durante 3 meses e após esse período, a cada 2–3 meses.

A inovação terapêutica vem ocorrendo durante os últimos anos com a comercialização de novos medicamentos. Os imunobiológicos são umas das novas possibilidades terapêuticas desenvolvidas com objetivo de ação mais direcionada ao tratamento da DA, agindo diretamente nas vias das interleucinas e seus receptores envolvidos na patogênese da doença.

#### 4.5.6 Imunobiológico

O Dupilumabe é o único imunobiológico que está liberado para o uso em crianças. Em março de 2017, este medicamento foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para DA moderada/grave em adultos. Em 2019, o medicamento foi liberado para adolescentes maiores de 12 anos, em 2020 para crianças maiores de 6 anos, e em junho de 2022 a partir de 6 meses e em dezembro do mesmo ano foi aprovado pela ANVISA (27, 30).

Apesar do pouco tempo de uso em crianças, já existem inúmeros artigos demonstrando os benefícios nesta faixa etária, demonstrado pela melhora da pontuação de três ferramentas distintas de avaliação de gravidade (EASI, IGA e SCORAD) e importante diminuição do prurido (124-129).

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 totalmente humano que inibe a sinalização de IL4 através do receptor tipo I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ C) e a sinalização de IL-4 e IL-13 através do receptor tipo II (IL-4R $\alpha$ / IL-13R $\alpha$ ) (130).

A IL-4 e a IL-13 estão envolvidas no perfil de resposta imune Th2 gerando sensibilização alérgica, promovendo a inflamação atópica, diminuindo a função e a estrutura da barreira cutânea. O receptor IL-4 $\alpha$  (IL-4R $\alpha$ ) é um receptor necessário para a sinalização de ambas as citocinas e seu bloqueio influencia na patogênese da DA, reduzindo a produção de citocinas de padrão Th2 e melhorando a função da barreira cutânea (130, 131).

Este medicamento foi associado a menores taxas de infecção cutâneas, uma vez que o Dupilumabe inibe as citocinas do tipo Th2, que contribuem para a desregulação dos componentes estruturais e funcionais proteicos e lipídicos da epiderme. Promove também o bloqueio da síntese de peptídios antimicrobiano,

a diminuição da colonização por *Staphylococcus aureus* e estimula a diversidade do microbiota cutânea (31, 32, 33, 34, 133).

Foi relatado também seu benefício no tratamento de outras doenças atópicas, como a esofagite eosinofílica e asma na faixa etária pediátrica. Em adultos foi eficaz em prurido nodular, rinosinusite crônica com/sem polipose nasal (27, 29).

O dupilumabe é bem tolerado em comparação com os imunossupressores citados. Não é necessária a realização de exames laboratoriais, o que facilita a adesão ao medicamento, e pode ser feita a terapia combinada com luz ultravioleta (132).

É orientada a atualização do cartão vacinal antes do início do tratamento a fim de assegurar a eficácia de vacinas vivas e atenuadas (134,135).

O regime posológico aprovado do dupilumabe varia de acordo com a faixa etária e peso, conforme (figura 3 e 4)

**Figura 3: Posologia em pacientes pediátricos e adolescentes de 6 a 17 anos**

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

Fonte: (134)

**Figura 4: Posologia em pacientes pediátricos e adolescentes de 6 meses a 05 anos**

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

Fonte: (134)



A aplicação do dupilumabe é feita por via subcutânea e o cuidado com a temperatura no seu armazenamento é de extrema importância. Os efeitos colaterais do medicamento relatados até o momento são brandos, como a conjuntivite e ceratite, distúrbios visuais, blefarite, xerofalmia, artralgia, herpes oral e eosinofilia. Além de reações locais como eritema, edema, hematoma local, prurido, dor e inchaço (35-37).

O dupilumabe pode influenciar na resposta imune contra infecções helmínticas ao inibir a sinalização de IL-4 e IL13, por isso, os pacientes devem realizar medicamentos anti-helmínticos antes de seu início (134,135).

Podemos concluir que o dupilumabe é uma excelente opção de tratamento do eczema atópico, uma vez que este medicamento é capaz de proporcionar melhorias rápidas, sustentadas e de longo prazo no tratamento da DA, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

## **5. Materiais e métodos**

Estudo do tipo descritivo, através de análise de prontuários médicos, realizado nos ambulatórios de Alergia e Imunologia (AI) e Dermatologia do Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira - IFF/Fiocruz.com crianças e adolescentes com diagnóstico de dermatite atópica moderada a grave, na faixa etária de 4 a 17 anos. Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira IFF/Fiocruz, de acordo com os preceitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. CAAE 70971423.3.0000.5269, aprovação CEP 6.167.422. Foi entregue o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aos responsáveis e termo de anuência livre e esclarecida (TALE) aos pacientes e

orientado como seria realizado o estudo. Após as devidas autorizações foi iniciada a coleta de dados para a realização deste estudo

Critérios de inclusão:

Crianças de 4 a 17 anos com diagnóstico de dermatite atópica moderada a grave, estabelecido de acordo com a pontuação do SCORAD, acompanhados regularmente no ambulatório de Alergia e Dermatologia e em tratamento com Dupilumabe na dose adequada para o peso e idade, com duração de tratamento mínima de 3 meses;

Critérios de exclusão:

Dermatite atópica leve (segundo SCORAD), sem acompanhamento ambulatorial regular e descontinuidade do tratamento por um período maior que três meses.

## **6. Resultados**

A análise dos prontuários reuniu dados desde a primeira consulta de cada paciente até o dia 30 de janeiro deste ano.

Os pontos avaliados foram medicamentos utilizados no tratamento da DA; a idade do paciente na primeira dose aplicada do dupilumabe; comorbidades, variáveis de piora dos sintomas, características das lesões de pele e suas mudanças ao longo do tratamento; infecções cutâneas; uso de antibióticos para tratamento de infecções cutâneas; tempo de uso do dupilumabe; evolução do SCORAD e efeitos colaterais (tabela 2, 3 e 4).

