



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO

Cinthia Dinis da Costa

**AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE
PACIENTES EM USO DO DUPILUMABE NO CONTROLE DA
DERMATITE ATÓPICA MODERADA A GRAVE**

RIO DE JANEIRO

2025

Cinthia Dinis da Costa

**AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE
PACIENTES EM USO DO DUPILUMABE NO CONTROLE DA
DERMATITE ATÓPICA MODERADA A GRAVE**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Clínica Médica no Curso de Pós-graduação em Clínica Médica Faculdade de Medicina da Universidade do Federal do Rio de Janeiro

Orientador:

Prof. Dr. Omar Lupi da Rosa Santos - Doutor em Dermatologia FM/UFRJ

RIO DE JANEIRO

2025

CIP - Catalogação na Publicação

D111a Dinis da Costa, Cinthia
AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE
PACIENTES EM USO DO DUPILUMABE NO CONTROLE DA
DERMATITE ATÓPICA MODERADA A GRAVE / Cinthia Dinis
da Costa. -- Rio de Janeiro, 2025.
124 f.

Orientador: Omar Lupi da Rosa Santos .
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Clínica Médica, 2025.

1. Dermatite Atópica. 2. Terapia Biológica. 3.
Qualidade de Vida. I. Lupi da Rosa Santos, Omar .
orient. II. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

Cinthia Dinis da Costa

**AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE
PACIENTES EM USO DO DUPILUMABE NO CONTROLE DA
DERMATITE ATÓPICA MODERADA A GRAVE**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Clínica Médica no Curso de Pós-graduação em Clínica Médica Faculdade de Medicina da Universidade do Federal do Rio de Janeiro

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

FACULDADE DE MEDICINA

COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE Mestrado de Cinthia Dinis da Costa do Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFRJ.....

Aos vinte e dois de maio de dois mil e vinte e cinco, às dez horas, por via remota

(link: <https://us06web.zoom.us/j/89412147544?pwd=04Uka3B9xoOWXn4Ri48tHOPJyqubh8.1.ID> da reunião: 89412147544 Senha : 0uHwu9)

conforme o disposto na Resolução do CEPG n° 128/2022, realizou-se a defesa de dissertação de **Cinthia Dinis da Costa** intitulada: "Avaliação do perfil clínico epidemiológico de pacientes em uso do dupilumabe no controle da dermatite atópica moderada a grave. "

O trabalho foi orientado pelo Professor Omar Lupi. A Banca Examinadora foi presidida remotamente pela Professora Fernanda Carvalho de Queiroz Mello e composta remotamente pelos(as) Professores(as) Sérgio Duarte Dortas Junior, Antônio Macedo D'Acri, Solange Oliveira Rodrigues Valle, Curt Mafra Treu. Iniciados os trabalhos a aluna apresentou, em trinta minutos, os objetivos, a metodologia, os resultados e as conclusões do seu trabalho de dissertação. Em seus comentários, os(as) examinadores(as) procederam à arguição, indicando pontos passíveis de aperfeiçoamento na dissertação. A aluna replicou, agradecendo as sugestões e esclarecendo a sua opinião sobre os itens discutidos pelos(as) examinadores(as). Após a aprovação, a aluna terá prazo máximo de sessenta dias para entregar à Secretaria a documentação exigida, ficando determinado pela Banca que o Prof. Sérgio Duarte Dortas Junior será o responsável para atestar se as modificações realizadas estão de acordo com o exigido pela Banca. Em seguida a Banca Examinadora decidiu pela **APROVAÇÃO** da candidata com nota 9,0. Cumpridas as exigências a candidata fará jus ao **Título de Mestre em Medicina, Área de Concentração: Clínica Médica (Imunologia)**. A defesa remota ocorreu após consentimento do(a) discente, dos(as) orientadores(as), da Comissão Deliberativa do Programa de Pós-graduação, bem como da Banca Examinadora em arguir a candidata de forma remota. Encerrada a sessão, realizada por via remota, foi lavrada a presente ata, que segue assinada remotamente pelo(a) presidente (representando a si e aos membros remotos) da Banca Examinadora em conformidade com a resoluções do CEPG, supracitadas.....

Rio de Janeiro, 20 de agosto de 2025.

Professora Fernanda Carvalho de Queiroz Mello

Presidente da Banca Examinadora



Documento assinado digitalmente

FERNANDA CARVALHO DE QUEIROZ MELLO

Data: 20/08/2025 16:09:23-0300

Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

DEDICATÓRIA

Ao meu Pai Jairo Rocha da Costa, que sempre foi exemplo forte e presente nessa busca em elevar o grau da minha formação científica.

À minha mãe Maria Dolores Marques Dinis da Costa que me herdou a garra para conseguir trabalhar arduamente diariamente antes e durante esse projeto.

Às minhas filhas Maria Fernanda e Isabella que sempre entenderam meus propósitos, nunca questionaram e sem dúvida foram companheiras.

A Juliano meu companheiro de vida.

Para todos que cruzaram esse caminho junto a mim nesses últimos cinco anos, e razões pelas quais eu sempre persisti.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus e à força do Espírito Santo. Foi no silêncio dos estudos que mais pude te ouvir. À um Deus das Lacunas atribuí a responsabilidade pelo que eu ainda não compreendia.

Ao meu orientador Prof. Dr. Omar Lupi da Rosa Santos, pela concessão dessa missão e por primeiramente ter acreditado que eu seria capaz, antes mesmo de mim. " Se vi mais longe do que outros, é porque pude me apoiar nos ombros de um gigante como você " e não me deixou desistir.

Ao Prof. Dr. Sergio Dortas pelo socorro sempre prestado de forma ágil e incondicional, que compreendeu nossas demandas.

Aos pacientes do ambulatório de dermatite atópica do HUCFF, pela participação essencial nesta pesquisa.

A chefe do serviço de Imunologia do HUCFF, Solange Oliveira R. Valle pela oportunidade e paciência.

A todos os amigos do serviço de Imunologia do HUCFF, por me acolher nesse serviço e por todo o carinho.

À estatística, Rosângela, pela ajuda na análise deste trabalho e paciência para sanar todas as dúvidas.

EPÍGRAFE

“Toda nossa ciência, comparada com a realidade, é primitiva e infantil - e,
no entanto, é a coisa mais preciosa que temos. “

Albert Einstein (1879-1955)

RESUMO

COSTA, C. D. **Avaliação do perfil clínico e epidemiológico de pacientes em uso de dupilumabe no controle da dermatite atópica moderada a grave.** Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2025.

Introdução: A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele que afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes. O dupilumabe foi o primeiro imunobiológico aprovado no Brasil para o tratamento da DA moderada a grave. **Objetivos:** Caracterizar o perfil sociodemográfico, clínico e a gravidade da doença dos participantes. Avaliar a evolução dos escores clínicos em três momentos distintos para analisar a resposta terapêutica. Investigar a correlação entre as variações dos escores, especialmente entre o momento basal e a 16ª semana. **Métodos:** Foram incluídos pacientes adultos com indicação para uso de dupilumabe e com acesso à medicação, todos em acompanhamento regular no serviço durante o período do estudo. Após a primeira aplicação foram avaliados nas semanas 0, 4 e 16. Em cada visita, a atividade e gravidade da doença, a intensidade do prurido e o impacto na qualidade de vida foram mensurados por meio dos instrumentos EASI (Eczema Area and Severity Index), IGA (Investigator's Global Assessment), SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), NRS (Escala Numérica de Prurido) e DLQI (Dermatology Life Quality Index). **Resultados:** Observou-se uma variação estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) ao longo do tempo em todos os escores (SCORAD, EASI, NRS, IGA e DLQI). O EASI apresentou redução de 71% entre o início e a 16ª semana. Houve correlação significativa entre as escalas utilizadas. Os únicos eventos adversos relatados foram eritema facial e conjuntivite. **Conclusões:** O uso de dupilumabe resultou em melhora clínica significativa, sendo fortemente recomendada a aplicação consistente de instrumentos como IGA, EASI, SCORAD, NRS e DLQI para o monitoramento dos desfechos clínicos.

Palavras-chave: Dermatite Atópica; Terapia Biológica; Qualidade de Vida.

ABSTRACT

COSTA, C. D. **Evaluation of the clinical and epidemiological profile of patients using dupilumab to control moderate to severe atopic dermatitis.** Dissertation (Master's in Internal Medicine) – Faculty of Medicine, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2025.

Introduction: Atopic Dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease that significantly affects patients' quality of life. Dupilumab is the first biologic therapy approved in Brazil for the treatment of moderate to severe AD. **Objectives:** To characterize the sociodemographic and clinical profile, as well as disease severity, of the participants. To evaluate the progression of clinical scores at three time points in order to assess therapeutic response. To investigate the correlation between score variations, particularly between baseline and week 16. **Methods:** Adult patients with no indication for dupilumab use and access to the medication were included, all under regular follow-up at the service during the study period. After the first application, they were evaluated at weeks 0, 4 and 16. At each visit, disease activity and severity, pruritus intensity and impact on quality of life were measured using the instruments EASI (Eczema Area and Severity Index), IGA (Investigator's Global Assessment), SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), NRS (Numerical Rating Scale for itch), and DLQI (Dermatology Life Quality Index). **Results:** A statistically significant variation ($p < 0.0001$) was observed over time across all assessment scores, including SCORAD, EASI, NRS, IGA, and DLQI. The EASI demonstrated a 71% reduction from baseline to week 16. Significant correlations were found among the assessment scales. Adverse events were limited to facial erythema and conjunctivitis. **Conclusions:** Dupilumab resulted in significant clinical improvement. The consistent use of tools such as IGA, EASI, SCORAD, NRS, and DLQI is strongly recommended for monitoring patient outcomes.

Keywords: Atopic Dermatitis; Biologic Therapy; Quality of Life.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - EASI nos momentos basal, 4 ^a e 16 ^a semana.....	57
Gráfico 2 - SCORAD nos momentos basal, 4 ^a e 16 ^a semana.....	57
Gráfico 3 - IGA nos momentos basal, 4 ^a e 16 ^a semana.....	57
Gráfico 4 - NRS nos momentos basal, 4 ^a e 16 ^a semana.	57
Gráfico 5 - DLQI nos momentos basal, 4 ^a e 16 ^a semana.	57

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Prevalência de 1 ano de dermatite atópica (DA) diagnosticada por médico em adultos avaliada no ano 2000 ou posterior por continentes.	6
Quadro 2 - Resumo dos resultados do estudo sobre a incidência de dermatite atópica em crianças e adultos a partir do ano 2000	7
Quadro 3 - Terapias direcionadas na dermatite atópica moderada a grave.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização da amostra.	52
Tabela 2 - Análise longitudinal dos escores.....	53
Tabela 2.1 - Descritiva das variáveis numéricas, em estudo, na amostra total.	54
Tabela 3 - Descritiva dos deltas relativos dos escores. (HUCFF/UFRJ, n = 14).....	55
Tabela 3.1 - Descritiva dos deltas relativos dos escores na amostra total.....	56
Tabela 4 - Correlação entre os deltas relativos (basal à 16ª semana) dos escores.	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Evolução de subconjuntos patológicos de células T em pacientes com dermatite atópica desde a infância até a idade adulta.....	10
Figura 2 – Fatores de riscos e protetivos.....	11
Figura 3 -Imunologia translacional na DA.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP	<i>Anti Microbial Peptide</i> (Peptideo Antimicrobiano)
APC	<i>Antigen - Presenting Cell</i> (Célula Apresentadora de Antígeno)
CCL17/TARC	Quimiocina de atração de células T (CCL17)
CRTH2	<i>Prostaglandin DP2 receptor</i> (Receptor 2 da prostaglandina D2)
DA	Dermatite Atópica
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i> (Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia)
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido Desoxirribonucleico)
EASI	<i>Index Eczema Severity Area</i> ((Índice de Gravidade e Área do Eczema)
FLG	<i>Filaggrin</i> (Filagrina)
GWAS	<i>Genome Wide Associatio Studies</i> (Estudos de Associação Genômica Ampla)
HADS	<i>Hospital anxiety and Depression Scale</i> (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão)
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da Imunodeficiência Humana)
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IEC	<i>International Eczema Council</i>
IGA	<i>Investigator Global Assessment</i> (Avaliação Global do Investigador)
IgE	Imunoglobulina E
IgG4	Imunoglobulina G subclasse 4
IL	Interleucina
ILC	Células Linfóides Inatas
INF- γ	Interferon Gama
ISAAC	<i>Internacional Society for Asthma and Allergies in Children</i> (Sociedade Internacional para Asma e Alergias em Crianças)
JAK	<i>Janus kinase</i>
Kg	Quilograma
LDH	<i>Lactate dehydrogenase</i> (Lactato Desidrogenase)
LTCD4	Linfócitos T CD4
Mg	Miligrama
MHC	<i>Major Histocompatibility cell</i> (Complexo de histocompatibilidade)
ml	Mililitro

NK	<i>Natural killer</i> (Matadoras Naturais)
NRS	<i>Numeric Rating Scale</i> (Escala de Avaliação Numérica de Prurido)
OX40L	OX40 ligante
PDE	Phosphodiesterase
PO – SCORAD	<i>Patient Oriented Scoring Atopic Dermatitis</i> (Instrumento de Autoavaliação da Dermatite Atópica)
POEM	<i>Patient - Oriented Eczema Measure</i> (Medida de Eczema Orientado ao Paciente)
PPD	Derivado de Proteína Purificada ou teste tuberculínico
PROMs	Medidas de resultados relatados pelo paciente
PROMs	<i>Patient Reported Outcome Measures</i> (Medidas de Resultados Relatados pelo Paciente)
QV	Qualidade de vida
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> (Ensaio Clínico Randomizado)
RX	Radiografia
SCORAD	<i>Scoring Atopic Dermatitis</i> (Escore de Dermatite Atópica)
SIA	Sistema Imune Adaptativo
SII	Sistema Imune Inato
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF	Fator de Transformação de Crescimento Beta
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Purificada
Th1	<i>Lymphocytes T helper 1</i> (Linfócitos T auxiliares tipo 1)
Th2	<i>Lymphocytes T helper 2</i> (Linfócitos T auxiliares tipo 2)
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> (Fator de Necrose Tumoral)
TSLP	<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i> (Linfopoietina do Estroma Típico)
VAS	<i>Itch Visual Analogue Scale</i> (Escala Visual Analógica)
VRS	<i>Itch Verbal Rating Scale</i> (Escala de Classificação Verbal)
WES	(Sequenciamento Exoma Completo)
WGS	(Sequenciamento de Genoma Completo)

Sumário

DEDICATÓRIA	i
AGRADECIMENTOS.....	iii
EPÍGRAFE.....	iv
RESUMO	v
LISTA DE GRÁFICOS	vii
LISTA DE QUADROS.....	viii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xi
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA E FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	3
2.1 Critérios Clínicos	3
2.2 Epidemiologia	4
2.3 Etnia e Fenótipos.....	8
3 IMUNOPATOGENÊSE	11
3.1 Fatores genéticos.....	12
3.2 Hereditariedade	13
3.3 Barreira Cutânea.....	15
3.4 Microbioma Cutâneo.....	16
3.5 Fatores Ambientais.....	18
3.6 COVID-19.....	18
3.7 Biomarcadores.....	21
3.8 Prurido.....	24
3.9 Fatores Imunológicos	24
3.10 Marcha Atópica.....	28

3.11. Doenças de Perfil Imune Tipo 2.....	28
3.12 Autoimunidade.....	30
3.13 Tratamento	32
4 CRITÉRIOS E ÍNDICES DE GRAVIDADE.....	35
4.1 Dupilumabe e instrumentos avaliação.....	42
5 JUSTIFICATIVA.....	44
6 OBJETIVOS	45
6.1 Objetivo primário	45
6.2 Objetivos secundários	45
6.3 Materiais e métodos	45
6.3.1 Tipo de estudo	45
6.3.2 População	45
6.3.3 Critérios de Inclusão	46
6.3.4 Critérios de Exclusão	46
6.3.5 Tamanho da amostra	46
6.3.6 Descrição das variáveis do estudo.....	47
6.4 Coleta de dados	48
6.4.1 Instrumentos de coleta.....	48
6.4.2 Processo de coleta de dados	48
6.5 Análise Estatística	49
7 ASPECTOS ÉTICOS.....	50
8 RESULTADOS.....	51
9 DISCUSSÃO.....	60
Limitações :	62
10 CONCLUSÃO	63
11 REFERÊNCIAS.....	65

12 APÊNDICES.....	76
12.1 Apêndice A.....	76
12.2 Apêndice B.....	79
12.3 Apêndice C.....	80
12.4 Apêndice D.....	93
15 ANEXO.....	97
15.1 Anexo A.....	97
15.2 Anexo B.....	102
15.3 Anexo C.....	103
15.4 Anexo D.....	104
15.5 Anexo E.....	105
15.6 Anexo F.....	106

1 INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma dermatose inflamatória pruriginosa crônica imunomediada recidivante, caracterizada primordialmente por um fenótipo de resposta imune tipo 2 e pode estar associada à inflamação sistêmica. Um terço dos pacientes apresentam a forma moderada a grave, há uma grande necessidade não atendida de controle de doença a longo prazo, esses pacientes têm maiores chances de depressão e suicídio. (PATEL, KEVIN R. *et al.*, 2019) Comumente a doença limita o estilo de vida (51,3%), leva a evitar a interação social (39,1%) e impacto nas atividades (43,3%). O sintoma mais oneroso é o prurido (54,4%) seguido do ressecamento excessivo/descamação (19,6%) e pele vermelha/inflamada (7,2%). (SILVERBERG, J.I. *et al.*, 2019) Devido à complexa patogênese da DA, que envolve defeitos da barreira cutânea, disfunção imune e alterações do microbioma mediadas por fatores genéticos, ambientais e psicológicos, uma única abordagem terapêutica dificilmente é capaz de alcançar o controle da doença. O tratamento ideal é direcionado ao controle da doença a longo prazo, com redução de crises e manutenção de boa qualidade de vida. Além disso, as abordagens de tratamento dependem de variações geográficas, econômicas, geno e fenotípicas. (ALEXIS, A. F. *et al.*, 2019).

Há um efeito prejudicial na vida dos pacientes e suas famílias ao longo da vida, com impactos profundos na qualidade de vida, impactos sociais, acadêmicos e ocupacionais. (CORK, M.J. *et al.* 2020). As pesquisas incluindo avaliações como essas em centros de atendimento terciário, levando-se em conta que a população representou a porção mais grave espectro e mais pesada carga de doença infelizmente engloba custos ainda não mensurados em toda sua amplitude com aspectos jurídicos e financeiros que impactam na prática clínica da dermatologia e imunologia brasileira.

Os principais tratamentos disponíveis incluem hidratantes tópicos, corticosteroides tópicos, inibidores tópicos de calcineurina, fototerapia e imunossupressores sistêmicos. A DA moderada a grave é frequentemente refratária aos tratamentos tópicos de primeira linha; enquanto os imunossupressores sistêmicos nem sempre são eficazes e ainda apresentam efeitos adversos significativos.

As deficiências dos principais tratamentos levaram ao desenvolvimento de imunoterapias tópicas e sistêmicas direcionadas para as vias diretamente responsáveis pela DA, surgiu a oportunidade de tratamento com um imunobiológico dupilumabe, que se esse a um receptor e age na transdução do sinal pró-inflamatório. Assim, ao inibir a ativação do IL-4R α nos nervos sensoriais, a sensação de prurido é diminuída. Em comparação com

imunossupressores sistêmicos como metotrexato e ciclosporina, é administrado de forma mais conveniente e fornece imunomodulação mais direcionada. Inicialmente foram 2 ensaios clínicos financiados pela Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals; SOLO 1 e SOLO 2 (SIMPSON EL *et al.*, 2016) sendo esses os dois primeiros estudos clínicos randomizados, controlados por placebo, de fase 3, de desenho idêntico em adultos com dermatite atópica moderada a grave antes inadequadamente controlada com medicamentos tópicos, onde o uso do dupilumabe por 16 semanas, melhorou os sinais e sintomas da dermatite atópica, incluindo o prurido, sintomas de ansiedade e depressão e qualidade de vida, em comparação com o placebo.

Os eventos adversos relatados nos ensaios clínicos foram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, reações no local da injeção, infecções de pele e conjuntivite. Estes foram de natureza leve a moderada, e as taxas gerais de eventos adversos ocorreram com frequência semelhante entre os grupos de tratamento e placebo. Não houve preocupações sérias significativas de segurança identificadas nos ensaios clínicos. Sendo assim o dupilumabe em monoterapia ou com o uso concomitante de corticosteroides tópicos, foi o proposto e aprovado, nos Estados Unidos em março de 2017, na Europa em setembro de 2017 e no Brasil em dezembro de 2017, para o tratamento de pacientes adultos com DA moderada a grave. Com objetivo maior além de observar, registrar, documentar de forma ética, uma série de casos num cenário de vida real, de natureza descritiva e analítica cujos dados obtive através da aplicação de questionários, escores clínicos, entrevistas, depoimentos e também análise dos prontuários pacientes com DA moderada grave residentes no estado do Rio de Janeiro, pertencentes ao programa de Dermatite Atópica do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) para avaliação epidemiológica e clínica, em pacientes adultos com histórico de doença há mais de 3 anos, já tendo sido submetido a outras terapias imunossupressoras, sem controle adequado, utilizando da seguinte metodologia : todos os pacientes com DA tratados com Dupilumabe desde abril de 2020 até setembro de 2021 foram incluídos no estudo, foram avaliados em 3 momentos; na semana 0, 4 e 16, após a primeira injeção de Dupilumabe. Em cada visita, a atividade de doença foi medida pelo EASI (Índice de Área e Severidade do Eczema), SCORAD (Escore de Dermatite Atópica), IGA (Avaliação Global do Investigador), NRS (Escala Numérica de Prurido) e DLQI (Índice de qualidade de Vida em Dermatologia)

2 REVISÃO DE LITERATURA E FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 Critérios Clínicos

Dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele, com lesões que mostram morfologia e distribuição típicas e cuja característica é prurido intenso e disfunção na barreira cutânea. A DA manifesta-se em pacientes com histórico pessoal ou familiar de doenças atópicas como asma e rinite. Sua apresentação clínica é caracterizada por um largo espectro clínico que varia dependendo da idade do paciente. Apresenta como características clínicas: o prurido, lesões crônicas ou recidivantes, com distribuição e morfologia variável conforme a idade (ANTUNES *et al.*, 2017). A lesão clássica é o eczema, definido como uma inflamação cutânea, com os seguintes achados clínicos: eritema, pápula, sero pápula, vesículas, escamas, crostas e liquenificação e achados histológicos inespecíficos, como espongiose, acantose, paraceratose, infiltrado linfocítico e exocitose. Como manifestação clínica na fase adulta configura-se o eczema crônico, com lesões liquenificadas, principalmente nas regiões flexurais e mãos. A face e as mãos frequentemente são as regiões mais acometidas nesta faixa etária e lesões localizadas nos mamilos podem ocorrer com frequência nas mulheres e adolescentes jovens.

O artigo de revisão que melhor resume os aspectos históricos, a expressão clínica e a fisiopatologia que levaram ao surgimento dos termos atopia e dermatite atópica, uniu critérios diagnósticos atuais e explorou ainda mais a possibilidade de desenvolver critérios diagnósticos quantitativos de DA com base na importância das características atópicas. A palavra 'Atopia', introduzida em 1923, denotava 'a sensação de uma doença estranha sem um lugar preciso no corpo'. Uma década depois, Sulzberger e Hill definiram pela primeira vez "dermatite atópica". Os critérios pioneiros bem reconhecidos, 'Hanifin & Rajka' (Acta Derm Venereol, 92, 1980, 44), foram desenvolvidos empiricamente com base na 'experiência clínica' e no consenso de especialistas. Ao contrário dos amplamente usados, um tanto anamnésicos 'Critérios do Reino Unido' (1994), eles possuem estudos de validação formal, mas parecem abordar bem vários fenótipos atópicos. Prurido, xerose, morfologia / distribuição típica de dermatite e tendência a um curso recidivante / crônico são características básicas comuns nos critérios de DA, enquanto a sensibilidade cutânea, hereditariedade e vários estigmas atópicos mal definidos também parecem compreender o fenômeno atópico. Fenótipos e genótipos específicos estão surgindo agora, permitindo-nos classificar melhor os

pacientes com DA, mas a influência deles no diagnóstico de DA ainda não está clara. Poucos modelos de diagnóstico usam sistemas de pontuação quantitativa para estabelecer casos de DA da população normal, o que, no entanto, pode ser útil para estudar e controlar melhor esta doença. Estudos observacionais prospectivos de longo prazo, ainda serão necessários. (ANDERSEN RM, *et al.* 2016)

A variação substancial nos critérios diagnósticos usados para identificar a dermatite atópica leva a desafios na descrição da epidemiologia do distúrbio. Em estudos epidemiológicos, os critérios da Sociedade Internacional para Asma e Alergias em Crianças (ISAAC) são amplamente utilizados e validados em diferentes contextos. Os resultados apóiam a adequação desses critérios para estimar a prevalência em nível populacional, embora exibam um desempenho pior em países com baixa prevalência de dermatite atópica do que em países com alta prevalência. Dados de saúde coletados de rotina estão cada vez mais sendo usados para abordar questões sobre epidemiologia e resultados de longo prazo da dermatite atópica, mas as abordagens para definir esse transtorno em dados de rotina são heterogêneas; uma revisão sistemática mostrou que a variação na prevalência de dermatite atópica era três vezes maior com alguns critérios usados para identificar a condição do que com outros. (LANGAN SM *et al.*, 2020)

2.2 Epidemiologia

É uma das doenças mais frequentes da infância, e sua prevalência chega a 20% em bebês e 2,1 a 4,9% em adultos na Europa, América do Norte e Japão. A incidência anual de novos casos de DA em pacientes abaixo de 17 anos de idade nos EUA é de 11%; 85% dos pacientes com DA manifestam a doença pela primeira vez antes dos 5 anos, mas 20-40% das crianças com DA persistem com a doença de pele na idade adulta. Uma prevalência global estimada de 0,02% - 8,1% em adultos. Dados epidemiológicos mostram que a prevalência, apresentação clínica e gravidade da DA variam entre diferentes populações, assim como o acesso a cuidados de saúde e tratamento. (ARRUDA LK, *et al.*, 2021)

Na população brasileira, prevalência de sintomas de DA foi de 8,2 % em crianças e 5 % em adolescentes. Em adultos, estudos recentes estimaram prevalência ao redor de 10 %, e persistência da doença cujo início ocorreu na idade adulta, maior do que se supunha. (ANTUNES AA, *et al.* 2017).

Ao revisar 7.207 estudos epidemiológicos de prevalência e incidência em 2019; 378 estudos de qualidade moderada / boa foram incluídos; 352 sobre a prevalência de DA e 26 sobre a incidência de DA. No século 21, a prevalência anual de DA diagnosticada por médico variou de 1,2% na Ásia a 17,1% na Europa em adultos e de 0,96% a 22,6% em crianças na Ásia. A incidência anual variou de 10,2% (intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 9,9-10,6) na Itália a 95,6 (IC 95% 93,4-97,9) por 1.000 pessoas-ano em crianças na Escócia. Havia poucos estudos recentes sobre a incidência de DA no século 21 e nenhum estudo apenas em adultos; a maioria dos estudos foi realizada na Europa e nos EUA. Ainda são necessários estudos epidemiológicos sobre DA na infância e na idade adulta em diferentes continentes, principalmente sobre a incidência de DA na idade adulta. (BYLUND S *et al.*, 2020).

Quadro 1 - Prevalência de 1 ano de dermatite atópica (DA) diagnosticada por médico em adultos avaliada no ano 2000 ou posterior por continentes.

Estudo	Tipo de Estudo	n	Idade (anos)	Prevalência de um ano de DA diagnosticada por médico				
				Europa (%)	África (%)	América do Norte (%)	América do Sul (%)	Ásia (%)
Abuabara et al. 2018 (195)	Registros de saúde	848,435	18-74	5.1				
Abuabara et al. 2019 (34)	Rede de melhoria da saúde	8,604,333	75-99	8.7				
Barbarot et al. 2018 (210)	Estudo Pesquisa Transversal multinacional	US (n=19,986)	18-64	Em geral 4.9		US 3.5		2.1 (Japão)
		Canadá (n=10,004)				Canadá 4.4		
		França (n=9,964)						
		Alemanha (n=9,971)			2.2 (Alemanha)			
		Italia (n=9,897)			8.1 (Itália)			
		Espanha (n=9,24)						
Hwang et al. 2010 (255)	Registro Seguro Nacional de Saúde	997,729	Todas as idades +-DP					1.2
Latvala et al. 2005 (32)	Avaliação de serviços militares	1.4 milhões	33.8+-20.70					
			18-19	1.2				
Werfel et al. 2018 (374)	Pesquisa transversal	9,971	18-65	2.3				
Zietze et al. 2018 (373)	Dados do seguro de saúde	3.3 milhões	18+	1.6-1.9				

DP: Desvio Padrão; PG: Prática geral

Fonte: Modificado de BYLUND S *et al.*, 2020.

Quadro 2 - Resumo dos resultados do estudo sobre a incidência de dermatite atópica em crianças e adultos a partir do ano 2000

Autor, Ano e Referência	Tipo de Estudo	Ano de inscrição/início do estudo	Tamanho do estudo (n participantes)	Mulheres (%)	País	Anos de idade (intervalo) na inscrição do estudo	Idade anos no final do estudo	Definição de eczema	Definição de incidência	Um ano incidência de base (se aplicável)	Um ano incidência (95 % IC)	Incidência masculina	Incidência feminina
Ananda C et al., 2009 (87)	Cohort	1995	NR	NR	Escócia	Todas idades	Todas idades	8	Taxa de incidência de eczema por 1000 pacientes por ano	NR	10.2 (9.9-10.6)	8.8 (8.4-9.2)	11.6 (11.1-12.1)
Cantarutti et al., 2006 (37)	Cohort	2006-12	145,233	47.9	Itália	0-13	0-13	6	Diagnóstico Médico e Sintoma	14.1 (13.4-14.7)	16.5 (15.6-17.5)	NR	NR
Halkjaer LB et al., 2016 (344)	Birth cohort	2001	411	50.6	Dinamarca	com 1 mes de idade	1-2	Agendado visitas a cada 6 meses. Idade no último acompanhamento 3 anos.	Incidência de DA por ano	10% de 1 ano até 2 anos	NR	NR	NR
Mebhrath et al., 2016 (38)	Cohort	2012-14	13,734	NR	Reino Unido	0	3-7	mediana 5-55 variação 0-7.6	Taxa de incidência por 1000 pessoas/ano	NR	95.6 (93.4-97.9)	96.5 (93.4-99.7)	94.8 (91.7-98)
Mebhrath et al., 2016 (38)	Cohort	2012-14	13,734	NR	Reino Unido	0	3-7	mediana 5-55 variação 0-7.6	Incidência um ano, %	52.4 (51.5-53.2)	NR	NR	NR
Mohn et al., 2016 (38)	Cohort	2009-15	357,451 (2009) 373,954(2014)	NR	Noruega	< 6	6-12	6	Taxa de incidência por 1000 pessoas/ano	2009: 0.028 (0.028-0.029)	2014: 0.034 (0.033-0.035)	NR	NR
Simpson et al., 2008 (52)	Cohort	2001-05	> 30 milhões	NR	Reino Unido	Todas idades	NR	4	Taxa de incidência por 1000 padronizada por 1000 pacientes. ano	9.6 (9.5 - 9.7)	13.6 (13.5-13.7)	NR	NR

NR: Não Reportado. DP: Desvio Padrão. DA: Dermatite Atópica.

Fonte: Modificado de BYLUND S *et al.*, 2020

2.3 Etnia e Fenótipos

Um estudo investigou as diferenças étnicas e raciais na epidemiologia da DA, caracterizando clínica e fenótipos por cor e sangue. Taxas gerais mais altas de DA foram encontradas na África e Oceânia, em oposição à Índia e ao norte e leste da Europa. Nos Estados Unidos, a prevalência de DA foi maior em crianças afro-americanas (19,3%) em comparação com crianças europeias (16,1%). Embora vários estudos tenham encontrado mutações de perda de função da filagrina de forma consistente em até 50% dos pacientes europeus e 27% dos asiáticos com DA, as mutações do gene da filagrina (FLG) foram 6 vezes menos comuns em pacientes afro-americanos do que em europeus americanos, mesmo em pacientes com doenças graves. Assim, as mutações FLG parecem desempenhar um papel menos patogênico em pacientes de origem africana do que em indivíduos de ascendência europeia ou asiática. O fenótipo imune de todos os grupos étnicos foi caracterizado por forte ativação de Th2, mas existem diferenças importantes na polarização imune entre as diferentes etnias. Pacientes asiáticos com DA tiveram ativação Th17 / Th22 mais forte do que pacientes afro-americanos e europeus com DA, ao passo que pacientes afro-americanos tiveram os níveis séricos de IgE mais altos entre todos os grupos, embora sem ativação de Th1 e Th17. (BRUNNER PM *et al.*, 2019).

Avanços em pesquisas recentes indicam que a DA é uma doença complexa caracterizada por diferentes subtipos / fenótipos com base na idade, cronicidade da doença, etnia, função da filagrina, nível de IgE e mecanismos / fenótipos moleculares subjacentes. Essa heterogeneidade advoga contra as abordagens terapêuticas tradicionais do tipo "tamanho único" ainda usadas para tratar a DA. As abordagens da Medicina de precisão, que buscam prevenção e tratamento de doenças direcionadas, personalizadas e baseadas em monotipos, contam com definições detalhadas da variabilidade da doença em diferentes fenótipos. Estudos demonstraram que a DA abriga diferentes fenótipos em diferentes grupos etários e etnias e de acordo com os níveis de IgE e de mutação da filagrina. Estes incluem comparações entre pacientes europeus americanos versus asiáticos, crianças versus adultos, doença intrínseca versus extrínseca (nível de IgE) em pacientes com e sem mutações na filagrina. Terapias direcionadas a diferentes eixos de citocinas e outros mecanismos envolvidos na patogênese da doença, que atualmente estão sendo testados para pacientes com DA em todo o espectro da doença, irão expandir nossa capacidade de dissecar a contribuição relativa de cada uma dessas vias para a perpetuação da doença. (CZARNOWICKI T *et al.*, 2019).

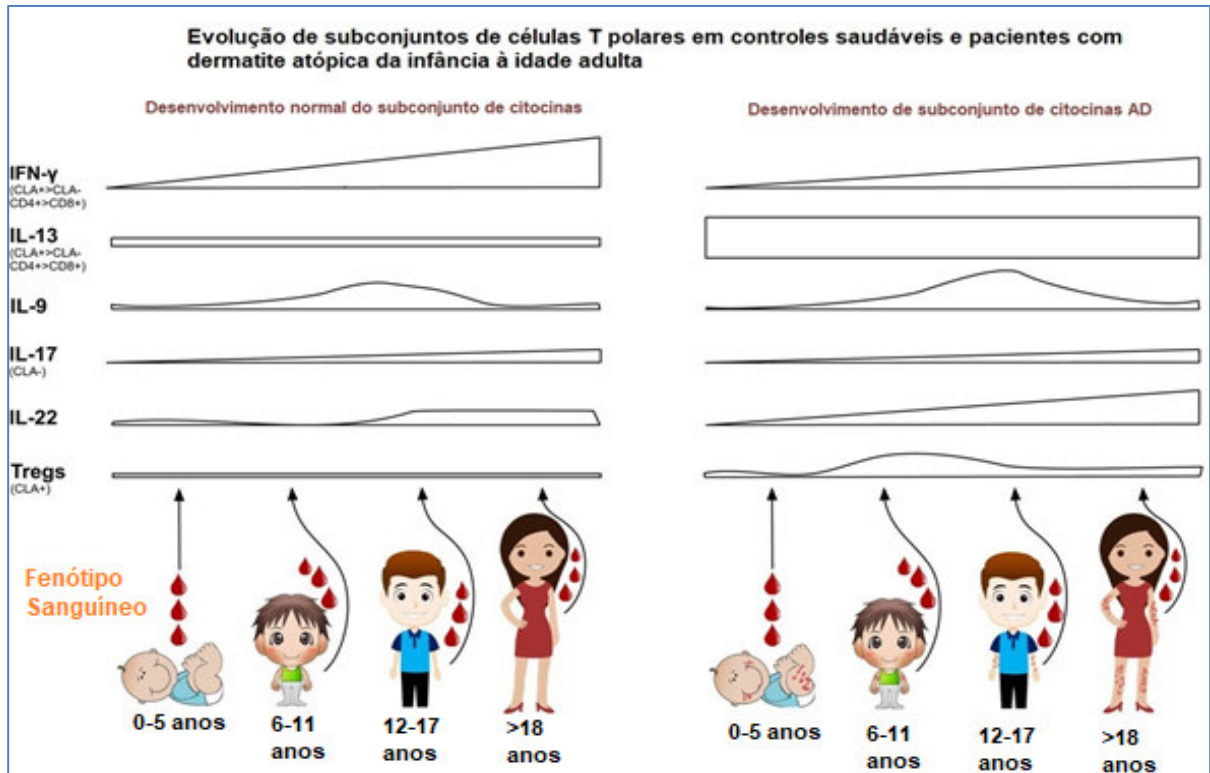
Fernandes L, S. A., 2021 demonstrou que os dados do nosso Ambulatório de DA do serviço de Imunologia do HUCFF corroboram os achados de outros estudos epidemiológicos, com maior prevalência no sexo feminino, com faixa etária acima dos 18 anos correspondendo 77,1% dos casos, o que demonstra uma persistência da doença. Também observou o estresse emocional (90%) como o principal fator desencadeador da DA, o que leva a um prejuízo da qualidade de vida e laborativa. Na nossa amostra, 91,4% apresentaram xerose, o que pode ter contribuído para o desenvolvimento de prurido (100%) e, conseqüentemente, insônia (74,3%). As comorbidades relacionadas a atopia mais frequente foram rinite alérgica (55,7%), asma (44,3%), ceratocone (4,3%). Encontrou 97,1% de positividade para a dosagem da IgE total sérica. Observou-se, que existe variação significativa no SCORAD do pré para pós-tratamento ($p < 0,0001$), com uma melhora de 45 pacientes (64,3%) e sem alteração de 25 pacientes (35,7%).

Em um estudo de base populacional do Reino Unido de indivíduos que se apresentaram à atenção primária, aproximadamente 4% dos adultos apresentavam doença grave. Embora a prevalência da DA tenha atingido um patamar em muitos países de alta renda, ela continua a aumentar em países de baixa e média renda. O aumento notável na prevalência nos últimos 30 anos sugere que fatores ambientais são importantes na etiologia da dermatite atópica. A chamada hipótese da higiene é frequentemente discutida como uma possível explicação, apoiada por um gradiente socioeconômico inverso e uma associação com o número de irmãos. Outras evidências que apoiam a importância dos fatores ambientais na dermatite atópica incluem gradientes urbano-rurais na prevalência, o aumento substancial na prevalência na antiga Alemanha Oriental após a reunificação, e a prevalência reduzida em famílias agrícolas. Dados ecológicos nos Estados Unidos, a prevalência de DA foi maior em crianças afro-americanas (19,3%) em comparação com crianças euro-americanas (16,1%). (BRUNNER, P. M *et al.*, 2019).

Os EUA apoiam uma baixa prevalência de dermatite atópica em áreas com alta umidade, temperatura e exposição à luz ultravioleta. Variações em prevalência de DA por etnia foram relatadas; Estudos dos EUA relatam maior prevalência em indivíduos afro-americanos (17%) do que em brancos (11%), com resultados semelhantes para crianças caribenhas negras em comparação com crianças brancas em estudos mais velhos no Reino Unido.

Essas variações nos dados epidemiológicos refletem interações multifatoriais entre genética, características imunológicas e ambientais da doença.

Figura 1 - Evolução de subconjuntos patológicos de células T em pacientes com dermatite atópica desde a infância até a idade adulta.