Foram analisados 13 prontuários de pacientes pediátricos, com média de idade de 10,5 anos. Do total dos 13 pacientes, 09 eram do sexo feminino e 04 do sexo masculino.(tabela2) Após a análise dos critérios de exclusão, permaneceram no estudo apenas 11 pacientes. Dos 2 pacientes excluídos do

estudo, um deles interrompeu o uso do dupilumabe por mais de um ano e o segundo paciente foi excluído pela sua ausência em várias consultas ambulatoriais.

A maioria dos pacientes apresentava alguma doença atópica (85%) associada à DA, sendo que a alergia alimentar foi a mais comum entre todas (tabela 2 e 3). O SCORAD inicial variou preferencialmente de 51 a 101 pontos (DA grave) e finalizou com um SCORAD variando entre 0 a 24 pontos (DA leve).

**Tabela 2: Características demográficas e SCORAD dos pacientes**

Características	n = 11
<b>Demográficos</b>	
<u>Idade (anos)</u>	
Menores de 12 anos	7 63,6%
Maiores de 12 anos	4 36,3%
<u>Peso corpóreo</u>	
Peso 15 a 30 kg	2 18,1%
Peso 30 a 60 kg	5 45,4%
Peso >60 kg	4 36,3%
<u>Gênero</u>	
Gênero feminino	7 63,3%
Gênero masculino	4 36,3%
<u>SCORAD inicial</u>	
0 – 24	0
25 – 50	5 45,4%
51 – 103	6 54,5%
<u>SCORAD alcançado</u>	
0 – 24	8 72,7%
25 – 50	3 27,2%
51 – 103	0
<u>Doenças atópicas</u>	
Alergia alimentar	8 72,7%
Rinite	6 54,5%
Asma	3 27,2%
Conjuntivite alérgica	5 45,4%

**\*SCORAD (ScoringAtopicDermatitis).alores apresentados como frequência absoluta (n) e frequência relativa (%)**

A idade do início dos sintomas de dermatite atópica variou de 6 meses a 7 anos. O tempo que intervalo entre o início dos sintomas e início de tratamento com dupilumabe variou de 2 a 14 anos (tabela 3). Todos os pacientes fizeram

uso de hidratante corporal diário e, quando necessário, foi adicionado ao tratamento um corticoide tópico ou um inibidor de calcineurina tópico concomitante ao uso do dupilumabe.

**Tabela 3. Variáveis de comorbidades e tratamento dos pacientes.**

Paciente	Comorbidade atópica	Outros tratamentos	Início da DA	Idade (anos) e dose de ataque (mg)	
01	AA*	MTX#, ciclosporina	2anos	4	300
02	Sem comorbidades	CO##,, ciclosporina	1 ano	7	600
03	RC** e AA*	Ciclosporina e MTX#	7meses	4	300
04	Sem comorbidades	CO##, MTX#	8meses	9	600
05	RC**, asma, AA*	Dupilumabe	2anos	8	600
06	AA	CO##, MTX#	4 meses	9	600
07	RC** e AA*	CO##, MTX#	1 ano	9	600
08	RA*** e asma	CO##, MTX#	2 anos	10	400
09	RA***, asma, AA*	CO##, MTX#, ciclosporina	7 anos	13	600
10	Conjuntivite e AA*	MTX#	1 ano	12	400
11	RC** e AA*	CO##, MTX#azatioprina	6meses	15	400

AA\* alergia alimentar; RC\*\*rinoconjuntivite;RA\*\*\*rinite alérgica; MTX# metotrexate; CO##corticoide oral;

A maioria dos pacientes (90%) apresentavam a variável de estresse e/ou ansiedade com fator de piora. A temperatura foi um fator importante descrito pelos pacientes e/ou responsáveis (45%). Em relação aos pacientes que

informaram piora dos sintomas associados aos alimentos, 50% estão relacionados ao leite de vaca. Outros fatores destacados foram: poeira, pelo de cão, piscina e uso da imunoterapia alérgeno específica.

**Tabela 4: Variáveis relacionadas a piora dos sintomas**

Paciente	Ansiedade/ estresse	Temperatura	Alimentos	Poeira	Outros
01	x				
02	x		LV*		
03	x	X			
04	x		Salgadinho e corante		Cão
05	x		Derivados LV*	x	
06	x	X	Ovo	x	
07	x		LV* e trigo		Cão
08	x	X		x	
09	x				
10		X	ovo, trigo, chocolate e amendoim		Piscina
11	x	X	LV*		IMT**

\*LV leite de vaca; \*\*IMT imunoterapia alérgeno específica

Analisando a tabela 4 e comparando o SCORAD inicial e final de cada paciente, podemos perceber que durante o uso do Dupilumabe todos os pacientes apresentaram queda no valor do SCORAD, enquanto no tratamento com MTX 62,5% dos pacientes aumentaram a pontuação do SCORAD ao longo do tratamento. A Ciclosporina mostrou boa resposta no SCORAD em

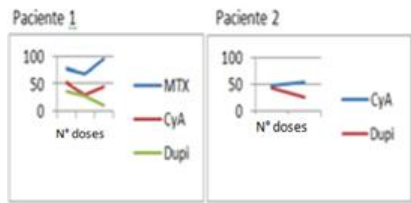
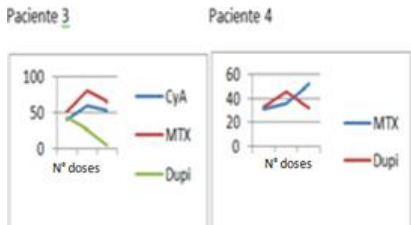

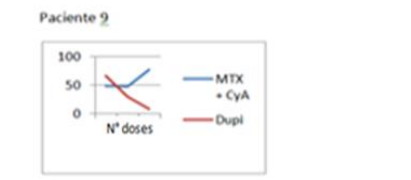
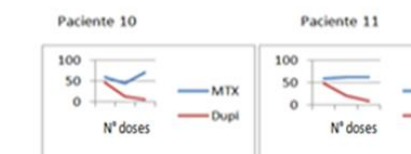
uma menor amostra (27,2%) e em um menor período de uso quando comparado aos outros medicamentos (24 a 48 semanas).