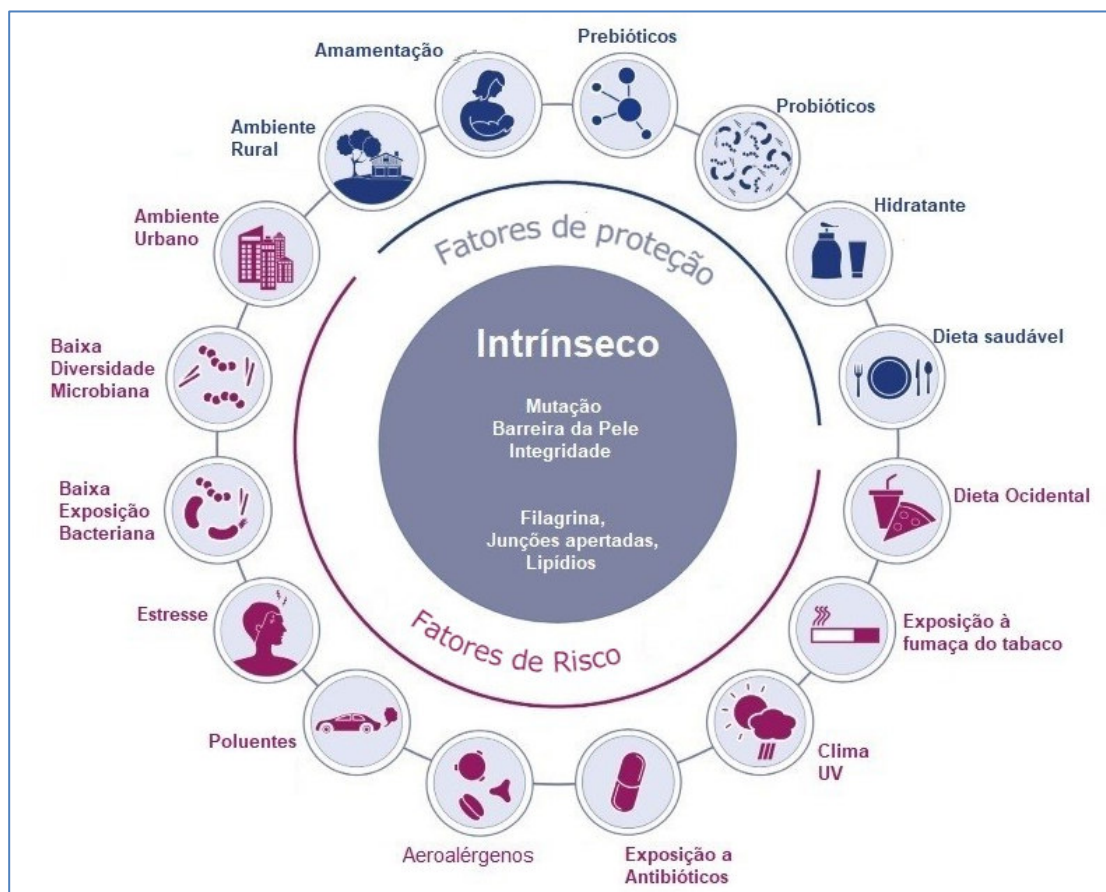


Fonte: Modificado de <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.031>

3 IMUNOPATOGÊNESE

A complexa patogênese da DA envolve defeitos da barreira cutânea, disfunção imune e alterações do microbioma mediadas por fatores genéticos, ambientais e psicológicos, uma única abordagem terapêutica dificilmente é capaz de alcançar o controle da doença. Indivíduos suscetíveis expostos a fatores extrínsecos ambientais como viver em ambiente urbano, expostos à poluentes, fumaça, tabaco, níveis aumentados de estresse, alimentação desequilibrada, baixa diversidade microbiana e exposição a antibióticos associados a fatores intrínsecos como historia familiar de atopia, mutações no gene da FLG, polissensibilização, diminuição de ácidos graxos de cadeia curta no intestino das crianças entre outras condições médicas influenciam o surgimento e ou exacerbação da DA.

Figura 2 – Fatores de riscos e protetivos.



Fonte: Modificado de HULPUSH *et al*, 2021.

3.1 Fatores genéticos

Na última década, houve uma mudança de paradigma em nossa compreensão dos mecanismos que causam a DA. Afastando-se de uma visão puramente imunológica, os estudos genéticos têm desempenhado um papel importante na compreensão dos defeitos da barreira epidérmica. No futuro, esperamos por descobertas mecanísticas semelhantes lideradas por descobertas de genes, que essas descobertas continuem a informar os esforços de desenvolvimento de drogas e medidas de segurança e que as informações genéticas pessoais possam ser incluídas nos cuidados clínicos de rotina para ajudar na prevenção e no tratamento da DA. A base para essas implementações é a crescente genômica de alto rendimento em grande escala, incluindo o GWAS (estudos de associação genômica ampla), WES (sequenciamento de todo exoma) e WGS (sequenciamento de todo genoma), possibilitada por biobancos de base populacional em combinação com informações de registros eletrônicos de saúde. Juntas, essas atividades aumentarão a interpretação e validação funcional, e estudos futuros provavelmente levarão os efeitos gene-gene e gene-ambientais em maior consideração e incluirão tecnologias multiômicas. (BUDU-AGGREY, ASHLEY *et al.*, *et al.*, 2023).

Foram realizados dois estudos sobre o genoma de crianças com DA: um em famílias na Alemanha e Escandinávia, e outro em crianças inglesas. O primeiro encontrou ligação com uma região do cromossoma 3q21, e o segundo encontrou relação entre DA ou DA associada à asma com três regiões: 1q21, 17q25 e 20p. Além disto, estes estudos mostraram também associação da IgE sérica total com as seguintes regiões: 3q21, 5q31 e 16q. Um outro estudo sobre genoma da DA, realizado em adultos suecos, encontrou associação com o cromossoma 3p (24-22). Utilizando o escore de gravidade da DA, os pesquisadores observaram associação com as regiões: 3q14,13q14, 15q14-15 e 17q21. O cromossoma 13q14 também tem sido associado à criança com atopia e asma. Outro aspecto interessante é que as regiões 1q21, 17q25 e 20p associadas à DA também apresentam genes de suscetibilidade para a psoríase. Estes achados sugerem que regiões contendo genes polimórficos, que afetam a inflamação cutânea e a imunidade, podem ser compartilhados por DA e psoríase, sendo responsáveis por aspectos comuns a ambas doenças. Nos últimos anos, as novas tecnologias de sequenciamento genético foram utilizadas nas pesquisas envolvendo DA, 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 relacionados à mutação do gene da filagrina (FLG). Os genes da via de sinalização do tipo Th2

representam a segunda associação mais documentada nos estudos independentes: Interleucinas (IL)-4, IL-13, IL-4RA, IL-13RA1, IL-13RA2 e STAT6, além do gene da linfopoetina tímica (TSLP), seus receptores IL-7R e TSLPR, e IL-31. Na categoria dos genes de barreira cutânea, foi observada uma associação com os genes LAMA351, TMEM79, filagrina-2 (FLG2) e LELP1. Recentemente, a via de sinalização da vitamina D tem sido estudada, e alguns polimorfismos no seu receptor e no CYD27A1 têm sido associados a gravidade da DA. (ANTUNES *et al.*, 2017).

3.2 Hereditariedade

Estudos familiares mais recentes indicaram risco três a cinco vezes maior de uma pessoa desenvolver DA se um ou ambos os pais tiverem histórico de DA. Estudos com gêmeos de DA mostram que gêmeos monozigóticos exibem taxa de concordância aproximadamente três vezes maior do que gêmeos dizigóticos. Uma revisão sistemática que incluiu informações de 35.155 pares de gêmeos estimou a herdabilidade da DA em aproximadamente 75%, o que é considerado uma alta herdabilidade para um traço complexo. Com base em seu papel teórico na patogênese da doença, numerosos estudos de genes candidatos foram realizados para elucidar o fundo genético da DA. Isso inclui genes envolvidos na diferenciação epidérmica, imunidade cutânea sistêmica. Genes destacados identificados por estudos de genes candidatos compreendem os genes que codificam interleucina (IL) -4, o receptor de IL-4 e IL-13, todos localizados no agrupamento de citocinas Th2 no cromossomo 5q31.1. GWAS provou ter sucesso no mapeamento de áreas nos cromossomos humanos (loci) que influenciam AD, esse estudo incluiu populações de ancestrais europeus, africanos, japoneses e latinos e identificou 10 novos loci de risco, aumentando o número total de loci de risco conhecidos para 31. Dos loci identificados, vários são comuns para outras condições atópicas (asma, sensibilização alérgica, alergia autorrelatada), apoiando mecanismos atópicos comuns. Isso foi investigado por Ferreira *et al.*, onde fatores de risco genéticos foram identificados entre asma, rinite e eczema. Eles identificaram 136 variantes de risco independentes, das quais 73 eram novas; efeitos específicos da doença foram detectados para apenas 6 variantes, confirmando um risco genético compartilhado entre os fenótipos atópicos. Foi demonstrado que as variantes de risco desregulam a expressão de genes relacionados ao sistema imunológico. Esses resultados foram explorados usando testes baseados em genes, e 11 loci de risco adicionais para doenças alérgicas foram descobertos.

Relações causais foram investigadas através RM (randomização mendeliana), método que usa variantes genéticas para fazer inferência causal de exposições ambientais não genéticas. Esses estudos alavancam a segunda lei de Mendel de que a herança de um traço é independente de outros traços. A DA mostra grande heterogeneidade clínica, e um estudo recente dividiu DA em 6 subfenótipos, que mostraram perfis de risco diferentes e prognósticos diversos. Com o crescente conhecimento das associações genéticas com a DA em combinação com a queda constante nos custos de genotipagem, pode-se prever um futuro em que os profissionais de saúde terão acesso aos dados genéticos do paciente. A genética pessoal pode ajudar a estratificar os indivíduos em subconjuntos de doenças da DA e direcionar as intervenções médicas ao fazer previsões sobre o risco da doença, adaptando a estratégia terapêutica certa e os programas de prevenção para a pessoa certa no momento certo ("a promessa da medicina de precisão"). Isso poderá reduzir novamente o risco de eventos adversos e os custos relacionados aos tratamentos. Para DA, o risco genético pode ser verificado desde o nascimento e, assim, identificar os indivíduos em risco de doenças atópicas. Esse conhecimento pode permitir intervenções precoces para prevenir doenças, por exemplo, usando emolientes diários para reparar uma barreira cutânea defeituosa. Foi sugerido que os tratamentos preventivos precoces da DA podem reduzir o desenvolvimento de comorbidades associadas, como a asma. Calcular um escore de risco poligênico por indivíduo para DA pode ser um método de identificação de indivíduos como medidas preventivas. Um escore de risco poligênico soma as contribuições de todos os pequenos defeitos genéticos estimados por meio do GWAS e fornece uma medida contínua e quantitativa do risco genético. Os escores de risco poligênico puderam criar um dos diagnósticos genéticos mais poderosos até hoje, como demonstrado para, por exemplo, doença arterial coronariana e fibrilação atrial. Até o momento, não existe uma rotina na integração dos testes genéticos nas clínicas de doenças inflamatórias da pele. No entanto, há trabalho para prever a resposta individual a tratamentos em dermatologia em andamento, por exemplo, através do consórcio *Psoriasis Stratification to Optimize Relevant Therapy* (PSORT). Na última década, houve uma mudança de paradigma em nossa compreensão dos mecanismos que causam a DA. Afastando-se de uma visão puramente imunológica, os estudos genéticos têm desempenhado um papel importante na compreensão dos defeitos da barreira epidérmica. No futuro, esperamos por descobertas mecanísticas semelhantes lideradas por pesquisas genéticas, que essas descobertas continuem a informar os esforços de desenvolvimento de drogas e medidas de segurança e que as informações genéticas pessoais possam ser incluídas nos cuidados clínicos de rotina para ajudar na prevenção e no tratamento da DA. A base para essas implementações é a crescente genômica de alto rendimento

em grande escala, incluindo o WES e GWAS, possibilitada por biobancos de base populacional em combinação com informações de registros eletrônicos de saúde. Juntas, essas atividades aumentarão a interpretação e validação funcional, e estudos futuros provavelmente levarão os efeitos gene-gene e gene-ambientais em maior consideração e incluirão tecnologias multiômicas. (BUDU-AGGREY, ASHLEY *ET AL.*, *et al.*, 2023).

Os fatores de risco para persistência da doença no adulto podem ser maior gravidade, níveis séricos de Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) por três anos, doença de início precoce e níveis elevados de IL 13. O risco de desenvolver rinite alérgica e asma iniciando na idade adulta é significativamente maior em pacientes com doenças alérgicas e alterações genéticas em oito genes (CLC, EMR4P, IL5RA, FRRS1, HRH4, SLC29A1, SIGLEC8, IL1RL1) identificando multimorbidade para asma, rinite e DA. (KIM, JOOHO P *et al.*, 2016)

3.3 Barreira Cutânea

A função de barreira pode estar alterada em diversos níveis incluindo a composição física, química, imunológica, neurológica e microbiana. Os fatores de risco genéticos, muitos deles pertencentes a componentes da matriz extracelular e seus moduladores (por exemplo, FLG, COL5A3, COL6A6 e MMP9, TMEM79), mutações com perda de função na filagrina alteram fatores hidratantes naturais (NMF) e mante o pH ácido da pele aumentado, a alcalinização do pH modula diretamente a atividade da serina protease calicreína 5 (KLK5) localizada no estrato córneo, que tem a capacidade de degradar proteínas da junção celular, levando à disfunção da barreira e ao prurido, além de mutações exógenas reforçando a importância da atividade de protease na doença lipídica = alterações nas ceramidas e ácidos graxos livres correlacionando-se com a disbiose do microbioma cutâneo revelando menor diversidade com maior colonização por estafilococos e subsequente indução de IL-1beta, *Staphylococcus aureus* ativa o sistema imunológico pela expressão de proteases, toxinas, superantígenos e outros fatores de virulência. Curiosamente, a fumaça do cigarro redireciona o *S. aureus* para o fator de virulência associado à infecção persistente e, portanto, poderia explicar o fator de risco evitável da fumaça do tabaco para EA.

Os fatores de virulência desencadeiam um círculo vicioso na EA. A estimulação do sistema imunológico molda o ambiente inflamatório, a expressão de IL-31 causa coceira e o coçar resultante danifica ainda mais a barreira da pele. No contexto da resposta ao

prurido e ao risco, os neurônios sensoriais são importantes. No entanto, o sistema nervoso não é apenas responsável pelo prurido, mas também modula a resposta imune na DA.

3.4 Microbioma Cutâneo

A perda de água trans epidérmica aumentada, o teor de água do estrato córneo diminuído e a expressão reduzida de proteínas de barreira da pele, como filagrina e claudina 1, são as principais alterações da barreira na pele de indivíduos com DA. Destaca-se a desregulação das citocinas, levando à polarização Th2, Th1, Th17 e Th22, que varia de acordo com a idade, etnia e fase da DA. O microbioma cutâneo desempenha um papel crucial na DA; cerca de 90% da pele de indivíduos atópicos é colonizada por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). A diversidade do microbioma cutâneo dos pacientes com DA mostra alterações temporais, com predomínio de *S. aureus* durante crises e *Streptococcus*, *Propionibacterium* e *Corynebacterium* após o tratamento. A DA continua sendo uma doença desafiadora. O tratamento ideal é direcionado ao controle da doença a longo prazo, com redução de crises e manutenção de boa qualidade de vida. Além disso, as abordagens de tratamento dependem de variações geográficas, econômicas, geno e fenotípicas. (DRUCKER, AARON M *et al.*, 2022).

A pele com dermatite atópica tem baixa diversidade bacteriana, alta diversidade de fungos não *Malassezia*, alta abundância de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* e reduzida abundância de outros gêneros. A disbiose é uma marca registrada da dermatite atópica.

O dupilumabe é um anticorpo totalmente humano direcionado para o receptor da interleucina-4 que melhora os sinais e sintomas da dermatite atópica (DA) moderada a grave. Para determinar os efeitos do dupilumabe na colonização por *Staphylococcus aureus* e diversidade microbiana na pele, o DNA bacteriano foi analisado a partir de esfregaços coletados de pele lesional e não lesional em um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo de 54 pacientes com DA moderada a grave e tratados com dupilumabe (200 mg semanais) ou placebo durante 16 semanas. A diversidade microbiana e a abundância relativa de *Staphylococcus* foram avaliadas por sequenciamento de DNA do RNA ribossômico 16S, e a abundância absoluta de *S. aureus* foi medida por PCR quantitativo. Antes do tratamento, a pele com lesão apresentava menor diversidade microbiana e maior abundância geral de *S. aureus* do que a pele sem lesão. Durante o tratamento com dupilumabe, a diversidade microbiana aumentou e a abundância de *S. aureus* diminuiu. Mudanças pronunciadas foram observadas em

pele lesionada e não lesionada. A diminuição da abundância de *S. aureus* durante o tratamento com dupilumabe se correlacionou com a melhora clínica da DA e biomarcadores de imunidade tipo 2. Conclui-se que a melhora clínica da DA que é mediada pela inibição do receptor a da interleucina-4 (IL-4) e a supressão subsequente da inflamação do tipo 2 está correlacionada com o aumento da diversidade microbiana e redução da abundância de *S. aureus*. Achados anteriores deste estudo EXPLORE AD-1307 sobre o impacto do tratamento com dupilumabe na pele em pacientes com DA moderada a grave indicaram que o tratamento com dupilumabe reduz os sinais e sintomas clínicos da DA e infiltrados de células inflamatórias na pele lesional, inibe o tipo auxiliar tipo 2 / T 2 quimiocinas de polarização, incluindo PARC e TARC, e induzindo uma mudança progressiva de um fenótipo molecular lesional para não lesional (DRUCKER, AARON M *et al.*,2022). Esta análise das medições de DNA microbiano da superfície da pele confirmou que antes do tratamento, o microbioma da pele com DA é caracterizado por uma baixa diversidade microbiana e um aumento da abundância de *S. aureus*. O tratamento com dupilumabe por 16 semanas mudou significativamente a composição do microbioma e aumentou a diversidade microbiana, reduzindo a abundância de *S. aureus*. O aumento da diversidade foi observado já na semana 4 (o primeiro ponto de tempo testado); embora isso fosse mais pronunciado na pele com lesões, a pele com aparência clinicamente normal (não lesada) também apresentava uma quantidade reduzida de *S. aureus*. Em contraste, nenhuma mudança significativa na diversidade microbiana ou abundância de *S. aureus* foi observada no grupo tratado com placebo. Estas descobertas sugerem que direcionar a sinalização de IL-4 / IL-13 via bloqueio de IL-4Ra potencialmente permite a redução da colonização de *S. aureus*, um fator conhecido por estar associado a DA mais grave em humanos. As limitações desta análise exploratória foram o número relativamente pequeno de pacientes em ambos os grupos tratados com dupilumabe e placebo. No entanto, esforços foram feitos para minimizar o viés potencial: swabs de pele foram coletados de todos os pacientes participantes do estudo clínico (em vez de serem opcionais) e todas as amostras foram processadas e avaliadas de forma cega. O uso de um escore EASI global comparado com um escore de lesão alvo da área de amostragem do microbioma é uma limitação metodológica potencial deste estudo; no entanto, a área da lesão selecionada para o esfregaço de pele foi representativa da gravidade geral da doença, conforme quantificado pelo escore EASI. Finalmente, a análise do DNA de esfregaços microbianos da superfície da pele não avalia a sobrevivência bacteriana ou se os micróbios são metabolicamente ativos. Na verdade, as comparações de *S. aureus*, de pele atópica lesionada à pele normal mostraram que as avaliações de DNA superestimam a capacidade de cultura de *S. aureus* de pele normal saudável

(NAKATSUJI *et al.*, 2017). Essas observações sugerem que a pele saudável consegue controlar a população de *S. aureus* de forma mais eficaz do que a pele da DA. De fato, foi demonstrado que as citocinas do tipo 2 suprimem a produção de peptídeos antimicrobianos de queratinócitos.

O bloqueio da sinalização de IL-4 e IL-13, muito rapidamente (dia 3) reduz a abundância de *S. aureus* em indivíduos com DA, e essa redução se correlaciona com reduções no biomarcador tipo 2, CCL17, e medidas de gravidade da DA (excluindo coceira). O perfil imunológico e/ou transcriptômica sugerem um papel para células Th 17, neutrófilos e ativação do complemento como mecanismos potenciais para explicar essas descobertas. (SIMPSON, ERIC L *et al.*, 2023)

3.5 Fatores Ambientais

Foi realizada uma revisão sistemática das evidências de interações gene-ambiente na etiologia da DA, com foco nas mutações de perda de função da filagrina (FLG). De 1817 artigos identificados, 12 estudos preencheram os critérios de inclusão exigidos e realizaram testes de interação formal. Houve alguma evidência de interações FLG-ambiente em seis dos estudos (valor P para interação = 0,05), incluindo DA no início da vida, irmãos mais velhos, pureza da água, exposição a ftalato, níveis mais elevados de metabólito de ftalato urinário (que todo aumento do risco de DA adicional ao genótipo nulo de FLG) e amamentação prolongada (que diminuiu o risco de DA no contexto do genótipo nulo de FLG). As principais limitações dos estudos publicados foram o baixo número de indivíduos (variando de cinco a 94) com mutações de perda de função de DA e FLG e exposição a fatores ambientais específicos e variação nas definições de exposição. Concluiu-se que as evidências sobre as interações FLG-ambiente na etiologia da DA são limitadas. No entanto, muitos dos estudos careciam de tamanhos de amostra grandes o suficiente para avaliar essas interações completamente. Mais pesquisas são necessárias com tamanhos de amostra maiores e avaliação de exposição claramente definida. (BLAKEWAY, H *et al.*, 2020).

3.6 COVID-19

Após a pandemia, a doença por coronavírus 2019 (COVID-19) surgiu associada a manifestações cutâneas e também podendo agravar doenças cutâneas pré-existentes, apesar da relação entre COVID-19 e doenças cutâneas permanecer obscura.

Trabalhos objetivando investigar essa relação por meio de uma abordagem multiômica, buscou verificar se os pacientes com doenças de pele são mais suscetíveis ao COVID-19. As doenças da pele, incluindo psoríase e dermatite atópica, aumentam o risco de COVID-19 (*odds ratio*, 1,55; $P = 1,4 \times 10^{-9}$), mas diminuem o risco de ventilação mecânica (*odds ratio*, 0,22; $P = 8,5 \times 10^{-5}$). Observado sobreposição significativa na expressão gênica entre as células epiteliais brônquicas normais infectadas e doenças inflamatórias da pele, como psoríase e dermatite atópica. Para genes que são comumente induzidos na infecção por síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 e doenças de pele, existem 4 membros da família S100 localizados no complexo de diferenciação epidérmica, e também identificamos a "via de sinalização de IL-17" ($P = 4,9 \times 10^{-77}$) como uma das vias mais significativamente enriquecidas. Além disso, um *locus* significativo em todo o genoma compartilhado no complexo de diferenciação epidérmica foi identificado entre psoríase e síndrome respiratória aguda grave da infecção por coronavírus 2, com o marcador principal sendo um locus de traço quantitativo de expressão significativa para S100A12 ($P = 3,3 \times 10^{-7}$). Esses achados sugerem associação entre condições inflamatórias da pele e maior risco de COVID-19, mas com curso menos grave, e destacam componentes compartilhados envolvidos na resposta imune anti-COVID-19. (PATRICK MT *et al.*, 2021)

O mais recente estudo de coorte retrospectivo realizado com objetivo de avaliar o risco de infecção por COVID-19 em pacientes com DA tratados com dupilumabe incluiu 39.417 indivíduos. A razão da taxa de incidência de COVID-19 foi 1,18 (IC 95% 1,12-1,24) e o dupilumabe foi associado a um menor risco de contrair COVID-19 (TIR ajustada de 0,66, IC de 95% 0,52-0,83) em comparação com os que não usaram nenhuma medicação sistêmica. Além disso, os indivíduos com DA em uso do dupilumabe apresentaram risco associado significativamente menor de contrair infecção por COVID-19 em comparação com os indivíduos com DA expostos à prednisona, ciclosporina e / ou azatioprina. O dupilumabe foi associado a um menor risco de contrair a infecção por COVID-19 em comparação com outros medicamentos sistêmicos. Curiosamente, a atividade da interleucina 4 (bloqueada por dupilumabe) é conhecido por estar associado a infecções graves por COVID-19. Com base nessas evidências atuais, o dupilumabe não parece aumentar o risco. (WU, JASHIN J *et al.*, 2021)

Uma meta-análise para avaliar segurança do uso de dupilumabe no tratamento da DA durante a pandemia em relação ao risco e aos perigos da infecção por COVID-19. Um total de 12 artigos incluindo 1611 pacientes com DA foram incluídos no estudo. A prevalência de COVID-19 em DA tratada com dupilumabe foi de 3,2% (intervalo de confiança [IC] de 95%:

1,7-5,8). Os sintomas da COVID-19 foram relatados por cinco pacientes que apresentaram um ou mais dos seguintes sintomas (fadiga, perda de paladar e olfato, coriza, conjuntivite, sintomas gastrointestinais, febre, tosse e dispneia). Apenas três casos de COVID-19 foram hospitalizados com uma prevalência de 4,5%, enquanto nenhum paciente com COVID-19 morreu. O dupilumabe é seguro em relação ao risco e aos perigos da COVID-19 em pacientes com DA. Portanto, com base nesses resultados, a continuação do dupilumabe em pacientes com DA é recomendada, uma vez que o dupilumabe parece ser seguro e crucial para um melhor resultado da doença. (EL-QUSHAYRI, AMR EHAB *et al.*, 2022)

Os baixos níveis circulantes de vitamina D foram associados ao risco de asma, DA e aumento da imunoglobulina E total (IgE). Essas associações epidemiológicas, se verdadeiras, teriam importância para a saúde pública, uma vez que a insuficiência de vitamina D é comum e corrigível, foi testado se os níveis geneticamente reduzidos de vitamina D estavam associados ao risco de asma, dermatite atópica ou níveis elevados de IgE sérica, usando a metodologia de randomização mendeliana (RM) para controlar o viés devido a confusão e causalidade reversa, foram utilizados dados do UK Biobank resource e dos consórcios de eczema SUNLIGHT, GABRIEL e EAGLE. Usando quatro polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) fortemente associados aos níveis de 25-hidroxivitamina D (25OHD) em 33.996 indivíduos, para estimar o efeito da redução de 25OHD no risco de asma ($n = 146.761$), asma de início na infância ($n = 15.008$), DA ($n = 40.835$) e nível elevado de IgE ($n = 12.853$) e pressupostos de RM testados em análises de sensibilidade. Nenhum dos quatro alelos redutores de 25OHD foi associado a asma, dermatite atópica ou níveis elevados de IgE ($p = 0,2$). O odds ratio RM por diminuição do desvio padrão no log-transformado 25OHD foi 1,03 (intervalo de confiança de 95% [IC] 0,90-1,19, $p = 0,63$) para asma, 0,95 (IC 95% 0,691,31, $p = 0,76$) para a infância- início de asma e 1,12 (IC de 95% 0,92-1,37, $p = 0,27$) para dermatite atópica, e o tamanho do efeito nos níveis de IgE transformada em log foi de -0,40 (IC de 95% -1,65 a 0,85, $p = 0,54$). Esses resultados persistiram em análises de sensibilidade avaliando estratificação populacional e pleiotropia e síntese de vitamina D e vias de metabolismo. As principais limitações deste estudo foram que os resultados não excluíram uma associação entre os desfechos estudados e a 1,25-diidroxivitamina D, a forma ativa da vitamina D, o estudo foi insuficiente para detectar efeitos menores do que um OR de 1,33 para asma infantil, e as análises foram restritas a populações brancas de ascendência europeia. Esta pesquisa foi conduzida usando o recurso de biobanco do Reino Unido e dados dos consórcios SUNLIGHT, GABRIEL e EAGLE Eczema, sendo assim não encontrado evidências de que a redução geneticamente determinada nos níveis de 25OHD conferisse um risco aumentado de asma, dermatite atópica

ou IgE sérica total elevada, sugerindo que os esforços para aumentar a vitamina D provavelmente não reduzirão os riscos de doença atópica. (MANOUSAKI D *et al.*, 2017)

Embora a Avaliação Global do Investigador (IGA) e a EASI sejam frequentemente usadas como ferramentas de avaliação da eficácia do dupilumabe, esses resultados variam de acordo individualmente com os médicos. Ferramentas de avaliação objetivas podem ser úteis para abordar essa questão. Olesen *et al.* (2019) analisaram 43 pacientes com DA em um centro de referência terciário dinamarquês, que revelou uma correlação positiva entre a redução na pontuação EASI e a redução nos níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) da linha de base até o acompanhamento de 3 meses ($r = 0,70$, $P = 0,003$). Matsutani *et al.* (2020) também relataram uma correlação positiva da mudança no EASI com a mudança nos níveis séricos de LDH da linha de base até a semana 16 ($r = 0,67$, $P < 0,0001$). Esses resultados sugerem que uma mudança no nível de LDH é uma forma objetiva potencial de avaliar a eficácia do dupilumabe. Além disso, as diferenças na eficácia do dupilumabe entre relatos do mundo real e ensaios clínicos podem ser explicadas pela diferença de histórico dos pacientes, incluindo terapia sistêmica anterior, como ciclosporina, e características, incluindo peso e etnia dos pacientes, conforme descrito anteriormente. (Kamata M, Tada Y, 2021)

3.7 Biomarcadores

A DA apresenta diferentes fenótipos cada vez mais reconhecidos entre populações variáveis de pacientes, e a resposta terapêutica pode variar com base em fenótipos clínicos e moleculares heterogêneos. A abordagem "tamanho único" nem sempre se aplica à DA, porque diversos fenótipos de doenças foram reconhecidos e a resposta terapêutica pode variar com base em suas diferenças clínicas e moleculares. De fato, uma pesquisa com especialistas em DA, conselheiros e associados do IEC (*International Eczema Council*) apoiou fortemente a combinação de avaliação clínica com avaliações de biomarcadores para estratificação de pacientes com DA devido à grande heterogeneidade da doença. Apesar da inspeção relativamente fácil da pele pelo exame físico, as observações clínicas podem não avaliar totalmente as anormalidades da pele e não são totalmente objetivas. Uma mudança em direção às abordagens da medicina de precisão pode melhorar o controle da DA, os biomarcadores como instrumentos potenciais na caixa de ferramentas da medicina de precisão na DA desde melhorar o diagnóstico, refletir a gravidade e até prever o desenvolvimento da doença, descobrir um novo biomarcador relacionado à doença validado exige e requer várias

etapas, desde a primeira detecção do potencial fator derivado do tecido até a confirmação final e aceitação pelas organizações regulatórias, além de que um biomarcador deve ser avaliado repetidamente, especialmente no contexto de monitoramento de tratamento ou estudos longitudinais, a preferência por métodos menos invasivos em vez de biópsias de pele já é bem compreendida, métodos alternativos para amostragem de pele estão surgindo, com fitas adesivas, um método minimamente invasivo que coleta amostras apenas de camadas superficiais da epiderme, mostrando-se promissor tanto na DA em adultos quanto na idade pediátrica. Ideal que o biomarcador seja biologicamente relevante e ligado ao mecanismo da doença.

A DA é caracterizada por uma ativação imune sistêmica e cutânea robusta, com uma distorção Th 2 dominante que é compartilhada entre os subtipos de DA. No entanto, a quimiocina com o maior suporte baseado em evidências para se tornar um potencial biomarcador de DA, tanto no início quanto após a terapia, é CCL17 / TARC, um quimioatraente de células Th 2. Proteína Recombinante Humana CCL17 (TARC)

O ligante TARC (CCL17) pertence à família das quimiocinas CC. É uma pequena citocina e o gene está localizado no braço q do cromossomo 16, em humanos, junto com outras quimiocinas. TARC liga-se especificamente às células T e interage com os receptores de quimiocinas CCR4 e CCR8. Ele desempenha um papel importante no desenvolvimento de células T no timo, bem como no tráfego e ativação de células T maduras. (Site <https://www.thermofisher.com/antibody/product/Human-CCL17-TARC-Recombinant-Protein/PHC1264>) incluir referência (RENERT-YUVAL, YAEL *et al.*, 2021)

Embora o CCL17 / TARC também esteja implicado em outras doenças atópicas, incluindo asma e rinite alérgica, acaba sendo inespecífico de inflamação e atopia, mas já mostra correlação com a gravidade clínica apenas nos pacientes de DA. Encontramos mais de 20 publicações apoiando a correlação robusta do CCL17 / TARC sérico com a gravidade clínica da DA, principalmente SCORAD, tanto em crianças quanto em adultos. Esse biomarcador atualmente reúne a maior evidência de correlação robusta com a gravidade clínica da DA, tanto na linha de base quanto durante a terapia, usando as recomendações, avaliação, desenvolvimento e abordagem de avaliação. Desafios de desenvolver uma “bala mágica” que beneficie todos os pacientes, apesar da progressão de várias novas terapias, defendem uma abordagem de medicina de precisão, que se beneficiaria de um conjunto de biomarcadores específico, no entanto, ainda faltam evidências sobre os biomarcadores. (RENERT-YUVAL Y *et al.*, 2021)

Inicialmente que a linfopoietina estromal tímica (TSLP) é crítica na regulação das respostas inflamatórias entre vários distúrbios alérgicos (como dermatite atópica, alergia alimentar e asma). Embora duas isoformas (forma curta e forma longa) de TSLP tenham sido demonstradas em tecidos humanos, a forma longa de TSLP (lfTSLP) está fortemente implicada na patogênese de alergias e doenças cutâneas imunomediadas. A atividade imunomoduladora de lfTSLP varia amplamente, conduzindo células T auxiliares (Th), polarizando as respostas imunes Th2 e Th17 e induzindo coceira. Além disso, o lfTSLP está intimamente associado à fibrose da pele, hiperplasia epidérmica, angiogênese e regulamentos homeostáticos.

A linfopoietina estromal tímica (TSLP), um parálogo distante da interleucina (IL) -7, é uma molécula pleiotrópica dentro da família 4IL-2. Durante o início da inflamação, as principais fontes de TSLP são queratinócitos, células epiteliais, fibroblastos, mastócitos, macrófagos e células dendríticas (CD). O TSLPR funcional é expresso por CD, células linfoides inatas (ILCs), mastócitos, células B, células T, eosinófilos, monócitos e várias populações de células não hematopoiéticas, como células epiteliais. O mRNA de sfTSLP humano é a isoforma predominante de TSLP em queratinócitos e glândulas salivares. Vários estudos demonstraram que o sfTSLP não é regulado de forma semelhante ao lfTSLP e pode exercer efeitos antibacterianos e anti-inflamatórios. Embora esses experimentos tenham sugerido que o sfTSLP está implicado em condições homeostáticas e inflamações, mais investigações são necessárias para determinar se ele é expresso como uma proteína funcional *in vivo* e o mecanismo de regulação nas vias de sinalização envolvidas no sfTSLP (por exemplo, a contribuição da vitamina D3 e receptor nuclear ativado por proliferador de peroxissoma receptor).

O TSLP está intimamente ligado à patogênese da DA. Soumelis *et al.* relataram pela primeira vez o envolvimento do TSLP na imunopatogênese de doenças atópicas em 2002. Por meio da análise imunohistoquímica, a superexpressão de TSLP nos queratinócitos de lesões agudas e crônicas foi identificada em pacientes com DA, enquanto sua expressão estava ausente em pele não doente ou não lesionada. A expressão de TSLP no estrato córneo foi mais notável em pacientes com DA do que em controles. Além disso, foi correlacionado com o SCORAD, principalmente com a hidratação do estrato córneo e o escore de pele seca, indicando que sua superexpressão corresponde à função de barreira epidérmica. Mais importante, a superexpressão de TSLP direcionada a queratinócitos induziu lesões semelhantes a DA com uma alteração evidente no infiltrado de células relacionadas a Th2 e um nível sérico aumentado de IgE. A persistência da DA também está relacionada à variação do TSLP. Vários estudos demonstraram que o polimorfismo de gene específico está intimamente associado à suscetibilidade genética da DA. Um estudo de coorte acompanhando mais de 800 crianças

americanas mostrou que a homoziguidade TSLPrs1898671 contribuiu para a DA menos persistente em crianças brancas. Mais recentemente, outro estudo de coorte longitudinal em grande escala descobriu que a variante rs11567725 do IL-7R pode regular a função das variantes do TSLP, o que sugere que o TSLP é um índice de avaliação de risco genético potencial de DA. Esses achados revelaram que a produção epidérmica de TSLP está correlacionada com as lesões clinicamente observadas, gravidade e persistência da DA. As DCs ativadas por TSLP iniciam células T virgens que distorcem a imunidade Th2. A sensibilização subsequente resulta na ocorrência de lesões eczematizadas de DA.

3.8 Prurido

O prurido é considerado uma marca registrada da DA e prejudica a qualidade de vida (QV) do paciente, levando à coceira persistente em pacientes com DA. O dano físico atribuído à coceira crônica aumentou significativamente os níveis cutâneos de TSLP. Mais importante ainda, a TSLP pode causar coceira indiretamente ao induzir citocinas relacionadas a Th2 que ativam os neurônios sensoriais. O TSLP também demonstrou funcionar como um pruridogênico. Ele atua diretamente nos neurônios dos gânglios da raiz dorsal que expressam TSLPR para acionar sinais de coceira por meio do potencial receptor transitório do canal catiônico A1. Uma pesquisa muito recente mostrou que o TSLP pode induzir a secreção de periostina em queratinócitos que causa coceira por meio do receptor de periostina expresso em um subconjunto de neurônios sensoriais, indicando que o TSLP pode estar envolvido mais cedo no desenvolvimento de DA induzindo coceira, coceira e disfunção da barreira cutânea. Além disso, os anticorpos monoclonais direcionados a essas citocinas têm funções favoráveis no alívio do prurido em pacientes com DA.

3.9 Fatores Imunológicos

A fisiopatologia da DA é feita de uma rede complexa, na qual fatores genéticos e ambientais desempenham um papel importante. Um dos marcadores mais importantes da DA é a desidratação da pele, causada por mutações da filagrina que medeiam a perda de água transepidérmica e as alterações do pH. A desregulação do sistema imunológico também participa do desenvolvimento da DA, levando assim à hipersensibilidade mediada por IgE, contribuindo para a patogênese das doenças de pele. As citocinas pró-inflamatórias

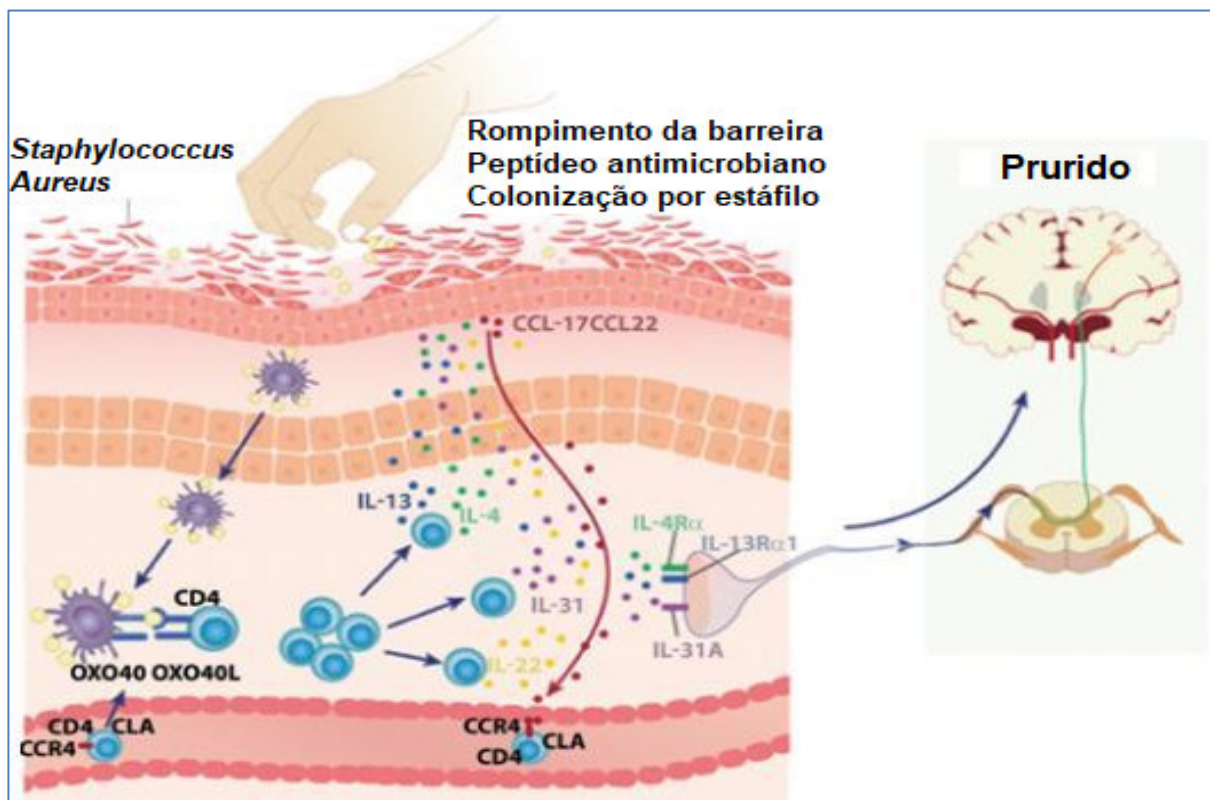
também desempenham um papel crucial, parece que uma desregulação da resposta imune inata e adaptativa poderia levar a danos na pele, o que poderia induzir um aumento da resposta Th2 (com uma produção de IL-31 e IL-33 regulada positivamente), levando assim ao agravamento da DA (ou seja, arranhões, feridas, infecções) e progressão.