Na avaliação dos prontuários, foi possível perceber uma aceitação do MTX pelos pacientes em um período máximo de um ano. Quando o intervalo entre as doses aumentava de sete para vinte e um dias, havia uma piora da pele que levava ao aumento do SCORAD.

O uso da ciclosporina levou a um aumento da pressão arterial sistêmica, dificultando a continuidade do tratamento pelos pacientes.

O tempo variável de uso de dupilumabe foi de 12 a 108 semanas. O SCORAD inicial (I) foi avaliado no início do tratamento e SCORAD final (F) na data do ponto de corte de nosso estudo (tabela 5). Todos os pacientes obtiveram diminuição de seu SCORAD inicial (I) em relação ao SCORAD inicial (I) com uso do Dupilumabe, o que não ocorreu com uso de outros medicamentos (MTX, CyA).

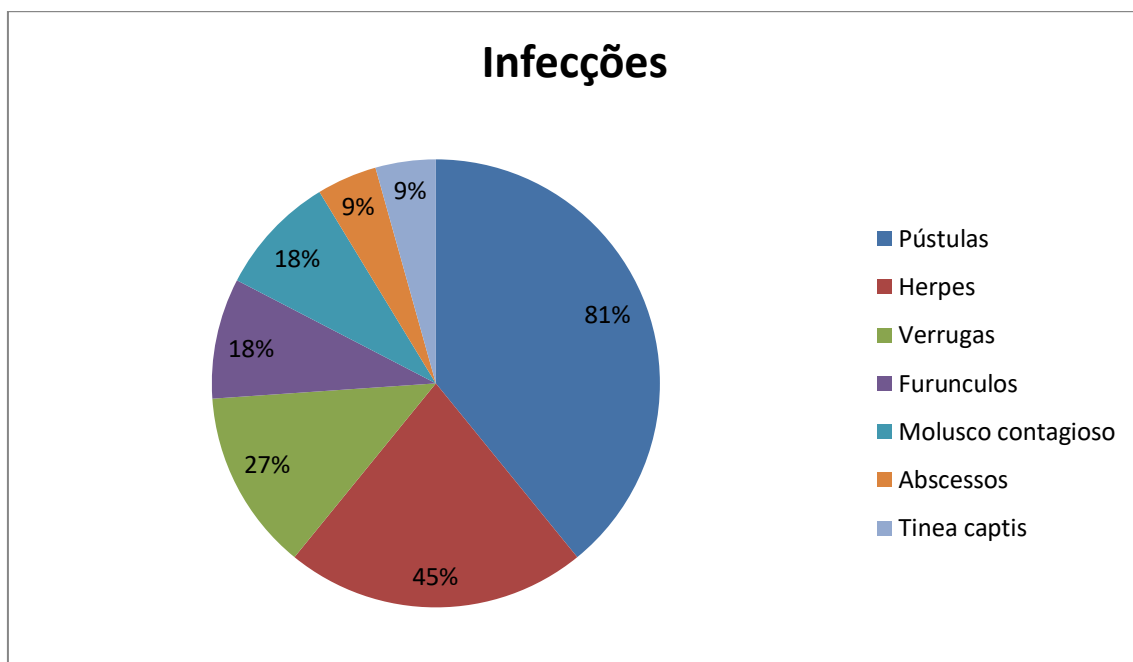
**Tabela 5: Comparação de valor de SCORAD com tempo de tratamento.**

<p><b>Paciente 1</b>            MTX: I: 79,7 / F: 82,9 (06/5/22 – 25/10/22)            CyA: I: 53,7 / F: 46 (26/10/22 – 22/5/23)            Dupi: I: 36,8 / F: 12 T: 32 semanas</p>	
<p><b>Paciente 2</b>            CyA: I: 68 / F: 40 (28/12/22 – 28/12/23)            Dupi: I: 43 / F: 24,8 T: 12 semanas</p>	
<p><b>Paciente 3</b>            CyA: 60,3 / F: 54,5 (28/6/21 – 8/12/21)            MTX: I: 51,2 / F: 65,3 (08/12/21 – 28/6/22)            Dupi: I: 75 / F: 7 T: 108 semanas</p>	
<p><b>Paciente 4</b>            MTX: I: 31,2 / F: 76,8 (08/10/19 – 29/05/23)            Dupi: I: 59 / F: 28 T: 64 semanas</p>	
<p><b>Paciente 8</b>            MTX: Fez em outra instituição            Dupi: I: 59 / F: 28 T: 64 semanas</p>	
<p><b>Paciente 9</b>            MTX + CyA: I: 49,2 / F: 77            (I MTX: 2019 I CyA: 2020 - 28/7/22)            Dupi: I: 66 / F: 8,7 T: 68 semanas</p>	
<p><b>Paciente 10</b>            MTX: I: 58,7 / F: 70 (30/9/19-07/6/22)            Dupi: I: 47,7 / F: 5,2 T: 76 semanas</p>	
<p><b>Paciente 11</b>            MTX: I: 59 / F: 48 (08/7/19 – 30/8/22)            Dupi: I: 46 / F: 9,2 T: 64 semanas</p>	

I = SCORAD inicial, F= SCORAD final; Dupi=dupilimabe, MTX=metotrexato, CyA=ciclosporina

As infecções cutâneas eram recorrentes, com necessidade do uso simultâneo de antibióticos de amplo espectro por via oral e de antibióticos tópicos para a descolonização da pele dos pacientes. As infecções eram graves, resistentes e muitas levando à internação do paciente. As mais comuns neste estudo foram ceratite herpética (9%), tínea capitis (9%), variceliforme de kaposi (18,15), piodermite generalizada (18,1%), molusco contagioso (18,1%), herpes zoster (18,1%), furúnculo (18,1%), abscesso com cultura positiva para MRSA (27,2%), verrugas (27,25), varicela (36,3%) e impetigo (100%) ( figura 5) .

**Figura 5: Incidência de infecções durante o tratamento**



Após a primeira aplicação do dupilumabe, 45,4% dos pacientes permaneceram sem infecções cutâneas. Os 54,6% restantes apresentaram infecções leves

como pústulas e crostas melicéricas. Importante ressaltar que após o uso do dupilumabe, não foi percebida nenhuma infecção grave.