DA tem sido associada à ativação de subconjuntos de células T. Embora a DA pareça ser unanimemente caracterizada por uma forte ativação das respostas imunológicas do Th2 na pele lesionada em comparação com a pele normal, vias Th 22, Th 17 / IL-23 e citocinas Th 1 provavelmente desempenham um papel na doença, particularmente em alguns subtipos. Nas lesões agudas, o início da DA é caracterizado por um aumento dos níveis de Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 e CCL18) e TH22 e proteínas S100. Esses mediadores têm demonstrado desregular genes de diferenciação terminal, produtos de "tight junction", como claudinas, contribuindo para o defeito de barreira em pacientes com DA. Recentemente, tem sido demonstrado que as células linfóides inatas do grupo 2 também podem produzir citocinas Th2. Embora presente em frequências muito mais baixas do que células T, células linfóides inatas do grupo 2 foram encontradas em níveis aumentados em lesões de DA comparados com pele saudável, possivelmente promovendo respostas Th2. Entre mediadores imunes Th2, IL4 e IL3 tem sido demonstrado desempenhando papel chave na patogênese da DA. Em humanos estudos demonstraram aumento nos níveis de IL4 e IL13 em paciente com DA tanto aguda como crônica em níveis superiores ao IFN gama (HASSAN, ZAIRA *et al.*,2020). IL 4 diminui a expressão de múltiplos genes na complexa diferenciação epidérmica que regula a função da barreira epidérmica. Na diferenciação dos ceratinócitos a presença dessas interleucinas leva redução significativa na expressão da filagrina mesmo em pacientes sem mutação no gen FLG, além da loricrina e involucrina. A barreira comprometida permite a penetração de bactérias e alérgenos, levando a infecção e sensibilização, caraterísticos na DA. A polarização Th2 facilita a ligação e colonização por *Staphylococcus áureos*, e IL 4 e IL13 inibem a produção de peptídeos antimicrobianos (AMPs) predispondo a infecção, por sua vez exacerba ainda mais a inflamação na pele e o defeito na barreira. Esse mecanismo tem demonstrado que IL4 e IL 13 inibem o TNF alfa e IFN gama induzindo produção de cateclidina. O fato de que a inflamação causada por IL-4 / IL-13 pode alterar esses mecanismos de defesa da pele dependentes de Th 1 (IFN-g) e TFI17 (IL-17) em pacientes com DA, bem como o sucesso do tratamento da DA com o dupilumabe, que bloqueia a ligação dos receptores de IL-4 e IL-13, prova seu papel central na patogênese da doença. Moléculas associadas ao Th17 (IL-17A, inibidor da peptidase 3 / elafin e CCL20) estão aumentadas em ambos os pacientes, de DA aguda como crônica, mas em níveis mais baixos do que em pacientes com psoríase. IL17 pode possivelmente contribuir com

desregulação imune em paciente com DA em sinergismo com a regulação positiva da proteína S100 junto com IL22. A Proteína S100 pode atuar como os agentes antimicrobianos e moléculas inflamatórias. Há também evidências de que a IL-17 pode contribuir para anormalidades de barreira ao regular de maneira negativa a FLG e afetando a expressão de genes associados à adesão celular no queratinócito. A IL 22 também tem sido identificada como mediador chave na hiperplasia epidérmica, a IL31, uma citocina associada com prurido, apresenta aumentada nas lesões agudas, correlacionada com doença grave em alguns estudos (SIMPSON, E L *et al.*, 2016)

DA é agora entendida como uma doença muito mais heterogênea, com ativação adicional de Th 22, Th 17 / IL-23 e Th1, vias de citocinas dependendo do subtipo da doença, numa compreensão atual do mapa imune da DA em pacientes com início precoce e naqueles com doença crônica, estudos clínicos com terapêuticas amplas e direcionadas ajudaram a elucidar a contribuição de vários eixos imunológicos para o fenótipo da doença. É importante ressaltar que a ativação imune se estende muito além da pele lesionada porque a pele não lesionada e o componente sanguíneo abrigam alterações inflamatórias específicas da DA (BRUNNERB PM *et al.*, 2019).

Figura 3 -Imunologia translacional na DA



Fonte: Modificado de SANTAMARIA-BABI L.F. *et al.*, 2022).

(A anormalidade da barreira da pele, juntamente com o ciclo de coceira na DA, facilita a entrada na pele de alérgenos e *Staphylococcus aureus* que ativam as células T de memória CLA⁺ CD4⁺CCR4⁺ patogênicas levando à produção de IL-13, IL-4, IL-31 e IL-22. As citocinas Th2 alteram ainda mais a barreira da pele, diminuindo os peptídeos antimicrobianos naturais que promovem a colonização do *Staphylococcus aureus*. As citocinas IL-4, IL-13 e IL-31 ligam-se aos seus respectivos receptores presentes em neurônios sensíveis da pele que transmitem o prurido ao sistema nervoso central. A inflamação é amplificada pela infiltração mediada por IL-13 de células T CLA⁺CD4⁺CCR4⁺ atraídas pela produção de CCL17 induzida por IL-13 por queratinócitos).

A interleucina-4 (IL-4) é uma citocina tipo I de quatro feixes helicoidais com ampla ação pleiotrópica em linhagens múltiplas. As principais ações da IL-4 foram inicialmente descobertas para as células B e T, mas essa citocina atua em mais de uma dúzia de células-alvo diferentes, abrangendo os sistemas imune inato e adaptativo, e é produzida por várias fontes celulares diferentes. Embora a IL-4 tenha sido descoberta há pouco menos de 40 anos em 1982, o interesse e as descobertas relacionadas a essa citocina continuam a se expandir acentuadamente. Existem novos avanços importantes relacionados às suas ações biológicas e aos seus mecanismos de sinalização, incluindo genes críticos e alvos a jusante em uma variedade de tipos de células. A IL-4 é crítica não apenas para o controle cuidadoso da produção de imunoglobulina, mas também relacionada à inflamação, fibrose, reações alérgicas e atividade anti tumoral, com as ações da IL-4 ocorrendo por meio de dois tipos diferentes de receptores, um dos quais também é usado pela IL-13, uma citocina intimamente relacionada com ações parcialmente sobrepostas. O bloqueio terapêutico da via de sinalização de IL-4 já é feito na DA, essa citocina é historicamente importante, e as pesquisas nessa área elucidando as principais vias biológicas e proporcionam avanços terapêuticos para doenças que afetam milhões de indivíduos. (KEEGAN AD *et al.*, 2021).

Sabe-se que a IL-31 é um dos principais promotores do prurido e do comportamento de coçar em pacientes com DA. A ativação da IL-31 pode induzir a proliferação e o espessamento das células epidérmicas, o que pode levar ao comprometimento da função de barreira da pele na remodelação patológica da pele. Afirmando que IL-33 induz a expressão de IL-31, é fácil entender o quão relevante esta ligação de citocinas é para o desenvolvimento e manutenção da DA. Ambas as moléculas explicam o ciclo coceira da DA. Os primeiros estudos farmacológicos focaram na inibição de IL-4. IL-4 induz a expressão gênica e liberação de IL-31 de células humanas Th2, e IL-33 potencializa ainda mais a liberação de IL-31 induzida por IL-4. Com base nisso, o dupilumabe, um anticorpo monoclonal humano contra o receptor alfa

da interleucina-4, entrou no mercado com grande sucesso. A dosagem dessas citocinas pode ser útil para o diagnóstico, estadiamento e monitoramento da eficácia terapêutica em várias doenças alérgicas e autoimunes. (CHU, ALEXANDRO W L *et al.*, 2023)

3.10 Marcha Atópica

A marcha atópica descreve a história natural das doenças alérgicas à medida que se desenvolvem durante a infância. É importante ressaltar que a presença de uma condição alérgica aumenta o risco de desenvolvimento de outras, resultando na característica aditiva da marcha atópica. (HILL *et al.*, 2018)

O conceito conhecido de marcha atópica continua ganhando ênfase à medida que avançamos o conhecimento e compreensão das doenças cutâneas e respiratórias as quais compartilham um endótipo comum: inflamação tipo 2. Asma, dermatite atópica, rinite alérgica, rinossinusite crônica com ou sem pólipos nasais, rinoconjuntivite crônica e esofagite eosinofílica são altamente heterogêneas e não apresentam só a marcha atópica em comum, mas sim compartilham características envolvendo desregulação imune, bem como gatilhos ambientais e disfunção epitelial. A prevalência crescente nas áreas urbanas em comparação com as áreas rurais destaca ainda mais o papel dos fatores ambientais em seu desenvolvimento.

Uma revisão sistemática e meta-análise com objetivo de investigar associação entre os fenótipos de DA e o risco de progressão para asma, onde foram analisadas 39 publicações com 458.810 participantes, demonstrou que os pacientes com DA persistente ou grave apresentaram maior risco de desenvolver asma. Esses achados elucidam ainda mais a marcha atópica e identificam populações-alvo para a prevenção da asma. (LI, HONGMIN *et al.*, 2022)

3.11. Doenças de Perfil Imune Tipo 2

A imunidade tipo 2 evoluiu para combater infecções por helmintos orquestrando uma resposta protetora combinada de células imunes inatas e adaptativas e promovendo a destruição ou expulsão de vermes parasitas, reparo de feridas e função de barreira. As respostas imunes aberrantes do tipo 2 estão associadas a condições alérgicas caracterizadas por inflamação tecidual crônica, incluindo dermatite atópica (DA) e asma.

Fenótipos específicos de doenças cutâneas e respiratórias compartilham endótipo comum: inflamação tipo 2.

A agressão ambiental diversificada nas doenças causadas por fatores ambientais ativa a imunidade inata e adaptativa para a polarização tipo 2. O epitélio desempenha um papel importante não apenas como ativador, mas também como alvo colateral da inflamação. A infiltração eosinofílica e a degranulação de basófilos e mastócitos após estimulação renovada induzem edema e remodelação tecidual crítica. Em geral, a inflamação tecidual e a disfunção epitelial levam a sintomas cutâneos e respiratórios.

A melhor compreensão dos mecanismos subjacentes às respostas do tipo 2 permitiu o desenvolvimento bem-sucedido de estratégias terapêuticas específicas. De facto, bioterapias estão agora disponíveis para atingir peças-chave como a imunoglobulina E, a interleucina IL-5, a via IL-4 e IL-13 e, mais recentemente, a linfopoietina estromal tímica. Embora essas inovações melhorem os cuidados de saúde das doenças mediadas pelo tipo 2, as necessidades não atendidas ainda precisam ser resolvidas.

Os eosinófilos são importantes efetores envolvidos na imunidade tipo 2. Sua produção pela medula óssea e sua capacidade de infiltrar o tecido são fortemente reguladas por GM-CSF, IL-5 e eotaxina-1. Na asma, a IL-5 e a eotaxina são fundamentais para o tráfego de eosinófilos para o pulmão. Juntamente com o índice de massa corporal e a resposta ao broncodilatador, a contagem de eosinófilos no sangue foi significativamente associada à taxa de exacerbação em uma subpopulação asmática grave propensa à exacerbação. Por outro lado, a inflamação eosinofílica também se correlaciona com a obstrução das vias aéreas e a hiperresponsividade das vias aéreas à metacolina. A produção e liberação de proteína básica de eosinófilos está associada principalmente à remodelação tecidual e também a características-chave da doença tipo 2, como hiperresponsividade das vias aéreas e formação de pólipos. No entanto, infiltrados eosinofílicos da mucosa nasal e pólipos não estão associados a sintomas e qualidade de vida. Por outro lado, os eosinófilos da mucosa e a hipereosinofilia sanguínea estão significativamente correlacionados com a recorrência da polipose após a polipectomia nasal. (PITLICK, MITCHELL M *et al.*, 2022)

Na DA, os eosinófilos estão classicamente elevados no soro dos pacientes e infiltram a pele lesionada. Eosinófilos podem ser detectados em biópsias cutâneas de lesões agudas e crônicas da DA. No entanto, a eosinofilia cutânea não parece se correlacionar com a gravidade da doença. Os eosinófilos parecem estar associados de forma diferente à gravidade, dependendo do órgão envolvido.

Embora sua fisiopatologia seja agora melhor compreendida, alguns aspectos da inflamação tipo 2 permanecem incompreendidos.

Em primeiro lugar, existem algumas discrepâncias entre os dados observacionais e os resultados de ensaios clínicos. Por exemplo, a IgE parece ser importante na DA, mas seu direcionamento não tem efeito em ambientes clínicos. Paralelamente, o verdadeiro papel fisiopatológico dos eosinófilos nas doenças acima mencionadas pode ser discutido em ensaios anti-IL5. Por que a diminuição de eosinófilos nas doenças respiratórias tipo 2 é eficiente na redução dos sintomas, mas não nas doenças cutâneas, eis uma questão interessante a ser respondida. Por outro lado, direcionar tanto a IL-4 quanto a IL-13 é eficiente na melhora dos sintomas na DA e na RSCcPN. No entanto, resultados conflitantes entre asma e DA, visando especificamente a IL-13, podem levantar a questão de possíveis doenças causadas por IL-4 e IL-13.

Outra questão a ser resolvida é a relevância de avaliar o envolvimento da inflamação tipo 2 com biomarcadores. Um biomarcador é uma molécula, um gene ou uma característica que está ligada a um diagnóstico específico, prognóstico ou resposta ao tratamento. Para ser útil, um biomarcador deve não apenas ser relevante e consistente, mas também específico e fácil de usar. Ao avaliar a inflamação tipo 2 na prática clínica, 2 situações devem ser enfatizadas. Primeiro lugar deve-se reconhecer o envolvimento do tipo 2 em contextos individuais. Em segundo, lugar as ferramentas devem estar disponíveis para facilitar a escolha do melhor tratamento para cada paciente.

3.12 Autoimunidade

Várias doenças alérgicas e imunológicas, incluindo asma, alergia alimentar (FA), urticária espontânea crônica (CSU), dermatite atópica (AD), lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica (ES), artrite reumatoide (AR) e doença de Behçet (BD) são caracterizados pelo envolvimento da imunidade Th2. Vários mediadores levam à produção de imunoglobulina (Ig) E, incluindo citocinas importantes, como interleucina IL -4, IL-5 e IL-13, IL-31 e IL-33 (MURDACA, GIUSEPPE *et al.*, 2019)

Não há meta-análise da prevalência ou incidência de doenças autoimunes concomitante à dermatite atópica. Portanto, considerando as potenciais implicações clínicas dessas associações, estudo com objetivo de avaliar o risco de doenças autoimunes em pacientes

com dermatite atópica por meio desse método, mostrando que os pacientes com dermatite atópica tinham maior risco de doenças autoimunes múltiplas, incluindo alopecia areata, doença celíaca, doença de Crohn, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, colite ulcerativa e vitiligo. É importante para a detecção precoce do grupo afetado para que o gerenciamento oportuno possa ser iniciado. Dermatologistas e alergistas devem estar cientes das doenças autoimunes em pacientes com DA e desenvolver intervenções, se necessário. (LU, ZHIYU *et al.*, 2021).

Uma revisão sistemática avalia a associação entre DA e autoimunidade, bem como entre gravidade da doença na DA e autoimunidade, com ênfase nas associações com autoanticorpos, dados de 1946 a 2017. Foram 28 estudos que avaliaram a ocorrência de autoanticorpos em pacientes com DA e 16 estudos foram usados para avaliar a associação entre a gravidade da doença e os autoanticorpos. A análise agrupada de 14 estudos, envolvendo 986 pacientes com DA e 441 controles, mostrou que os autoanticorpos IgE foram significativamente mais prevalentes em pacientes com DA ($P < 0,00001$) do que os controles. Uma análise semelhante foi realizada para ANAs, com oito estudos que envolveram 1.045 pacientes com DA e 1.273 indivíduos controle. ANAs foram significativamente mais prevalentes em pacientes com DA ($P = 0,003$). Esta análise quantitativa apoiou uma associação entre DA e autoanticorpos IgE, bem como entre DA e ANAs. Não houve dados suficientes para tirar conclusões semelhantes para outros indicadores de autoimunidade. O peso da evidência também sugeriu uma associação entre os autoanticorpos IgE e a gravidade da doença.

Alguns artigos levantam a hipótese de que cruzar reatividade entre *Malassezia* spp. e o autoantígeno hMnSOD pode ser a base da resposta patogênica observada na DA, enquanto muitos outros identificaram células na pele como fonte de autoantígenos, potencialmente indicando que o dano à pele pudesse levar a uma resposta autoimune, a revisão aponta para várias áreas, duas das referências incluídas nesta revisão referem-se a antígenos derivados do fungo *Malassezia globosa*, que também foram encontrados no suor humano. Portanto, essas publicações não estão estritamente preocupadas com a autoimunidade e os autoanticorpos na dermatite atópica e não devem ser consideradas neste contexto.

Quadro 3 - Terapias direcionadas na dermatite atópica moderada a grave.

Alvo	Mecanismo	Terapia	Evidência clínica na DA
IL-4RA	Th2 (IL-4, IL-13)	Anti-IL-4R α	+
IL-13	IL-13	Anti-IL-13	+
IL-31	IL-31	Anti-IL-31RA	+
IL-22	IL-22	Anti-IL-22	+
OX40L	Apresentação do antígeno	Anti-OX40L	+
CCR4	Quimiotaxia de células T CLA+ mediada por CCR4 por CCL17 e CCL22	Pequena molécula antagonista de CCR4	+
IL-17A	IL-17A	Anti-IL-17A	-
IL-5	Biologia de eosinófilos	Anti-IL-5	-
TSLP	Resposta inata de T2. Ativação TSLP de ILC2	Anti-TSLP	-
IL-33	Resposta inata de T2. Ativação de IL-33 de ILC2	Anti-IL-33	-
IL-25	Resposta inata de T2. Ativação de IL-25 de ILC2	Anti-IL-25	-
IL-23	Eixo IL-23/Th17	Anti-IL-23p19	-

Fonte: Modificado de Santamaria-Babí LF.

3.13 Tratamento

O tratamento da DA tem sido tradicionalmente confinado ao uso de imunossupressores tópicos. Imunossupressores sistêmicos e fototerapia são aplicados em pacientes com DA grave. Crisaborol pomada, um inibidor tópico da fosfodiesterase 4, e Dupilumabe, um anticorpo monoclonal que inibe as funções IL-13 e IL-4, nos ensaios clínicos de fase inicial visando a via imunológica subjacente ao eixo de TSLP-OX40L-OX40 foram testados em pacientes com DA. Um anticorpo humanizado GBR830 direcionado a OX40, uma molécula coestimuladora expressa principalmente em subtipos de células T, levou a pontuações de gravidade clínica significativamente mais baixas e diminuição das lesões cutâneas (sinalização Th1-IFN gama e CXCL10, sinalização Th2 - IL-31, CCL11 e CCL17, Th17 / Th22 sinalização - IL-23p19, IL-8 e S100A12) versus placebo. Um pequeno ensaio clínico de fase 2a usando corticosteroides tópicos de classe III mais tezepelumabe, um anticorpo monoclonal TSLP que bloqueia a interação de TSLP com seu complexo receptor, alcançou uma redução numérica, mas estatisticamente não significativa nos escores de gravidade do eczema em relação ao placebo na semana 12, com mais respostas excelentes da semana 16. Os ensaios clínicos sobre TSLP sugerem que os agentes que inibem o TSLP e as moléculas relacionadas ao TSLP podem ser úteis em pacientes com DA. (WANG SH *et al.*, 2021).

Uma revisão sistemática e meta-análise com objetivo de avaliar tratamentos sistêmicos incluindo um total de 74 estudos, com 8.177 participantes randomizados, aproximadamente 55% dos participantes eram do sexo masculino, com idade média de 32 anos. A maioria dos estudos incluídos foram controlados por placebo (65%), duração total dos ensaios incluídos variou de 2 semanas a 60 meses, enquanto a duração do tratamento variou de uma dose única (CIM331, KPL-716) a 60 meses (metotrexato (MTX)). Setenta estudos estavam disponíveis para síntese quantitativa; esta revisão avaliou 29 agentes imunossupressores de três classes de intervenções. Estes incluíram (1) tratamentos convencionais, com a ciclosporina avaliada mais comumente; (2) tratamentos com pequenas moléculas, incluindo inibidores de fosfodiesterase (PDE)-4, inibidores de tirosina quinase e inibidores de Janus quinase (JAK); e (3) tratamentos biológicos, incluindo receptores anti-CD31, anti-interleucina IL-22, anti-IL-31, anti-IL-13, anti-IL-12/23p40, anti-OX40, anti-TSLP, anticorpos monoclonais anti-CRTH2 e anti-imunoglobulina E (IgE), mas mais comumente dupilumabe. A maioria dos estudos (73) avaliou resultados em curto prazo variando de 2 a 16 semanas. Cinquenta e dois estudos declararam fonte de financiamento e, destes, as empresas farmacêuticas financiaram 88%, esses achados indicam que o dupilumabe é o tratamento biológico mais eficaz, comparado ao placebo, o dupilumabe reduz os sinais e sintomas DA moderada a grave a curto prazo. Os resultados de segurança a curto prazo dos ensaios clínicos não revelaram novas preocupações de segurança. No geral, a evidência da eficácia da maioria dos outros tratamentos imunossupressores para eczema atópico moderado a grave é de baixa ou muito baixa certeza. Dada a falta de dados comparando tratamentos convencionais com tratamentos biológicos mais recentes para os desfechos primários, permanece alta incerteza para classificar a eficácia e segurança de tratamentos convencionais como a ciclosporina e tratamentos biológicos como o dupilumabe. A maioria dos estudos foram controlados por placebo e avaliaram apenas a eficácia a curto prazo dos agentes imunossupressores. (SAWANGJIT *et al.*, 2020)

O dupilumabe, inibidor de IL4/13 reduz vários biomarcadores, incluindo os níveis séricos no timo e quimiocina regulada por ativação (TARC / CCL17), lactato desidrogenase sanguíneo (LDH) e imunoglobulina E total sérica (IgE). Em um estudo 40 pacientes com DA, foram tratados com dupilumabe. Índice de área e gravidade do eczema (EASI), avaliação global do investigador (IGA), pontuação da área de superfície corporal (BSA), TARC, LDH, IgE total e contagem de eosinófilos no sangue periférico foram avaliados por um total de 32 semanas. Os escores EASI, IGA e BSA melhoraram significativamente com o tratamento, indicando uma redução na gravidade da DA. Os níveis séricos de TARC e LDH também diminuiram significativamente com o tratamento. Os níveis séricos de IgE

permaneceram inalterados em 2 semanas de tratamento, mas diminuíram significativamente entre 4 e 32 semanas. O número de eosinófilos no sangue periférico diminuiu em 4, 16 e 32 semanas após o início do tratamento. Vários estudos relataram que os níveis séricos de TARC, LDH e IgE total reduzem pelo tratamento com dupilumabe. Nossos dados do mundo real foram os primeiros a demonstrar uma redução da eosinofilia no sangue em pacientes que recebem tratamento clínico com dupilumabe. (YAMAUCHI T *et al.*, 2020)

As terapias tópicas e sistêmicas visam principalmente a via imunológica do tipo 2. Além disso, 2 medicamentos direcionados, crisaborole 2% pomada e dupilumabe, com vários outros com papel terapêutico. Novas direções no desenvolvimento de medicamentos tópicos incluem inibidores da Janus quinase, tapinarof (um agonista do receptor de hidrocarboneto aril) e agentes para corrigir a disbiose microbiana. Além do anticorpo monoclonal injetado por via subcutânea direcionado ao receptor de interleucina IL - 4 (dupilumabe), outros produtos biológicos direcionados a IL-13, IL-31, IL-33, OX40 e linfopietina estromal tímica estão sendo testados. Os inibidores orais da Janus quinase estão mostrando uma eficácia excepcional e poucos sinais de insegurança sérios, mas as preocupações com a segurança a longo prazo permanecem. (PUAR N *et al.*, 2020)

Embora a medicina de precisão em alergia esteja em sua infância, o recente sucesso dos produtos biológicos, o desenvolvimento de ferramentas focadas na integração de grandes conjuntos de dados e métodos de amostragem aprimorados estão encorajando e demonstrando a utilidade de refinar nossa compreensão dos endotipos alérgicos para melhorar as terapias. Alguns dos maiores desafios para alcançar a medicina de precisão em alergia são caracterizar endótipos alérgicos, compreender as relações de multimorbidade alérgica, contextualizar o impacto das exposições ambientais (o "exposto") e riscos de ancestralidade / genéticos, alcançar integração multigenômica acionável e usar essas informações para desenvolver coortes de pacientes e ensaios clínicos refinados. (PROPER SP *et al.*, 2021)

4 CRITÉRIOS E ÍNDICES DE GRAVIDADE

A aferição da atividade da DA é realizada de forma mais adequada por meio de escores que avaliem tanto os sintomas subjetivos quanto os objetivos. No entanto, a piora isolada destes escores não deve definir um surto agudo, que é definido como a piora clínica de sinais e sintomas de DA que necessitem de intervenção terapêutica. A apresentação clínica da DA varia de formas leves e localizadas até formas graves e disseminadas. As formas graves necessitam de tratamento intensivo e reavaliações seriadas, em períodos curtos, para evitar ou tratar precocemente os surtos. A fim de determinar o tratamento, prever a frequência das reavaliações e mesmo quantificar a melhora ou piora clínica a cada avaliação, notou-se a necessidade da uniformização de critérios.

As escalas utilizadas para avaliar sinais e sintomas são duas:

SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*), escore de dermatite atópica – utiliza três domínios (extensão, intensidade das lesões e sintomas subjetivos de prurido e perturbação do sono) variando entre 0-103 (ANEXO E).

EASI (*Index Eczema Severity Area*), índice de gravidade e área do eczema – avalia a extensão e gravidade das lesões 0 -72 (ANEXO D).

A escala de avaliação pelo médico ou profissional examinador:

IGA (*Investigator Global Assessment*), avaliação global do investigador – avalia a gravidade geral dos sintomas de 0 – 4.

As escalas relatadas pelo paciente:

NRS (*Numeric Rating Scale*), escala de avaliação numérica de prurido – avalia o prurido, paciente que avalia a intensidade média da coceira nas últimas 24 horas, utilizando uma escala de 0 – 10.

DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), índice de qualidade de vida em dermatologia – paciente responde um questionário que avalia o quanto os sinais e sintomas da DA interferem na qualidade de vida num período de 1 semana, varia de 0-30.

Os sistemas de pontuação para avaliar os sinais de dermatite atópica (DA) são complexos e difíceis de interpretar. Dezesesseis instrumentos elegíveis já foram citados, nos estudos de DA, mas cerca de 14 não são recomendados devido a propriedades de medição pouco claras ou inadequadas. Os estratos de gravidade são úteis para interpretar essas avaliações adequadamente, em 2017 um estudo realizado com 673 adolescentes e adultos (idade = 13 anos) com diagnóstico de DA, em um ambiente de prática dermatológica, recomendou o uso desses estratos para a interpretação de suas respectivas medidas em ensaios clínicos de DA. Mostrando que existem diferenças importantes entre as avaliações; EASI, SCORAD e BSA (*Body Surface Area*) Área de Superfície Corporal, que impactam profundamente a interpretação de suas pontuações. (CHOPRA R *et al.*, 2017).

Esses mesmos autores, na mesma ocasião também realizaram um estudo prospectivo baseado na prática dermatológica usando questionários e avaliação por um dermatologista (n = 265), concluindo que a gravidade da DA relatada pelo paciente parece ser suficientemente válida para avaliar a gravidade da DA no ambiente clínico e epidemiológico, a gravidade global relatada pelo paciente correlacionou significativamente com SCORAD, EASI, BSA, NRS, POEM e DLQI, houve concordância moderada entre a gravidade relatada e os índices de gravidade.

Um estudo transversal de base populacional com 2.893 adultos, incluindo 602 adultos que preencheram um conjunto modificado de critérios diagnósticos do Reino Unido com objetivo de determinar a validade, consistência interna, validade transcultural e efeitos de múltiplas avaliações de gravidade da DA. A gravidade da DA foi avaliada usando a gravidade da DA global auto-relatada, POEM (*Patient Oriented Eczema Measure*), PROMs (*Patient Reported Outcome Measures*) Medida de Eczema Orientada ao Paciente, PO-SCORAD (*Patient Oriented Scoring Atopic Dermatitis*) Pontuação de Dermatite Atópica Orientada ao Paciente e seus componentes objetivos e subjetivos, e escala NRS. Qualidade de vida foi avaliada usando escores de saúde mental e física Short-Form (SF) -12, escores de utilidade de saúde Short-Form Six Dimensions (SF-6D) questionários de qualidade de vida existentes na literatura com 12 e 6 perguntas e DLQI. A saúde mental foi avaliada com a HADS (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão). Anteriormente poucos estudos haviam demonstrado a validade das avaliações de gravidade da dermatite atópica, com PO-SCORAD, SCORAD, NRS, POEM. Este estudo demonstrou que os escores PO-SCORAD, SCORAD, NRS e POEM tiveram boa validade na avaliação da gravidade da dermatite atópica em adultos e relevância clínica apenas SCORAD e PO-SCORAD. (SILVERBERG JI *et al.*, 2020)

Em seguida tomando por base o pouco que se sabia sobre as propriedades de medição da DA com PO-SCORAD em adultos com dermatite atópica (DA) e menos ainda sobre o desempenho do PO-SCORAD em comparação com a Medida de Eczema Orientada para o Paciente (POEM), um estudo prospectivo baseado na prática dermatológica de 291 pacientes com DA (faixa etária, 18-72 anos), examinou as propriedades de medida do PO-SCORAD e comparou com as do POEM, assim concluindo PO-SCORAD e POEM tiveram boa validade transcultural, confiabilidade e responsividade em adultos com DA sendo viáveis para uso em ensaios e na prática clínica, entretanto POEM teve melhores propriedades de medição do que PO-SCORAD. (SILVERBERG JI *et al.*, 2020)

Dividindo em escalas clínicas usadas para avaliar sinais e sintomas de Dermatite Atópica; SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) permitindo o acompanhamento, de forma padronizada, de pacientes com DA e utilização nos estudos clínicos. O índice SCORAD considera a extensão da doença, a gravidade da lesão e a presença de sintomas subjetivos, como prurido e a perda de sono. A extensão das lesões é indicada pela letra A, está de acordo com a regra dos nove e corresponde a 20% da pontuação. A gravidade das lesões é representada pela letra B, corresponde a 60% da pontuação e é composta por seis itens avaliados em uma lesão ativa (eritema, pápulas, escoriação, exsudação ou formação de crostas, liquenificação e xerose), cada item pontua de 0 a 3. Os sintomas subjetivos, como prurido durante o dia e despertares noturnos, são avaliados de 0 a 10 por meio de uma escala analógica visual, indicados pela letra C, e somam 20% da pontuação. A pontuação obtida é então inserida em uma fórmula $(A/5 + 7B/2 + C)$ que fornece a pontuação que pode variar de 0 a 103. A doença é classificada como leve (pontuação menor do que 25), moderada (pontuação entre 25 e 50) ou grave (pontuação maior 50). O SCORAD pode ser concluído dentro de sete a dez minutos, dependendo da experiência dos investigadores. Existem aplicativos para celular de fácil utilização para cálculo da gravidade, assim como uma versão que orienta o paciente (PO-SCORAD) patient-oriented SCORAD, desenvolvida para ser realizada pelo próprio paciente ou seus cuidadores, pois fornece orientação visual para a pontuação. As duas escalas SCORAD e PO SCORAD já demonstraram ter coeficiente de correlação com confiabilidade geral boa, intra avaliador e entre avaliadores. Outro escore de gravidade utilizado é o índice EASI (Eczema Score and Severity Index). Este elimina os sintomas subjetivos e permite melhor avaliação da gravidade de cada lesão. Em cada região do corpo (cabeça e pescoço, membros superiores, membros inferiores e tronco) é definida a extensão, que pode variar de 0 a 100%. Depois, uma lesão em cada área é avaliada em uma escala de 0 a 3 para eritema, edema ou pápulas, escoriação e liquenificação. A somatória

resulta em uma pontuação que classifica a doença em: muito leve (0,1 a 1); leve (1,1 a 7); moderada (7,1 a 20); grave (21,1 a 50); ou muito grave (50,1 a 72). Esse escore também se encontra em aplicativo para celular mas no momento indisponível, denominado de EASI calculator.

Uma revisão sistemática concluiu que o índice EASI e o SCORAD são os melhores instrumentos para avaliar os sinais clínicos da DA. Os outros demais instrumentos avaliados no estudo não foram recomendados por apresentarem propriedades de medição pouco claras, ou inadequadas.

IGA (Avaliação Global do Investigador) é um sistema de pontuação de 0 a 4 pontos que avalia a gravidade geral dos sinais clínicos da dermatite atópica. A pontuação deve refletir a avaliação global (média da área corporal total) da gravidade da dermatite atópica em lesões cutâneas. Sendo a classificação 0 (doença imperceptível - não há sinais inflamatórios de dermatite atópica), 1 (doença quase imperceptível - apenas eritema perceptível e apenas pápula/infiltração perceptível), 2 (doença leve e população/infiltração leve), 3 (doença moderada - eritema moderado e pápula/infiltração moderada), 4 (doença severa - eritema severo e pápula/infiltração severa).

Existem também ferramentas e escalas relatadas pelo paciente para avaliar a DA, sendo NRS (Escala de Avaliação Numérica de Prurido). Na NRS o prurido é uma medida relatada pelo paciente que avalia a intensidade média da coceira das últimas 24 horas, utilizando uma escala de 0 a 10 pontos. Os pacientes são questionados e o valor respondido considerado.

DLQI (índice de qualidade de vida em dermatologia) é uma ferramenta de autoavaliação do paciente usada para medir como os sintomas da doença de pele (DA) afetam a qualidade de vida do paciente em um período de uma semana. Os pacientes devem preencher um questionário com cada questão pontuada em uma escala de 4 pontos (0 = nada, 1 = pouco, 2 = bastante, 3 = muito relevante). Perguntas são feitas em relação a sintomas físicos, impacto social, estresse emocional, limitação de atividade, dificuldades sexuais, isolamento, e questões de tratamento. Uma vez que as pontuações são somadas, com pontuação máxima de 30, o total é interpretado com base na escala abaixo, com uma pontuação maior indicando um impacto maior na qualidade de vida. Considerando 0-1 nenhum efeito; 2-5 efeito pequeno; 6-10 efeito moderado; 11-20 efeito muito grande e 21-30 efeito extremamente grande. (ANTUNES *et al.*, 2017)

À medida que novos tratamentos tópicos e sistêmicos se tornam disponíveis para DA, há uma necessidade de entender como os tratamentos estão sendo usados na prática clínica de rotina, sua eficácia comparativa e sua segurança a longo prazo em diversos cenários

clínicos. Mais recentemente o desenho e justificativa do estudo TARGET-DERM AD foi publicado, uma coorte observacional internacional de dermatite atópica para seguir a história natural e o curso de tratamento, os resultados serão revisados por um comitê de publicações e submetidos a periódicos revisados por pares, foi projetado para fornecer informações práticas sobre eficácia de longo prazo e segurança que não podem ser obtidas em ensaios de registro tradicionais, pacientes com DA diagnosticada por médico recebendo tratamento prescrito (tópico ou sistêmico) inscritos em centros clínicos acadêmicos e comunitário, sendo coletados até 3 anos de registros médicos retrospectivos, 5 anos de registros médicos prospectivos e amostras biológicas opcionais e resultados relatados pelo paciente. Entre os objetivos principais incluem a caracterização dos regimes de tratamento da DA, avaliação da resposta à terapia e descrição de eventos adversos.

Uma revisão sistemática de RCT (ensaios clínicos randomizados) com intervenção farmacológica de 2007 a 2016, procurou caracterizar os critérios de inclusão e avaliações de gravidade de base usados em RCT de DA internacionalmente e demonstrou que houve uma variabilidade considerável e pouca documentação dos critérios de inclusão e avaliações da gravidade da linha de base em RCT para DA. E ainda que essas diferenças podem limitar a interpretação de um estudo e a comparação dos resultados entre os estudos. Foram 212 RCT que preenchem os critérios de inclusão / exclusão. A população alvo e os critérios de inclusão com base na gravidade da DA não foram documentados em 78 (36,8%) e 25 (18,7%) estudos, respectivamente. Foram utilizadas 30 e 58 avaliações de gravidade para os critérios de inclusão e gravidade da linha de base, respectivamente, com apenas 60,3% de concordância entre seus usos. Avaliações globais foram usadas com mais frequência para os critérios de inclusão e avaliação de gravidade inicial na América do Norte (39,5% e 32,1%), enquanto SCORing AD (SCORAD) ou índice objetivo-SCORAD foi usado com mais frequência na Europa (23,5% e 23,0%) e Ásia (34,2% e 43,5%). Limiares mínimo e máximo de avaliações de gravidade foram usados de forma inconsistente entre os estudos para os critérios de inclusão, mesmo em populações-alvo semelhantes. SCORAD, avaliações globais e área de superfície corporal foram usadas com mais frequência para os critérios de inclusão e avaliação da gravidade inicial. IGA foi particularmente usado em ensaios de agentes tópicos. Numerosos critérios de inclusão e avaliações de gravidade inicial são usados em ensaios clínicos de dermatite atópica (DA), o que pode limitar a comparação dos resultados. (CHOPRA R *et al.*, 2017)

A dermatite atópica (DA) tem um curso de doença variável e gatilhos intermitentes, e as respostas à terapia tópica variam, afetando potencialmente a magnitude da resposta ao placebo. Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados para terapia sistêmica na DA publicados durante 2007-2018 e 64 estudos foram incluídos. O uso de terapia tópica concomitante nas prescrições, duração do estudo de 3 meses e menos tratamentos foram associados a uma resposta maior ao placebo para EASI, NRS- e VAS-itch e DLQI. Para EASI, a resposta ao placebo aumentou em estudos com uma proporção maior de pacientes do sexo masculino, pontuações EASI iniciais médias leves a moderadas e sem cegamento. Para NRS-itch e VRS-itch, maiores respostas ao placebo foram associadas a maiores proporções de pacientes do sexo masculino e escores médios de coceira moderados a graves no início do estudo. As respostas ao placebo podem ser reduzidas em ensaios clínicos de terapia sistêmica na DA incorporando duplo e triplo-cego, equilibrando a distribuição por sexo dos pacientes, não permitindo o uso concomitante de terapia tópica prescrita e tendo períodos de estudo mais curtos. (LEE HH *et al.*, 2020)

A DA pode afetar a qualidade de vida (QV) de pacientes adultos nos quais a condição pode ser grave e persistente. Não há revisões sistemáticas sobre o impacto da DA em adultos, até 2020. Um artigo fornecendo a primeira revisão sistemática da literatura e meta-análise do impacto da DA na QV em adultos, buscou artigos publicados até outubro de 2018. Os critérios de inclusão foram um diagnóstico clínico de DA, pacientes adultos e QV como uma medida de resultado. As intervenções foram excluídas. Um total de 32 estudos foram incluídos. Enquanto a QV foi avaliada usando o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) em 25 estudos, houve heterogeneidade nas ferramentas usadas para medir a gravidade da doença entre os estudos. A meta-análise dos sete estudos que usaram o SCORAD para medir a gravidade da doença mostrou que a gravidade está significativamente relacionada à pior qualidade de vida. Os 18 estudos restantes também mostraram aumento da gravidade da doença significativamente relacionado à pior qualidade de vida. Quando comparados a controles saudáveis, os pacientes com DA demonstraram QV significativamente mais baixa, mas os resultados foram misturados em estudos que compararam a QV na DA com outras doenças de pele. Os resultados destacam o impacto significativo que a DA tem na QV em adultos e a necessidade de medidas de QV validadas e relevantes a serem implementadas em avaliações clínicas para a DA. As áreas que requerem mais pesquisas incluem uma exploração das diferenças de gênero na QV e o uso de desenhos de estudos longitudinais para explorar os fatores que podem causar diferenças nas classificações de QV. Quando comparados a controles saudáveis, os pacientes com DA demonstraram QV significativamente mais baixa, mas os

resultados foram misturados em estudos que compararam a QV na DA com outras doenças de pele. (BIRDI G *et al.*, 2020)

Uma pesquisa sistemática da literatura foi realizada para identificar os objetivos dos tratamentos de RCTs em DA moderada a grave em adultos publicados entre janeiro de 2000 e outubro de 2020. No total, 14 estudos preencheram os critérios de elegibilidade. As ferramentas mais amplamente utilizadas em termos de gravidade da doença relatada pelo médico foram SCORAD seguida pela EASI e IGA. Para as escalas de gravidade da doença como resultado de eficácia em RCTs, a maior padronização e reprodutibilidade foi para melhoria de pelo menos 50% na pontuação EASI e redução da pontuação IGA de 2 graus da linha de base. As ferramentas mais amplamente utilizadas da perspectiva dos pacientes foram o DLQI, NRS e POEM. Em termos de resultados de eficácia relatados pelos pacientes em RCTs, uma melhora numérica de DLQI, NRS e POEM de pelo menos 4 pontos da linha de base foi relatada.