A dificuldade do controle dos sintomas pode ser explicada por infecções, principalmente pelo germe *MRSA* (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina), além do atraso no acesso ao dupilumabe.

O número de infecções e internações com uso do dupilumabe é menor quando comparado ao uso de CyA e MTX (tabela 6 e 7). No paciente 11 não foi possível contabilizar o número de infecções durante o tratamento da Azatioprina, pois foi realizada em outro hospital.

**Tabela 6: Comparação dos números de infecções durante os diferentes tipos de tratamento.**

Pacientes	Tratamento	Infecções
1	MTX	3
	CyA	4
	Dupilumabe	0
2	CyA	14
	Dupilumabe	1
3	CyA	4
	MTX	5
	Dupilumabe	0
4	MTX	9
	Dupilumabe	2
5	Corticóide Tópico	8
	Dupilumabe	1
6	MTX	16
	Dupilumabe	0
7	MTX	11
	Dupilumabe	2
8	MTX	17
	Dupilumabe	3
9	MTX + CyA	5
	Dupilumabe	0
10	MTX	10
	Dupilumabe	0
11	Azatioprina	?
	MTX	20
	Dupilumabe	1

Já em relação aos números de internações, nenhum dos pacientes com necessidade de internação com tratamentos com imunossupressores, necessitou ser hospitalizado após início do dupilumabe ( tabela7) .



**Tabela 7: Comparação do número de internações com diferentes tipos de tratamento.**

Pacientes	Tratamento	Internação	Causa
4	MTX	1	Infecção cutânea extensa, MRSA+
	Dupilumabe	0	
5	Corticóide Tópico	1	Eczema herpético
	Dupilumabe	0	
6	MTX	2	Infecção cutânea extensa, herpes
	Dupilumabe	0	
7	MTX	1	Abscesso MRSA +
	Dupilumabe	0	
9	MTX + CyA	2	Variceliforme kaposi
	Dupilumabe	0	
11	Azatiprina	?	Herpes zoster + ceratite herpética
	MTX	1	
	Dupilumabe	0	

Foram relatados poucos efeitos colaterais durante o uso do dupilumabe (tabela 8), dos quais 18,1% foram reação local (edema local e sangramento), 9% de hiperemia em lábios (somente na primeira aplicação), 36,3% conjuntivite ou piora da conjuntivite alérgica e 45,4% não apresentaram nenhum efeito adverso referente ao uso do medicamento.

**Tabela 8: Efeitos colaterais descritos após início do uso do dupilumabe.**

Efeitos colaterais:	n = 11
Local	2 18,1%
Edema no local de aplicação	2 18,1%
Sangramento	1 9%
Hiperemia em lábios	1 9%
Conjuntivite	4 36,3%
Sem efeito colateral	5 45,4%

Valores apresentados como frequência absoluta (n) e frequência relativa (%)

É de comum conhecimento que a dermatite atópica gera impactos na qualidade de vida social do paciente e de seus familiares. Os pacientes deste estudo apresentaram retração social, timidez, mudanças de comportamento, agressividade, choros frequentes, irritabilidade, baixa autoestima e falta de concentração. Os familiares relataram absenteísmos e dificuldade de aprendizagem escolar. A maioria dos pacientes necessita de acompanhamento psicológico e psiquiátrico.

## **7. Discussão**

Apesar da liberação do uso do dupilumabe para crianças maiores de 6 meses de idade, o acesso à medicação no Brasil no setor público ainda é muito difícil e, comumente, o tratamento pode ser interrompido pela falta da medicação.

Dois estudos de *Paller et al.* avaliaram os benefícios nos sinais e sintomas de pacientes com DA durante o uso concomitante do dupilumabe com o uso do corticóide tópico (130). O primeiro foi um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, multicêntrico, que analisou crianças entre 6 meses a 6 anos com DA moderada a grave, através do método avaliação Global do Investigador (IGA), de 31 hospitais, clínicas e instituições acadêmicas da Europa e América do Norte durante 16 semanas (130). O segundo estudo também randomizado e duplo cego, controlado por placebo, envolveu 367 crianças de 6 a 11 anos com dermatite atópica grave nos Estados Unidos e Europa, durante 16 semanas (131). Ambos os estudos comprovaram uma eficácia superior do dupilumabe ao placebo, ao alcançar EASI-75 na semana 16. Embora não seja uma escala semelhante ao do nosso estudo, os três conseguem esclarecer melhoras significativas nos sinais e sintomas da dermatite com o uso do Dupilumabe. Esses estudos também foram capazes de

comprovar a segurança do dupilumabe para a faixa etária estudada, com efeitos colaterais mínimos e leves, sendo a conjuntivite o sintoma adverso mais comum (130,131).

Os dados do estudo EPI-CARE mostraram que as crianças com DA têm uma elevada carga de comorbidades atópicas autorreferidas, principalmente asma e rinite alérgica (RA), sendo pior com o aumento da gravidade da DA. Das 7.465 crianças pesquisadas, 92% daquelas da coorte com idade entre 6 e 11 anos relataram pelo menos uma comorbidade atópica (77).

Nosso estudo foi capaz de acompanhar os pacientes desde o primeiro contato com o imunobiológico, por um período de 132 semanas. Foi uma análise variada, em diferentes faixas etárias se em diferentes períodos de duração do tratamento, tendo sido observadas respostas positivas em todas as variáveis. Este estudo teve um tempo superior de acompanhamento dos pacientes, quando comparado a outros estudos disponíveis em sites de pesquisa (124-129) e englobou crianças e adolescentes em um só estudo.

Como limitações do estudo, a amostra é pequena, quando comparada a outros estudos; identificamos que não houve a aplicação do questionário de escore de qualidade de vida em dermatologia infantil (*Children's Dermatology Life Quality Index - CDLQI*), e desta forma não foi possível descrever os benefícios na qualidade de vida dos pacientes.

A diversidade de avaliadores para o cálculo do *SCORAD* em diferentes momentos não é a forma ideal de avaliação. Apesar de ser um ponto crítico, a pontuação se manteve linear e condizente com o resultado.