Esta revisão sistemática destaca a necessidade de colaboração entre especialistas para definir e otimizar os resultados do tratamento. Apesar do progresso considerável na padronização das medidas de resultados, promovido pela fundação da iniciativa Harmonizing Outcome Measures for Eczema (HOME) em 2008, esses resultados demonstram que um ponto final ainda é uma necessidade não atendida. Com base nos dados da literatura, propuseram um algoritmo de metas mínimas de tratamento para uso na prática clínica diária com o objetivo de estimular uma discussão sobre como o cuidado de pacientes com DA poderia ser melhorado. (IANNONE, M. *et al.*, 2021)

Uma revisão sistemática sobre propriedades de medição de medidas de desfecho relatadas pelo paciente (*PROMs*) para a avaliação da qualidade de vida em crianças e adultos com eczema foi publicada em 2016, atualizada em 2019, e um novo estudo em 2023 integrando as novas descobertas usando as diretrizes (*COSMIN*) *Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments*. Finalmente, uma recomendação para o uso dos (*PROMs*) identificados foi derivada com base em todas as evidências. Identificaram 12 estudos que atenderam aos critérios de inclusão e três novos (*PROMs*), que têm potencial para serem usados, mas requerem validação adicional: o *Pediatric Allergic Disease Quality of Life Questionnaire* (PADQLQ), o *Skindex-Mini* e a *Scratch Intensity and Impact Scale* (SIIS) Todos os outros *PROMs* avaliados ainda têm a oportunidade de serem recomendados para uso (exceto o DLQI) mas precisam de validação adicional. Atualmente, dois *PROMs* para a avaliação da qualidade de vida em eczema podem ser recomendados para uso: o CADIS-SF para bebês e o

Skindex para adultos. Muitos *PROMs*, incluindo os recentemente desenvolvidos e/ou validados *PADQLQ*, *Skindex-Mini* e *SIIS*, precisam de validação adicional. (GABES, M *et al.*, 2023)

4.1 Dupilumabe e instrumentos avaliação

A dermatite atópica (DA) afeta profundamente a qualidade de vida (QV). O dupilumabe melhora significativamente os desfechos clínicos, é bem tolerado e aprovado para tratar DA moderada a grave inadequadamente controlada em adultos; no entanto, seu efeito nos resultados relatados pelo paciente *PROMs* não está totalmente caracterizado. Com objetivo de avaliar o impacto do dupilumabe nos sintomas de DA relatados pelo paciente e na QV. Os dados agrupados foram analisados a partir de dois estudos de fase 3 concebidos de forma idêntica, LIBERTY (BLAUVELT *et al.*, 2017), SOLO 1 e SOLO 2 (SIMPSON EL *et al.*, 2016), avaliando os seguintes PROs: Escala de Classificação Numérica de Pico de Prurido (NRS), Escala Categórica de Prurido, SCORing AD (SCORAD), Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI), Medida de Eczema Orientada ao Paciente (POEM), Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), questionário EuroQoL de cinco dimensões (EQ-5D) e estado da doença avaliada pelo paciente e eficácia do tratamento. Dupilumabe melhorou rapidamente (*vs.* placebo) pontuações NRS de Pico de Prurido no dia 2 ($p < 0,05$), ansiedade e depressão (HADS) e QV (DLQI) na semana 2, e mantido até a semana 16 ($p < 0,0001$) Na semana 16, mais pacientes tratados com dupilumabe do que tratados com placebo relataram melhora na coceira e sono SCORAD, e nenhuma dor / desconforto (EQ-5D) ($p < 0,0001$). Com limitações das diferenças culturais de PROs traduzidos. Concluindo que o dupilumabe teve um impacto positivo significativo nos sintomas da DA, incluindo coceira, sono, dor, ansiedade e depressão, e QV em adultos com DA moderada a grave. (CORK MJ *et al.*, 2020)

A eficácia e segurança de dupilumabe para DA entre subgrupos raciais é desconhecida. Uma análise *post hoc* de três estudos de fase 3 avaliou a eficácia e segurança de dupilumabe *versus* placebo por subgrupo racial (branco, asiático, negro / afro-americano). Dados de LIBERTY AD SOLO 1, SOLO 2 e CHRONOS (Silverberg JI, 2020) foram agrupados. Os resultados incluíram alteração média e percentual da linha de base até a semana 16 nos principais domínios terapêuticos; EASI, NRS, DLQI e medida de eczema orientada ao paciente, bem como a avaliação global do investigador e dor ou desconforto avaliados pelo questionário de nível 3 de qualidade de vida europeu em 5 dimensões. Um total de 2.058 pacientes (brancos $n = 1.429$, asiáticos $n = 501$, negros / afro-americanos $n = 128$) foram

incluídos na análise atual. Os dados demográficos da linha de base e as características da doença foram equilibrados entre os grupos de tratamento e os subgrupos raciais. Nos três estudos, o dupilumabe melhorou significativamente ($P < 0,0001$) todos os resultados avaliados em comparação com o placebo nos subgrupos brancos e asiáticos. No subgrupo menor negro / afro-americano, o dupilumabe melhorou significativamente ($P < 0,0001$) os desfechos EASI e as alterações médias no pico de prurido NRS e DLQI vs placebo, com tendências numéricas positivas favorecendo o dupilumabe em todos os outros desfechos. O dupilumab foi geralmente bem tolerado, com um perfil de segurança aceitável em todos os subgrupos raciais. Eventos adversos graves ocorreram com mais frequência com o placebo; as interrupções do tratamento devido a eventos adversos foram raras em todos os grupos de tratamento. Uma melhora clínica significativa e um perfil de risco-benefício favorável podem ser alcançados com o tratamento com dupilumabe em pacientes de subgrupos raciais brancos, asiáticos e negros / afro-americanos com DA moderada a grave inadequadamente controlada com medicamentos tópicos. Identificadores ClinicalTrials.gov: com tendências numéricas positivas favorecendo o dupilumabe em todos os outros parâmetros (ALEXIS AF *et al.*, 2019)

Dados do mundo real mostram que o dupilumabe é uma terapia bem-sucedida e bem tolerada para dermatite atópica, mas eventos adversos oculares comumente ocorrem. Os registros são necessários para monitorar eventos adversos. Para avaliar a eficácia e segurança foram incluídos vinte e dois estudos exclusivos abrangendo 3.303 pacientes com dermatite atópica. Após 16 semanas de terapia com dupilumabe, a proporção de pacientes que alcançaram 50%, 75% e 90% de melhora no escore EASI foi de 85,1%, 59,8% e 26,8%, respectivamente, e a redução média ponderada no escore EASI foi de 69,6%. Conjuntivite foi o evento adverso mais comum, relatado em uma proporção combinada de 26,1%. (HALLING AS *et al.*, 2021)

5 JUSTIFICATIVA

A dermatite atópica é uma dermatose inflamatória crônica e recidivante, caracterizada por eczema, disfunção da barreira cutânea e prurido intenso. Essa condição impacta negativamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos, comprometendo não apenas o bem-estar físico, mas também aspectos emocionais, sociais e ocupacionais — especialmente nas formas moderada a grave.

O tratamento eficaz da DA representa um desafio, principalmente no controle a longo prazo, devido à refratariedade ao tratamento e aos efeitos adversos associados ao uso de imunossuppressores sistêmicos, como a ciclosporina e o metotrexato. O advento das terapias-alvo, como o dupilumabe — um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que inibe seletivamente a sinalização das interleucinas 4 e 13 — marcou o início de uma nova era no manejo das formas graves da doença.

A geração de evidências nacionais, baseadas em populações heterogêneas e em condições clínicas reais, é fundamental para embasar decisões terapêuticas, orientar políticas públicas de incorporação de tecnologias e contribuir para a formulação de protocolos e diretrizes para o tratamento de doenças crônicas, cujos custos — financeiros, jurídicos e sociais — ainda não são plenamente mensurados.

Ressalta-se que o tamanho amostral deste estudo foi limitado por diversos fatores externos. A coleta de dados ocorreu majoritariamente durante a pandemia de COVID-19, período em que houve restrições ao funcionamento pleno dos serviços ambulatoriais, mudanças nos locais de atendimento e limitação da circulação de pacientes. Além disso, o elevado custo do dupilumabe no sistema público de saúde representou uma barreira significativa à inclusão de um número maior de participantes elegíveis.

Ainda em 2025, são escassos os dados provenientes de contextos de vida real no Brasil que avaliem a efetividade, segurança e impacto na qualidade de vida de pacientes tratados com dupilumabe, sobretudo em instituições públicas de referência. A produção de evidências em ambientes ambulatoriais universitários, com base em populações diversas e condições clínicas reais, é crucial para apoiar decisões terapêuticas, orientar a formulação de políticas públicas e aperfeiçoar os protocolos de tratamento da DA.

6 OBJETIVOS

6.1 Objetivo primário

Caracterizar a amostra do estudo, descrevendo o perfil sociodemográfico, as características clínicas e a gravidade da doença dos participantes incluídos;

6.2 Objetivos secundários

- Avaliar a evolução dos escores clínicos ao longo de três momentos distintos do acompanhamento, analisando a resposta terapêutica da amostra total ao longo do tempo.
- Investigar a correlação entre os deltas relativos dos escores clínicos, com foco na variação observada entre o período basal e a 16ª semana de seguimento, a fim de identificar possíveis padrões de resposta ao tratamento.

6.3 Materiais e métodos

6.3.1 Tipo de estudo

Estudo observacional, do tipo série de casos, com abordagem descritiva e analítica, realizado em cenário de vida real. Os dados foram coletados entre abril de 2020 e setembro de 2020 por meio de entrevistas, aplicação de questionários validados, escalas clínicas e análise de prontuários médicos.

6.3.2 População

Participaram do estudo pacientes com idade ≥ 18 anos, diagnosticados com DA moderada a grave, residentes no estado do Rio de Janeiro, e em acompanhamento no Ambulatório de DA do HUCFF.

6.3.3 Critérios de Inclusão

- Idade \geq 18 anos.
- DA moderada a grave, caracterizada por: IGA \geq 3, EASI $>$ 16, SCORAD $>$ 25, NRS $>$ 4, e/ou DLQI $>$ 10.
- EASI $<$ 16 e/ou DLQI $<$ 10 após tratamento prévio com 2 ou mais imunossupressores.
- DA persistente por no mínimo 3 anos.
- Histórico clínico documentado nos 6 meses anteriores.
- Falha terapêutica com pelo menos dois imunossupressores sistêmicos.
- Aceite em participar do estudo e assinatura do TCLE.

6.3.4 Critérios de Exclusão

- Uso de outro imunobiológico por comorbidade.
- Diagnóstico de tuberculose ativa ou latente.
- Doenças autoimunes, inflamatórias intestinais, psoríase, neoplasias, doenças desmielinizantes.
- Gravidez ou lactação.
- Idade inferior a 18 anos.
- Recusa em participar do estudo ou desistência

6.3.5 Tamanho da amostra

Foi utilizada uma amostra de conveniência. Estimou-se um tamanho amostral de 14 pacientes, equivalente a aproximadamente 20% da população registrada no ambulatório (n=70), com erro máximo admissível de 5%.

6.3.6 Descrição das variáveis do estudo

Variável	Método	Tipo	Definição
Idade	Questionário	Numérica	Em anos
Sexo	Identificação	Numérica	Masculino = 1 Feminino = 2
Cor	Identificação	Numérica	Branco = 1 Pardo = 2 Preto = 3 Amarelo = 4
EASI 0, 4 e 16	Formulário Coleta de Dados	Ordinal	Muito leve = 0,1 - 1 Leve = 1,1 - 7 Moderada = 7,1 - 20 Grave = 21,1 - 50 Muito grave = 50,1 - 72
SCORAD 0, 4, e 16	Aplicativo celular	Ordinal	Leve = 0 - 25 Moderado = 26 - 50 Grave = 51 - 103
IGA 0, 4 e 16	Formulário coleta de dados	Ordinal	Imperceptível = 0 Quase imperceptível = 1 Leve = 2 Moderada = 3 Severa = 4
NRS	Formulário coleta de dados	Numérica	Nenhum = 0 Save = 1-3 Moderado = 4-6 Severo = 7-10
DLQI	Formulário coleta de dados	Ordinal	Nenhuma = 0-1 Relativamente baixa = 2-5 Média = 6-10 Grave = 11-20 Extremamente grave = 21-30

6.4 Coleta de dados

6.4.1 Instrumentos de coleta

A coleta de dados foi realizada através de anamnese, exame físico e por preenchimento de formulários, avaliações pelas escalas de gravidade, todos validados, como EASI (ANEXO D), IGA (ANEXO B), NRS (ANEXO C) e DLQI (ANEXO F) além do uso de aplicativo de celular disponível no caso do SCORAD (ANEXO E) Os formulários e tabelas utilizados para avaliações em 3 momentos distintos sendo na semana 0, após 4 semanas e após 4 meses do tratamento iniciado, foram preenchidos exclusivamente pela pesquisadora, exceto o questionário com perguntas sobre o impacto da qualidade de vida, nos quais foram preenchidos pelos próprios pacientes.

As avaliações aconteceram em atendimentos individualizados, resguardando a privacidade dos pacientes, em momentos distintos e foram fielmente transcritas, sem qualquer modificação.

6.4.2 Processo de coleta de dados

Uma vez selecionados os pacientes de acordo com os critérios, explicados os objetivos da pesquisa e fornecido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO B), receberam prescrição de anti-helmíntico profilático, foram aplicados e atualizados os formulários de identificação e atendimento clínico (ANEXO A).

Os participantes foram convidados (as) a responder às questões do formulário DLQI (ANEXO F) e escala de prurido (NRS-ANEXO C). Coletado os sinais e sintomas clínicos no aplicativo SCORAD (ANEXO E), preenchida a tabela para calcular manualmente o EASI (ANEXO D) e fazer a avaliação IGA (ANEXO B). As informações foram preenchidas pela pesquisadora responsável durante a consulta no HUCFF nas semanas 0, 4 e 16 de aplicação do Dupilumabe.

6.5 Análise Estatística

Os dados foram organizados no Microsoft Excel® e analisados no software SPSS (versão 26), com nível de significância de 5%.

- **Análise Descritiva:** medidas de tendência central, dispersão para dados numéricos e frequência e percentual para dados categóricos.
- **Análise Inferencial:** composta por mais de 1 método; análise longitudinal, utilizou-se a ANOVA de Friedman para comparação dos escores ao longo do tempo e o teste de Nemenyi para comparações múltiplas.
- A normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk e por histogramas.
- Para correlação entre deltas relativos, utilizou-se o coeficiente de Spearman (r_s).

7 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa baseou-se na aplicação de questionários, escores de gravidade e impacto na qualidade de vida em uso de dupilumabe no tratamento da dermatite atópica moderada a grave, portanto não houve riscos e prejuízos aos sujeitos da pesquisa.

Todos os participantes concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro, de acordo com as boas práticas em pesquisa e atende aos preceitos éticos definidos pela Resolução CNS 466/2012 e suas complementares. (ANEXO I).

8 RESULTADOS

Um total de 14 pacientes com DA moderada grave, 8 homens e 6 mulheres iniciaram tratamento com dupilumabe e foram incluídos no estudo. Em relação a etnia 6 (42,9%) eram brancos, 5 (35,7%) eram de cor preta, 2 (14,3%) eram pardos e somente 1 (7,1%) amarelo. No momento em que esses indivíduos foram incluídos no estudo a média de idade foi 25 anos (18 - 54). Para esses pacientes nossos dados demonstravam gravidade no momento inicial EASI grave de 28,5 (5,6-61), SCORAD grave 58,9 (17,7 - 88), IGA moderado 3 (2-4), NRS severo 7 (2-10) e impacto significativo na qualidade de vida deles, DLQI grave 11,5 (4-29).

Primeiro caracterizamos a amostra, este objetivo teve finalidade traçar um perfil dos pacientes estudados. A tabela 1 fornece a descritiva das características clínicas e dos escores basais na amostra total.

Tabela 1 - Caracterização da amostra.

Variável	n (%)			
Sexo				
masculino	8	(57,1%)		
feminino	6	(42,9%)		
Cor				
branca	6	(42,9%)		
parda	2	(14,3%)		
preta	5	(35,7%)		
amarela	1	(7,1%)		
	mediana	IIQ	mínimo	máximo
Idade (anos)	25,0	21 - 35	18	54
Escore basal				
EASI	28,5	12 - 46	5,6	61
SCORAD	58,9	39 - 71	17,7	88
IGA	3,0	3 - 4	2	4
NRS	7,0	5 - 9	2	10
DLQI	11,5	9 - 21	4	29

Os dados numéricos foram expressos pela mediana, intervalo interquartilico (Q1-Q3), mínimo e máximo.

Todos os pacientes estudados fizeram terapias prévias imunossupressoras como metotrexato e ciclosporina, dois pacientes iniciaram o uso do Dupilumabe tendo interrompido uso dessas drogas antes da dose de ataque do imunobiológico, restante dos pacientes sobrepuseram o tratamento imunossupressor com imunobiológico no primeiro mês, e todos utilizaram terapia tópica concomitante como emolientes além disso utilizavam antipsicóticos orais para controle do prurido, sendo que de acordo com a melhora obtida após as primeiras semanas, foi possível suspender o uso.

Não houve diferença de resposta ao tratamento entre os subgrupos étnicos estudados. Importante relatar o fato ocorrido com nosso único paciente asiático, 34 anos de idade, médico, ortopedista, apresentava DA grave iniciada aos 21 anos de idade, utilizou corticoterapia durante anos, azatioprina e ciclosporina. Iniciou tratamento com dupilumabe em outubro de 2019, na semana 0 - SCORAD 41,8; semana 4 - SCORAD 32,9 e na semana 16 –

SCORAD 27,2, nível de IgE basal 3000, eosinófilos 20, mas de forma inesperada em 20 de agosto de 2021 recebemos a notícia do seu falecimento, morte súbita, em domicílio próprio e a família optou por não realizar autópsia, tendo seu corpo incinerado.

Segundo objetivo foi verificar se existia variação significativa nos escores EASI, SCORAD, IGA, NRS e DLQI ao longo de três momentos do tratamento, foi proposto analisar a evolução dos escores na amostra total. A tabela 2 fornece a descritiva dos escores nos momentos basal, na 4^a e 16^a semana, e o correspondente nível descritivo (*p* valor) do teste estatístico.

Tabela 2 - Análise longitudinal dos escores.

Variável	basal		4 ^a semana		16 ^a semana		<i>p</i> valor ^a	diferenças significativas ^b
	mediana	IIQ	mediana	IIQ	mediana	IIQ		
EASI	28,5	12 -46	12,9	4 -26	9,4	4 -15	<i>p</i> < 0,0001	basal ≠ 4 ^a ≠ 16 ^a
SCORAD	58,9	39 -71	33,8	22 -48	27,5	19 -36	<i>p</i> < 0,0001	basal ≠ 4 ^a , basal ≠ 16 ^a
IGA	3,0	3 -4	2,5	2 -3	2,0	2 -2,3	<i>p</i> < 0,0001	basal ≠ 4 ^a ≠ 16 ^a
NRS	7,0	5 -9	4,5	2 -6	3,5	2 -5,3	<i>p</i> < 0,0001	basal ≠ 4 ^a , basal ≠ 16 ^a
DLQI	11,5	9 -21	9,5	6 -16	4,5	1,8 -10	<i>p</i> < 0,0001	basal ≠ 4 ^a ≠ 16 ^a sem

IIQ: intervalo interquartilico (Q1-Q3). ^a ANOVA de Friedman. ^b Teste de comparações múltiplas de Nemenyi, ao nível de 5%.

As variáveis numéricas, em estudo, especificadas no item 6.3.7 de Materiais e Métodos não apresentaram distribuição normal (Gaussiana), segundo o teste de Shapiro-Wilk e/ou análise gráfica do histograma. Sendo assim, as medidas mais adequadas para sumarização desses dados são pelos quartis (mediana e intervalo interquartilico: Q1–Q3). Recordando que esse intervalo contém metade das observações entre os limites que correspondem ao Q1 e o Q3. Este intervalo é dado como uma medida de dispersão que acompanha a mediana.

Os dados foram expressos pela mediana e intervalo interquartilico (Q1 - Q3) e a análise inferencial foi composta pela ANOVA de Friedman para comparação entre os três momentos (basal, 4^a e 16^a semana). O teste de comparações múltiplas de Nemenyi foi aplicado para identificar os pares de momentos que diferiram significativamente, o nível de 5%: basal versus 4^a semana, basal versus 16^a semana e 4^a versus 16^a semana. Tabela 2.1 contém a tabela que fornece a descritiva completa (média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartilico

(Q1-Q3), mínimo e máximo) das variáveis numéricas no total da amostra ($n = 14$). Observou-se, segundo a ANOVA de Friedman, que existe variação significativa ($p < 0,0001$) ao longo do tempo (do tratamento) para todos os escores na amostra, em estudo. Posteriormente, segundo o teste de comparações múltiplas de Nemenyi, ao nível de 5%, identificou-se que os três momentos diferem significativamente entre si para o EASI, IGA e DLQI, isto significa, que houve queda progressiva significativa nesses escores; e que entre o segundo e terceiro momento foram significativamente menores que o momento basal para SCORAD e NRS.

Tabela 2.1 - Descritiva das variáveis numéricas, em estudo, na amostra total.

Variável	n	média	DP	mediana	IIQ	mínimo	máximo
Clínica							
Idade (anos)	14	28,6	10,3	25,0	21 -35	18	54
Momento basal							
EASI	14	29,5	17,8	28,5	12 -46	5,6	61
SCORAD	14	55,6	20,1	58,9	39 -71	17,7	88
IGA	14	3,2	0,6	3,0	3 -4	2	4
NRS	14	6,7	2,6	7,0	5 -9	2	10
DLQI	14	14,1	7,6	11,5	9 -21	4	29
Momento 4ª sem							
EASI	14	16,0	12,9	12,9	4 -26	2	40
SCORAD	14	35,4	13,2	33,8	22 -48	16,1	56,6
IGA	14	2,6	0,6	2,5	2 -3	2	4
NRS	14	4,4	2,5	4,5	2 -6	1	10
DLQI	14	10,8	6,5	9,5	6 -16	2	25
Momento 6ª sem							
EASI	14	10,9	8,6	9,4	4 -15	1,2	30
SCORAD	14	28,0	11,4	27,5	19 -36	7,8	47,7
IGA	14	2,1	0,6	2,0	2 -2	1	3
NRS	14	3,9	1,8	3,5	2 -5	1	7
DLQI	14	6,3	5,6	4,5	2 -10	1	20

DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartilício (Q1-Q3).

Para fins de consulta, a tabela 3 fornece a descritiva (mediana e intervalo interquartilico) dos deltas relativos dos escores para os três intervalos: basal à 4ª semana, basal à 16ª semana e da 4ª à 16ª semana. O delta relativo foi calculado da seguinte forma: Delta relativo (%) = (momento pós – momento pré) / momento pré x 100).

O delta relativo corresponde, em percentual, a variação pós em relação ao momento pré. Delta positivo expressa um aumento e delta negativo expressa uma queda em relação ao momento pré. O escore que avalia a gravidade dos sintomas levando-se como referência o percentual de superfície corporal acometida apresentou uma queda, em valores medianos, de 71,0%, do momento pré para após 16 semanas de tratamento, na Tabela 3.1 contém a tabela que fornece a descritiva completa (média, desvio padrão, mediana, intervalo interquartilico (Q1-Q3), mínimo e máximo) dos deltas relativos dos escores.