## **8. Conclusão**

Este estudo descreveu diferentes pontos do tratamento com o dupilumabe, demonstrando boa tolerância na faixa etária pediátrica de 4 a 17 anos, bons resultados no controle dos sintomas, redução do escore de gravidade (SCORAD), número de infecções e internações quando comparadas a outros tratamentos realizados anteriormente.

Além disso, foram observados ganhos não mensurados neste estudo, mas que estão sendo analisados para posterior publicação. Os relatos descritos de redução de prurido e a melhora da qualidade do sono contribuíram para o aumento do bem-estar emocional desses pacientes além do retorno à escola com evolução das notas e relações interpessoais.

## 9. Referência Bibliográfica

- 1) Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Arq Asma AlergImunol. 2017;1(2):131-56.
- 2) Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, M Deleuran, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(5):657-82.
- 3) Castro APM, Solé D, Filho NAR, Jacob CMA. Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica – opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006 Vol. 29, Nº 6
- 4) Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. Clin Exp Allergy. março de 2015;45(3):566–74.
- 5) Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin. 2016.
- 6) Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. Eur Clin Respir J. 1o de janeiro de 2015; 2(1):24642.

- 7) Nutten S. Dermatite atópica: epidemiologia global e fatores de risco. *Ann NutrMetab* 2015; 66 (Suplemento 1): 8 – 16
- 8) Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI, Group IPTS. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC phase three. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1251-8 e1223.
- 9) Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis revisited. *Allergy* 2014; 69:1-2.
- 10) Silverberg JI. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin* 2017; 35:283-9.
- 11) Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Severson E, Block JK, Qureshi AA. The burden of atopic dermatitis: Summary of a report for the national eczema association. *J Invest Dermatol* 2017 Jan; 137(1): 26-30.
- 12) Staumont-Sallé D, Taieb C, Merhand S, Shourick J. The Atopic Dermatitis Control Tool: A high-performance tool for optimal support. *Acta Derm Venereol* 2021; 101(12):adv00618.
- 13) Chamlin SL. A carga psicossocial da dermatite atópica infantil. *Dermatol Ther.* 2006; 19(2):104–7.
- 14) Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Martin AJ, Lushington K. Eczema e sono e sua relação com o funcionamento diurno em crianças. *Sleep Med Rev.* 2010; 14(6):359–69.
- 15) Beattie PE, Lewis-Jones MS. Estudo comparativo do comprometimento da qualidade de vida em crianças com doenças de pele e crianças com outras doenças crônicas da infância. *Br J Dermatol.* 2006; 155(1):145–51.
- 16) Santos P, Dias G, Claire Junior Saint, Cerqueira AM. Qualidade de vida em crianças e adolescentes com dermatite atópica e seus cuidadores. *RevPortl Imunoalergologia* 2021; 29(1):39-48. doi: 10.32932/rpia.2021.03.052
- 17) Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387: 1109-22
- 18) Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, et al. Perspectivas de especialistas sobre o manejo da dermatite atópica moderada a grave: um consenso multidisciplinar abordando terapias atuais e emergentes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(6):1519–31.
- 19) Vânia O, Dirceu S, Adriana A, Ana E, Fábio C, Márcia C, Jandrei R, Maria G, Mário C, Marice E, Nelson A, Emanuel S, Herberto J, Luciana R, Norma P. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria Arq Asma Alerg Immunol. 2017; 1(2):157-82.

- 20) Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine AD, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol*. [Internet]. 2018 Mar [citado 2023jan.8];178(3):768.
- 21) Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 15 de maio de 2020;101(10):590–8.
- 22) Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 1o de julho de 2015; 2015(7):CD009864.
- 23) Aliaga GLC, Anagusko CLY, Gomes LS, Mamede L de Q, Moraes P, Cunha PS, et al. Efeitos adversos do uso de ciclosporina em pacientes com dermatite atópica grave. *Arq Asma Alerg E Imunol*. 20201/01; 4(1):99–102.
- 24) Puar N, Chovatiya R, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. janeiro de 2021;126(1):21–31.
- 25) Munera-Campos M, Carrascosa JM. Innovation in Atopic Dermatitis: From Pathogenesis to Treatment. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed*. 1o de abril de 2020; 111(3):205–21.
- 26) Newsom M, Bashyam AM, Balogh EA, Feldman SR, Strowd LC. New and emerging systemic treatments for atopic dermatitis. *Drugs* 2020; 80(11): 1041-52. doi: 10.1007/s40265-020-01335-7.
- 27) Resumo das características do medicamento dupixent® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pt.pdf).
- 28) Le Floch A, Allinne J, Nagashima K et al. O bloqueio duplo de IL-4 e IL-13 com dupilumabe, um anticorpo IL-4R $\alpha$ , é necessário para inibir amplamente a inflamação tipo 2. *Alergia* 2019; 75 (5): 1188 – 1204.
- 29) Dupixent (dupilumabe): indicações <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/dupixent-dupilumabe-nova-indicacao#:~:text=DUPIXENT%20%C3%A9%20indicado%20>
- 30) Dupixent (dupilumabe): nova indicação. Gov.br <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/dupixent-dupilumabe-nova-indicacao-4>.
- 31) Eric L. Simpson, Patrick M Schlievert, Takeshi Yoshida, Stephanie Lussier, et al. Redução Rápida de Staphylococcus aureus em Indivíduos com Dermatite Atópica Após Tratamento com Dupilumabe *J Allergy Clin Immunol*. 2023.

- 32) Callewaert C, Nakatsuji T, Knight R, Kosciolk T, Vrbanac A, Kotol P, et al. Bloqueio de IL-4R $\alpha$  por Dupilumabe Diminui a Colonização por *Staphylococcus aureus* e Aumenta a Diversidade Microbiana na Dermatite Atópica. *J Invest Dermatol*. 2020 Jan;140(1):191-202.e7.
- 33) Marta E, Angel R, Fernando A, Mercedes S, Gastón R. Remissão clínica da infecção disseminada por molusco contagioso em paciente com dermatite atópica tratado com dupilumabe. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2022, Volume 97 N $^{\circ}$  3 Páginas 358 – 361.
- 34) Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(1):155-72. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022.
- 35) Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020; 396:345-60. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
- 36) Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlow SJ, Gao Z, Li H, Alekseyenko AV, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):481-93.
- 37) Pires MC, Santos RNR. Dermatites e Eczemas. In: Sittart JAS & Pires MC. *Dermatologia na Prática Médica*. São Paulo: Roca; 2007. p.31-62.
- 38) Ramírez-Marín HA, Silverberg JI. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(3):345-53. doi: 10.1111/pde.14971.
- 39) Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: A textbook of skin disorders of childhood and adolescence. Elsevier Health Sciences; 2015.
- 40) Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(2):338-51.
- 41) Pires MC, Cestari S. In: *Dermatite atópica*. Rio de Janeiro: Ed. Diagraphic; 2005. p. 111-8.
- 42) Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30:729-47.

- 43) Pires MC, Santos RNR. Dermatites e eczemas. In: Sittart JAS & Pires MC. Dermatologia na prática médica. Sao Paulo: Ed. Roca; 2007. p. 31-62.
- 44) Ezzedine K, Droitcourt C, Ged C, Diallo A, Hubiche T, de Verneuil H, et al. Usefulness of a global clinical ichthyosis vulgaris scoring system for predicting common FLG null mutations in an adult caucasian populations. *Br J Dermatol.* 2012; 167:1165-9.
- 45) Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012;7:e39803.
- 46) Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR, and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121:947-54.
- 47) Ballardini N, Kull I, Soderhall C, Lilja G, Wickman M, Wahlgren CF. Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: a report from the BAMSE birth cohort. *Br J Dermatol.* 2013; 168:588-94.
- 48) Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Exp Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):15-20.
- 49) Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):3-21.
- 50) Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Base para a anomalia da barreira na dermatite atópica: mecanismos patogênicos fora-dentro-fora. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1337-43.
- 51) Cardili RN, Melo JML, Roselino AM, Moreno AS, Castro APM, Arruda LK. Atopic dermatitis and filaggrin: restoring barrier to control the disease. *Braz J Allergy Immunol BJAI* [Internet]. 2013 [citado 26 de fevereiro de 2023];1(5). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2318-5015.20130033>
- 52) Fartasch M. Epidermal barrier in disorders of the skin. *Microsc Res Tech.* 1997;38(4):361-72.
- 53) Hon KL, Leung AK, Barankin B. Barrier repair therapy in atopic dermatitis: an overview. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(5):389-99
- 54) Faria Filho ME, Faria CC, Orso VCEÁ, Lisciotta IAR, Soares BTG, Siqueira MÁ de et al. Biomarcadores na dermatite atópica: uma revisão



sistemáticaem: Alergia e Imunologia: abordagens clínicas e prevenções [Internet]. 1o ed Editora Científica Digital; 2021 [citado 26 de fevereiro de 2023]. p. 138–51.

55) Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Skin barrier and immunedys regulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinic al implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):371-9.

56) Feingold KR, Elias PM. Papel dos lipídios na formação e manutenção da barreira de permeabilidade cutânea. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(3):280-94.

57) Van Smeden J, Bouwstra JA. Lipídios do estrato córneo: seu papel na função de barreira da pele em indivíduos saudáveis e pacientes com dermatite atópica. *Curr Probl Dermatol*. 2016; 49:8-26.

58) Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filagrina na linha de frente: papel na função da barreira cutânea e nas doenças. *J Cell Sci*. 2009;122(Pt 9):1285-94.

59) Anssens M, van Smeden J, Gooris GS, Bras W, Portale G, Caspers PJ, et al. O aumento das ceramidas de cadeia curta correlaciona-se com uma organização lipídica alterada e uma diminuição da função de barreira em pacientes com eczema atópico. *Jornal de pesquisa lipídica*. 2012;53(12):2755-66.

60) Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, Bras W, Portale G, Caspers PJ, et al. O aumento das ceramidas de cadeia curta correlaciona-se com uma organização lipídica alterada e uma diminuição da função de barreira em pacientes com eczema atópico. *J Lipid Res*. 2012;53(12):2755-66.

61) Renata N. Cardili; Janaina M.L. Melo; Ana M. Roselino; Adriana S. Moreno; Ana Paula M. Castro; L. Karla Arruda. Dermatite atópica e filagrina: restaurando barreiras para o controle da doença *J Allergy Clin Immunol* outubro; 2013(1):5

62) Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Variantes comuns de perda de função da proteína filagrina da barreira epidérmica são um importante fator predisponente para dermatite atópica. *Nat Genet*. 2006;38(4):441-6.

63) Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. Março de 2015;45(3):566–74.

64) Mandlik DS, Mandlik SK. Atopic dermatitis: new insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. abril de 2021;43(2):105–25.

- 65) Honeyman JF. PsychoneuroimmunologyandtheSkin. Acta Derm Venereol. 2016;96(217):38-46.
- 66) Gaspar NK, Aide MK. Atopicdermatitis: al lergicdermatitisorneuroimmunedermatitis? AnBras Dermatol. 2016;91(4):479-88.
- 67) Saarinen UM, Kajosaari M. Amamentação e profilaxia contra doença atópica: estudo de seguimento prospectivo até 17 anos de idade. Lancet. 1995; 346:1065-9
- 68) Leung DYM, Calatroni A, Zaramela LS, LeBeau PK, Dyjack N, Brar K, et al. A superfície da pele não lesionada distingue a dermatite atópica com alergia alimentar como um endotipo único. SciTransl Med. 2019;11(480).
- 69) Koh LF, Ong RY, Common JE. Microbioma da pele da dermatite atópica. Allergol Int. 2022;71(1):31-9.
- 70) Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Dermatite Atópica: Identificação e Tratamento de Fatores Complicadores. Int J Mol Sci. 2020;21(8).
- 71) Selander C, Engblom C, Nilsson G, Scheynius A, Andersson CL. Ativação dependente e independente de TLR2 / MyD88 das respostas IgE dos mastócitos pela levedura comensal da pele Malasseziasympodialis. J Immunol. 2009;182(7):4208-16.
- 72) Thomsen SF. Epidemiologyand natural historyofatopicdiseases. Eur Clin Respir J. 2015 Mar 24;2. doi: 10.3402/ecrj. v2.24642.
- 73) Ben-Gashir MA. Predictorsofatopicdermatitisseverity over time J Am Acad Dermatol. 2004; 50:349-56.
- 74) Silverberg JI, Simpson EL, Weidinger S, et al. Crianças com dermatite atópica (DA) apresentam uma elevada carga de comorbidades atópicas: resultados de uma grande pesquisa mundial. J Allergy Clin Immunol. 2021; 147(2): AB31. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.149.
- 75) Herbarth O, Fritz GJ, Rehwagen M, Richter M, Röder S, Schlink U. Associationbetween indoor renovationactivitiesand eczema in earlychildhood. Int J Hyg Environ Health. 2006; 209:241-7.
- 76) 81. Guillet G, Guillet MH. Natural historyofsensitizations in atopicdermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergyand high riskofrespiratorysymptoms. Arch Dermatol. 1992; 128:187-92.
- 77) Castro APM, Solé D, Filho NAR, Jacob CMA, Rizzo MCFV, Fernandes MFM, et al. Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica - opiniao conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e

Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Rev Bras Alerg Immunopatol. 2006;29(6):268-82.

78) Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 1980; 92:44-7.

79) Williams HC, Burney PGJ, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJA, et al. The UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1994; 131:383-96. doi: 10.1111/j.13652133.1994.tb08532.x.

80) Flohr C, Johansson SGO, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? J Allergy Clin Immunol. 2004; 114:150-8.

81) Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138:336-49.

82) Rossberg S, Gerhold K, Geske T, Zimmermann K, Menke G, Zaino M, et al. Elevated blood eosinophils in early infancy are predictive of atopic dermatitis in children with risk for atopy. Pediatr Allergy Immunol. 2016; 27:702-8.

83) Kerkhof M, Dubois AE, Postma DS, Schouten JP, de Monchy JG. Role and interpretation of total serum IgE measurements in the diagnosis of allergic airway disease in adults. Allergy. 2003;58(9):905-11.

84) Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? Pediatr Allergy Immunol. 2004;15(1):86-8.

85) Thijs J, Krastev T, Weidinger S, Buckens CF, de Bruin-Weller M, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015; 15:453-60.

86) Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe J, Sugita K, Hino R, Mori T, et al. A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: possible immunological state of the intrinsic type. J Dermatol Sci. 2012; 67:37-43.

87) Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Abramson MJ, Hill DJ, et al. Do boys do the atopic march while girls dawdle? J Allergy Clin Immunol. 2008; 121:1190-5.

88) Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double-blind pilot study. J German Soc Dermatol. 2010; 8:990-98.

- 89) Kawamoto N, Fukao T, Kaneko H, Hirayama K, Sakurai S, Arai T, et al. Risk factors for infantile atopic dermatitis and recurrent wheezing. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012; 22:116-25.
- 90) Wen HJ, Wang YJ, Lin YC, Chang CC, Shieh CC, Lung FW, et al. Prediction of atopic dermatitis in 2-yr-old children by cord blood IgE, genetic polymorphisms in cytokine genes, and maternal mentality during pregnancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22:695-703.
- 91) Keller W, Vogel M, Prenzel F, et al. As doenças atópicas em crianças e adolescentes estão associadas a dificuldades comportamentais. *BMC Pediatría*. 2021; 21 (1):197. doi: 10.1186/s12887-021-02663-7.
- 92) Bruin-Weller M, Schuttelaar M, Lynde CW, et al. Impacto familiar da dermatite atópica moderada a grave em crianças com idade <12 anos: resultados de 732 pacientes no estudo observacional PEDIatricSTudy in Atopic Dermite (PEDISTAD). *J Am Acad Dermatol*. 2022; 87 (Suplemento3): AB168. doi: 10.1016/j.jaad.2022.06.703.
- 93) Barbarot S, Silverberg JI, Gadkari A, et al. O impacto familiar da dermatite atópica na população pediátrica: resultados de um estudo transversal internacional. *J Pediatr*. 2022; 246 :220–226.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.04.02.
- 94) Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Diretrizes de cuidados para o manejo da dermatite atópica: seção 1. Diagnóstico e avaliação da dermatite atópica. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338–51.
- 95) Chopra R, Silverberg JI. Assessing the severity of atopic dermatitis in clinical trials and practice. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):606-15. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.012
- 96) Williams HC, Schmitt J, Thomas KS, Spuls PI, Simpson EL, Apfelbacher CJ, et al. The HOME Core outcome set for clinical trials of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(6):1899-911. doi: 10.1016/j.jaci.2022.03.017.
- 97) Jon M. Hanifin, Wenelia Baghoomian, Erin Grinich, Yael A. Leshem, Michael Jacobson, Eric Lawrence Simpson. O Índice de Área e Gravidade do Eczema – Um Guia Prático; *Dermatite*. 2022 maio-junho; 33(3): 187–192.
- 98) Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyrom R, Chunharas A, Chantaphakul H, Aunhachoke K, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J. Allergy Immunol*. 2021;39:145-55. doi: 10.12932/AP010221-1050.
- 99) Waldman AR, Ahluwalia J, Udkoff J, Borok JF, Eichenfield LF. *Atopic Dermatitis*. *Pediatr Rev*. 2018; 39(4):180-91. doi: 10.1542/pir.2016-0169.

100) Diaz A, Guttman-Yassky E. Topical agents for the treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(4):369-82. doi: 10.1080/1744666X.2019.1564038

101) Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence. 6ª ed. Nova Iorque: Elsevier; 2022.

102) Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 1o de julho de 2015;2015(7):CD009864.

103) Myers E, Kheradmand S, Miller R. An Update on Narrowband Ultraviolet B Therapy for the Treatment of Skin Diseases. *Cureus*. 2021;13(11):e19182. doi: 10.7759/cureus.19182

104) Sociedade Brasileira de Dermatologia. Manual Prático de Fototerapia. 1ªed. Rio de Janeiro: SBD; 2020. p. 86.

105) Richter B, Neises G, Clar C. Esquemas de retirada de glicocorticóides em distúrbios médicos crônicos. Uma revisão sistemática. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31: 751-778

106) Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR et al. Terapia com corticosteróides em baixas doses e longo prazo na artrite reumatóide: uma análise de eventos adversos graves. *Sou J Med* 1994;96: 115-123.

107) Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Eficácia e segurança dos tratamentos sistêmicos para dermatite atópica moderada a grave: uma revisão sistemática. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133: 429-438.

108) Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D et al. Metotrexato versus ciclosporina em adultos com dermatite atópica moderada a grave: um ensaio randomizado de não inferioridade de fase III. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6: 562 – 9.e3

109) Davari DR, Nieman EL, McShane DB, Morrell DS. Current Perspectives on the Systemic Management of Atopic Dermatitis. *J Asthma Allergy*. 2021; 14:595-607. doi: 10.2147/JAA.S287638.

110) Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azatioprina dosada pela atividade da tiopurinametiltransferase para eczema atópico moderado a grave: um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado. *Lanceta* 2006;367: 839-846

111) Noguera-Morel L, Knöpfel N, Torrelo A, Hernández-Martín A. Um estudo retrospectivo do tratamento sistêmico da dermatite atópica grave com azatioprina: eficácia e tolerância em 11 pacientes pediátricos. *Actas Dermosifiligr* 2019;110: 227-231.

112) MeggittSJ,AnsteyAV,MohdMustapaMF, Reynolds NJ,Wakelin S. Diretrizes da Associação Britânica de Dermatologistas para a prescrição segura e eficaz de azatioprina 2011. Br J Dermatol 2011; 165: 711-734.

113) DeoM, Yung A, Hill S, Rademaker M. Metotrexato para tratamento da dermatite atópica em crianças e adolescentes. Int J Dermatol 2014;53: 1037-1041.

114) TaiebY,BaumS, Ben Amitai D,BarzilaiA,Greenberger S. O uso de metotrexato no tratamento da dermatite atópica infantil: um estudo retrospectivo multicêntrico. J Dermatolog Tratar 2019;30: 240-244.

115) Shah N,AlhusayenR, Walsh S, cisalhamento NH. Metotrexato no tratamento da dermatite atópica moderada a grave: um estudo retrospectivo. J Cutâneo Med Surg 2018;22: 484-487

116) Ortiz Z, Shea B, Suarez-AlmazorME,MoherD, Wells GA,Tugwell P. A eficácia do ácido fólico e do ácido folínico na redução da toxicidade gastrointestinal do metotrexato na artrite reumatóide. Uma metaanálise de ensaios clínicos randomizados J Reumatol 1998;25: 36-43.

117) Allison AC. Mecanismos de ação do micofenolatomofetil. Lúpus 2005; Suplemento 1: s2 – s8.

118) Votto M, Delle Cave F, De Filippo M, Marseglia A, Marseglia GL, Brazzelli V, et al. Rapid response to dupilumab treatment in children with moderate-to-severe atopic dermatitis: A case series. Pediatr Allergy Immunol. janeiro de 2022;33 Suppl 27(Suppl 27):31–3.

119) Da J, Ali K, Lu K, Lou H, Qiu Y, Shan J, et al. 17. Off-label use of dupilumab for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children aged below 6 years of age: a case series. Clin Exp Dermatol. fevereiro de 2022;47(2):423–5.

120) Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. 18. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. J Am Acad Dermatol. novembro de 2020;83(5):1282–93.

121) Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 17 de setembro de 2022;400(10356):908–19.

122) Napolitano M, Fabbrocini G, Neri I, Stingeni L, Boccaletti V, Piccolo V, et al. 12. Dupilumab Treatment in Children Aged 6-11 Years With Atopic Dermatitis: A Multicentre, Real-Life Study. Paediatr Drugs. novembro de 2022;24(6):671–8.

- 123) Lasek A, Bellon N, Mallet S, Puzenat E, Bursztejn AC, Abasq C, et al. 13. Effectiveness and safety of dupilumab in the treatment of atopic dermatitis in children (6-11 years): data from a French multicentre retrospective cohort in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. dezembro de 2022;36(12):2423–9.
- 124) Seegräber M, Srour J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2018; 11:467-74. doi: 10.1080/17512433.2018.1449642.
- 125) Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1293-30
- 126) Kavak A, Aydogmuş Ç, Yilmaz K. 19. Dupilumab combined with a short-term narrowband-ultraviolet B phototherapy in a pediatric case of severe atopic dermatitis. *Turkderm Turk arçhofderman Venereol*. 2022;56(1):39–41.
- 127) Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5-14. doi: 10.1111/cea.13491.
- 128) Dupilumab -bula disponível na Internet. São Paulo: Sanofi Medley Farmacêutica. Ltda; 2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Dupixent>. Acessado em: 11/08/2022.
- 129) Bula disponível na internet. <https://www.4bio.com.br/wp-content/uploads/2019/06/Dupixent.pdf>
- 130) Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Tratamento de longo prazo da dermatite atópica moderada a grave com dupilumab e corticosteróides tópicos concomitantes (LIBERTY AD CHRONOS): um ensaio de fase 3 de 1 ano, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Lanceta*. 2017; 389 (10086):2287–2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1
- 131) Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged  $\geq 6$  to  $< 12$  years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol*. [Internet]. 2021 Mai [citado 2023 jan.7];184(5):857–70.
- 132) Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, et al. Dupilumab em crianças de 6 meses a menores de 6 anos com dermatite atópica não controlada: um estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Lanceta*. 2022; 400 (10356):908–919. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01539-2
- 133) Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in

children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 2020 Nov [citado 2023 jan.8];83(5):1282–93.

134) Napolitano M, Fabbrocini G, Potestio L, Fontanella G, Picone V, Bennardo L, et al. A 24-weeks real-world experience of dupilumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. [Internet]. 2022 Ago [citado 2023 jan.7];35(8):e15588

135) Schallreuter K.U., Levenig C., Berger J., Umberto J., Winkelmann R.K., Wegener L., Correia O., Chosidow O., Saiag P., Bastuji-Garin S., et al. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. *Dermatology*. 1993; 186:23–31. doi: 10.1159/000247298.

136) Tofte S, Graeber M, Cherill R, Omoto M, Thurston M, Hanifin JM. Eczema area and severity index (EASI): A new tool to evaluate atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 1o de setembro de 1998;11:S197.