Tabela 3 - Descritiva dos deltas relativos dos escores. (HUCFF/UFRJ, n = 14)

Escore	Delta Relativo (%)					
	basal à 4ª sem		basal à 16ª sem		4ª à 16ª sem	
	mediana	IIQ	mediana	IIQ	mediana	IIQ
EASI	-46,2	-68 - -35	-71,0	-73 - -34	-43,1	-55 - -9
SCORAD	-35,3	-45 - -20	-50,5	-62 - -30	-28,1	-44 - 7
IGA	-25,0	-33 - 0	-33,3	-50 - -19	0,0	-33 - 0,0
NRS	-28,6	-51 - -14	-35,4	-57 - -25	-7,2	-33 - 0,0
DLQI	-20,0	-42 - 0	-66,1	-76 - -32	-54,0	-73,7 - -19

IIQ: intervalo interquartilico (Q1-Q3).

Tabela 3.1 - Descritiva dos deltas relativos dos escores na amostra total.

Delta Relativo (%)	n	média	DP	mediana	IIQ	mínimo	máximo
Basal - 4ª sem							
EASI	14	-47,6	24,9	-46,2	-68 - -35	-85	0
SCORAD	14	-33,3	18,4	-35,3	-45 - -20	-74,3	-2,6
IGA	14	-19,0	20,0	-25,0	-33 - 0	-33,3	33,3
NRS	14	-32,8	24,5	-28,6	-51 - -14	-83,3	0
DLQI	14	-21,1	30,1	-20,0	-42 - 0	-81,8	42,9
Basal - 6ª sem							
EASI	14	-46,3	62,8	-71,0	-73 - -34	-97,7	151,8
SCORAD	14	-37,6	51,8	-50,5	-62 - -30	-89,8	128,2
IGA	14	-33,3	22,9	-33,3	-50 - -19	-75	0
NRS	14	-37,1	30,3	-35,4	-57 - -25	-83,3	33,3
DLQI	14	-58,0	24,4	-66,1	-76 - -32	-95,2	-18,2
4ª sem - 6ª sem							
EASI	14	20,5	180,6	-43,1	-55 - -9	-90	605
SCORAD	14	-10,9	56,6	-28,1	-44 - 7	-62,5	150,9
IGA	14	-17,3	22,8	0,0	-33 - 0	-66,7	0
NRS	14	-2,9	40,8	-7,2	-33 - 0	-50	100
DLQI	14	-24,4	110,4	-54,0	-74 - -19	-90,9	350

DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartilico (Q1-Q3).

Os gráficos de 1 a 5 ilustram os valores medianos dos escores ao longo dos três momentos do estudo.

Gráfico 1 - EASI nos momentos basal, 4ª e 16ª semana.

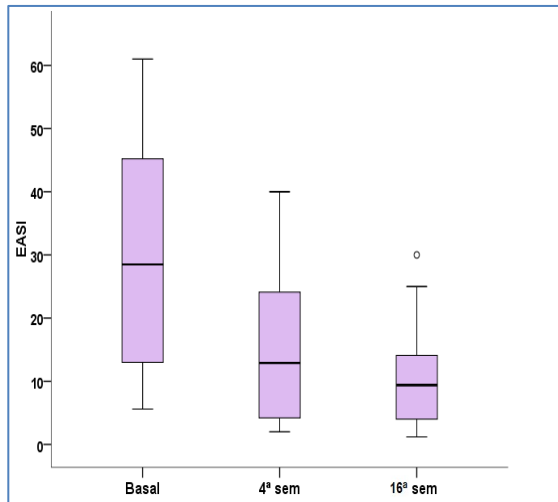


Gráfico 2 - SCORAD nos momentos basal, 4ª e 16ª semana.

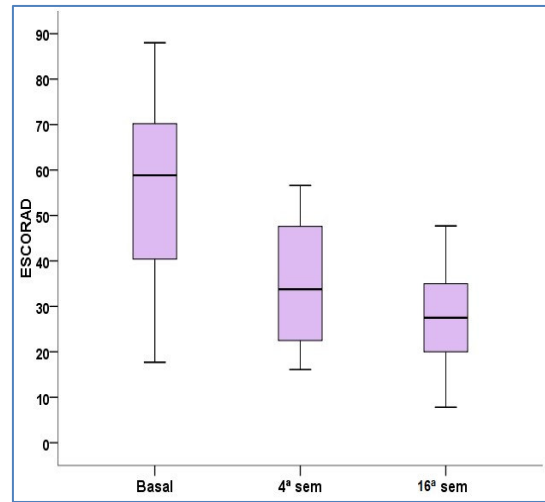


Gráfico 3 - IGA nos momentos basal, 4ª e 16ª semana.

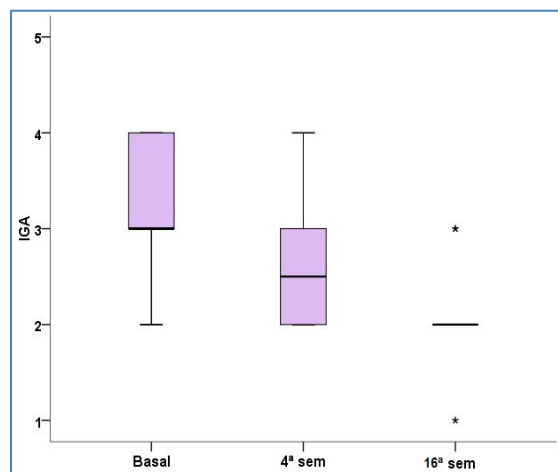


Gráfico 4 - NRS nos momentos basal, 4ª e 16ª semana.

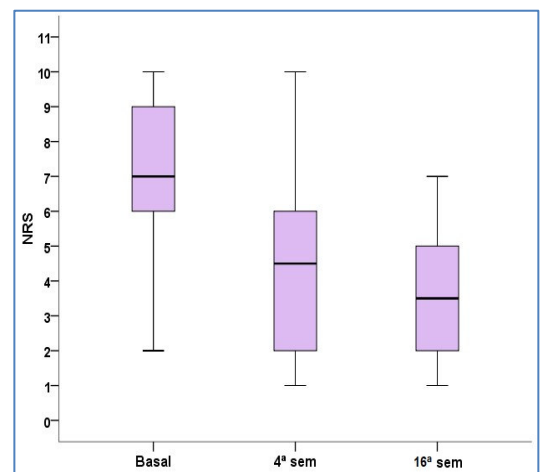
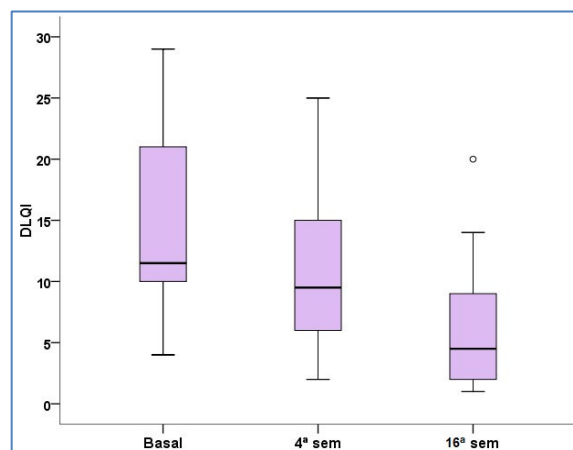


Gráfico 5 - DLQI nos momentos basal, 4ª e 16ª semana.



Por fim o terceiro objetivo foi verificar se existiu correlação entre os deltas relativos dos escores, com o propósito de analisar a correlação entre os deltas relativos do período basal à 16ª semana, visando verificar se existe associação entre a evolução dos escores até a 16ª semana de tratamento.

O coeficiente de correlação de Spearman (r_s) mede o grau de associação entre duas variáveis numéricas. Este coeficiente varia de -1 a 1, quanto mais próximo estiver de 1 ou -1, mais forte é a associação, quanto mais próximo estiver de zero, mais fraca é a relação entre as duas variáveis.

A tabela 3 fornece o coeficiente de correlação de Spearman (r_s) e seu respectivo nível descritivo (p valor) para cada correlação entre os deltas relativos dos escores na amostra total.

Tabela 4 - Correlação entre os deltas relativos (basal à 16ª semana) dos escores.

Delta Relativo (%)	Delta Relativo (%)							
	SCORAD		IGA		NRS		DLQI	
	r_s	p valor	r_s	p valor	r_s	p valor	r_s	p valor
EASI	0,57	0,033	0,29	0,32	0,80	0,0005	0,67	0,008
SCORAD			0,63	0,016	0,34	0,23	0,50	0,068
IGA					0,16	0,58	0,23	0,43
NRS							0,41	0,14

r_s : coeficiente de correlação de Spearman. Delta relativo (%) do período de basal à 6ª semana.

Observou-se que existe correlação significativa, segundo o coeficiente de Spearman, entre o par de variáveis cujo nível descritivo foi menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$)

Resumindo, existe correlação direta significativa, de grau moderado, entre o SCORAD com o EASI, com $r_s = 0,57$ ($p = 0,033$). Isto significa, que quanto maior o SCORAD maior o valor esperado do EASI; sendo a extensão da superfície corporal acometida e a gravidade das lesões mais impactante no valor total do que os sintomas subjetivos.

Existe correlação direta significativa, de grau forte, entre o NRS com o EASI, com $r_s = 0,80$ ($p = 0,0005$). Isto significa, que quanto maior o NRS maior o valor esperado do EASI; como já observado o impacto do prurido e escoriação no espessamento e liquenificação e conseqüente na intensidade do acometimento.

Existe correlação direta significativa, de grau moderado, entre o DLQI com o EASI, com $r_s = 0,67$ ($p = 0,008$). Isto significa, que quanto maior o EASI maior o valor esperado do DLQI; sendo que o EASI não leva em conta os sintomas subjetivos, mas em se tratando de doença grave o quanto diretamente impacta na autoavaliação e à medida que limita na execução das atividades, grau de stress emocional, dificuldade sexual entre outros fatores.

Existe correlação direta significativa, de grau moderado, entre o SCORAD com o IGA, com $r_s = 0,63$ ($p = 0,016$). Isto significa, que quanto maior o IGA maior o valor esperado do SCORAD. Sendo a avaliação visual feita pelo pesquisador, profissional de saúde estar em concordância com o score que a gravidade pode ser relatada por pontuação orientada ao paciente realizar.

9 DISCUSSÃO

Os casos moderados a graves de dermatite atópica (DA) apresentam inúmeros desafios em estudos de mundo real, especialmente considerando a heterogeneidade da doença, que pode ter início na idade adulta ou manifestar-se desde a infância ou adolescência, evoluindo de forma persistente ao longo de anos com tratamentos ineficazes. Novos tratamentos tópicos, como os inibidores da fosfodiesterase e da Janus quinase (JAK), vêm sendo incorporados ao manejo da DA. No entanto, no Brasil, barreiras como o alto custo e a dificuldade de acesso limitam o uso dessas terapias, mantendo o tratamento restrito a opções convencionais como ciclosporina, metotrexato e micofenolato de mofetil.

O dupilumabe, anticorpo monoclonal humano que bloqueia IL-4R α e IL-13, demonstrou elevada eficácia e perfil de segurança tolerável em ensaios clínicos. Evidências do mundo real têm corroborado esses achados. Em nosso centro de referência terciário para DA, no Estado do Rio de Janeiro, cerca de 20% dos pacientes acompanhados nos últimos dois anos utilizaram dupilumabe, com melhora significativa em todos os escores de gravidade da doença. Nas primeiras 16 semanas de tratamento, os principais eventos adversos observados foram conjuntivite e eritema facial, ambos bem tolerados.

Nossos resultados são consistentes com uma meta-análise da Cochrane sobre tratamentos sistêmicos para eczema, assim como com uma meta-análise em rede mais recente, patrocinada pela indústria, que destaca o dupilumabe como uma das terapias mais eficazes (Drucker AM *et al.*, 2022).

Um estudo de Zhou B. *et al.* (2022) com 116 pacientes chineses também demonstrou melhora significativa em índices como SCORAD, POEM, DLQI e NRS ($p < 0,01$), com elevação inicial e subsequente estabilização de IgE, LDH e eosinófilos durante o tratamento. Embora tenhamos planejado análise semelhante, a pandemia dificultou a coleta adequada de dados laboratoriais, impossibilitando a correlação entre esses biomarcadores e os escores clínicos.

Outros estudos, como o de Olesen *et al.* (2019), identificaram correlação positiva entre a redução do EASI e a diminuição de LDH ($r = 0,70$, $p = 0,003$), reforçada por Matsutani *et al.* (2020) ($r = 0,67$, $p < 0,0001$). No entanto, achados mais recentes questionam a robustez dessa associação. Diferenças entre ensaios clínicos e estudos de mundo real podem estar relacionadas ao histórico terapêutico dos pacientes, variáveis clínicas como peso e etnia, e outros biomarcadores ainda não totalmente esclarecidos.

Em Portugal, um estudo nacional, multicêntrico e retrospectivo de 48 semanas com 169 pacientes relatou melhora $\geq 75\%$ nos escores clínicos em 74,1% dos casos nas semanas 12 e 48, com artralgia/artrite relatadas em 3,6% dos pacientes, além de conjuntivite e eritema facial — eventos semelhantes aos observados por nós.

Eichenfield LF *et al.* (2022), ao analisarem dados de prontuários eletrônicos, observaram melhoras significativas nos índices IGA, NRS e BSA, independentemente de idade, sexo ou histórico terapêutico, corroborando os achados do nosso estudo.

Em Taiwan, Yang CY *et al.* (2022) relataram melhora no EASI e IGA após 4 e 16 semanas em 111 adultos com idade média de 31 anos. Embora nossa média etária tenha sido de 25 anos, os desfechos foram semelhantes. Esse grupo seguiu em acompanhamento até 12 meses, o que representa uma perspectiva interessante para futuros seguimentos longitudinais em nossa coorte.

A DA vai além da manifestação cutânea, estando associada a múltiplas comorbidades e elevada carga de doença. Ensaio clínicos demonstraram que o dupilumabe melhora sintomas como prurido, dor, desconforto, ansiedade, depressão e qualidade de vida. Além disso, reduz a incidência de infecções cutâneas, como demonstrado em uma meta-análise com 2.706 pacientes, que revelou diminuição do risco de infecção de pele, incluindo eczema herpético (Fleming P *et al.*, 2018). Essa proteção parece estar relacionada ao bloqueio das citocinas IL-4 e IL-13, que reduzem a expressão do peptídeo antimicrobiano LL-37 (Franzen-Röhl *et al.*, 2017), favorecendo a replicação do HSV-1. Um de nossos pacientes, com histórico de herpes ocular recorrente, não apresentou recidiva após o início do tratamento com dupilumabe.

Adicionalmente, o dupilumabe demonstrou induzir a expressão gênica de proteínas associadas à função de barreira epidérmica, como filagrina (FLG), loricrina (LOR) e claudinas (Guttman-Yassky *et al.*, 2019), contribuindo para a redução do risco de infecção.

Apesar do papel central da IL-4 e IL-13 na patogênese da DA, trata-se de uma condição multifatorial, com influência de fatores genéticos e ambientais. Ensaio clínicos com inibidores seletivos de JAK1, como upadacitinibe e abrocitinibe, demonstraram eficácia superior ao dupilumabe em algumas populações (Bieber *et al.*, 2021; Reich *et al.*, 2021). Identificar perfis clínicos específicos que se beneficiam mais de determinadas terapias será fundamental para o avanço da medicina personalizada na DA.

Uma revisão sistemática e meta-análise trazendo evidências do mundo real sobre a eficácia do dupilumabe e risco de eventos adversos onde vinte e dois estudos únicos, abrangendo 3.303 pacientes com dermatite atópica, foram incluídos. Após 16 semanas de

terapia com dupilumabe, a redução média ponderada na pontuação EASI foi de 69,6%. Conjuntivite foi o evento adverso mais comum, relatado em uma proporção combinada de 26,1%. (Halling, Anne-Sofie et al., 2021)

Limitações :

1. **Tamanho amostral reduzido**, o que pode impactar a robustez e a generalização dos resultados.
2. **Dificuldade de acesso a medicações de alto custo**, especialmente por ser um imunobiológico, representando um viés na inclusão dos pacientes.
3. **Judicialização do tratamento**, que pode influenciar no tempo de início da terapia e nos desfechos clínicos.
4. **Delineamento de vida real**, sujeito a variáveis inerentes à prática clínica, diferindo dos resultados obtidos em ensaios clínicos randomizados e controlados.
5. **Impacto da pandemia de COVID-19**, que restringiu o acesso hospitalar, consultas presenciais e coleta de exames laboratoriais, afetando o acompanhamento adequado dos pacientes.

10 CONCLUSÃO

Este estudo observacional, realizado em cenário de vida real, teve como objetivo principal avaliar a variação na qualidade de vida e na gravidade clínica de pacientes com dermatite atópica (DA) moderada a grave submetidos ao tratamento com dupilumabe, em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF/UFRJ). Através da análise de escores clínicos validados (EASI, SCORAD, IGA, NRS e DLQI) ao longo de 16 semanas de tratamento, foi possível observar uma melhora significativa nos parâmetros avaliados, com redução expressiva na gravidade das lesões cutâneas e no impacto da doença sobre a qualidade de vida dos pacientes.

A análise estatística demonstrou correlações diretas significativas entre os principais escores clínicos, através do cálculo do delta relativo. Existe correlação moderada entre SCORAD e EASI (r_s 0,57 e $p = 0,033$), entre DLQI e EASI ($r_s = 0,67$ e $p = 0,008$) e entre SCORAD e IGA ($r_s = 0,63 - p = 0,016$). Existe correlação forte entre NRS e EASI ($r_s=0,80$ e $p= 0,0005$).

Observou-se uma variação estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) ao longo do tempo em todos os escores. O EASI apresentou redução de 71 % entre início e a 16ª semana, sugerindo que a melhora objetiva da dermatite atópica se reflete também na percepção subjetiva dos pacientes quanto ao prurido e às limitações diárias impostas pela doença. Os únicos efeitos adversos encontrados foram eritema facial e conjuntivite, sendo bem tolerados, não impactaram na continuidade do tratamento. Tais resultados reforçam o papel do dupilumabe como uma terapia eficaz e segura para o manejo da DA moderada a grave em pacientes previamente refratários a tratamentos imunossupressores convencionais.

Embora o tamanho amostral tenha sido limitado, principalmente em decorrência de fatores como a pandemia de COVID-19, a dificuldade de acesso à medicação e seu alto custo, 57,1 % eram do sexo masculino, 42,9 % brancos, com média de idade de 25 anos, para esses pacientes nossos dados demonstraram gravidade no momento inicial com EASI 28,5 (grave) IGA 3 (moderado), NRS 7 (severo) e DLQI 11,5 (grave). Os achados obtidos neste trabalho são consistentes com a literatura internacional e fornecem dados relevantes para a prática clínica em serviços públicos de saúde. A experiência adquirida com este estudo destaca a importância do seguimento sistemático e padronizado dos pacientes, bem como da incorporação de tecnologias terapêuticas inovadoras no SUS.

Dessa forma, conclui-se que o uso do dupilumabe promoveu benefícios clínicos relevantes para os pacientes estudados, com redução significativa dos escores de

gravidade da doença e melhora da qualidade de vida, sendo uma alternativa terapêutica viável e eficaz no contexto brasileiro, mesmo diante das limitações impostas pelo sistema de saúde.

Recomendações:

Diante dos achados deste estudo, recomenda-se:

1. **Ampliação do acesso ao dupilumabe** no Sistema Único de Saúde (SUS), especialmente para pacientes com DA moderada a grave refratária aos tratamentos convencionais, com base nos benefícios clínicos e na melhora de qualidade de vida observados.
2. **Implementação de protocolos de seguimento sistemático** para pacientes com DA, com uso padronizado de escores clínicos e de impacto na qualidade de vida, a fim de monitorar efetividade terapêutica e segurança em longo prazo.
3. **Educação continuada de profissionais de saúde**, incluindo dermatologistas, alergistas e clínicos, para difundir o conhecimento sobre a abordagem moderna da DA e o uso adequado de terapias biológicas.

Como perspectiva para trabalhos futuros, sugere-se:

- A realização de **estudos multicêntricos** com amostras maiores e maior diversidade populacional, permitindo análises mais robustas e generalizáveis.
- A investigação da **resposta ao dupilumabe em diferentes perfis étnicos e genéticos**, visto que a DA apresenta heterogeneidade imunológica e manifestações clínicas variáveis.
- Estudos de **custo-efetividade** em contexto nacional, que possam fundamentar decisões de incorporação tecnológica de forma sustentável para o SUS.

Em síntese, este estudo reafirma o potencial do dupilumabe como uma ferramenta terapêutica que marcou o início de um novo ciclo no manejo da dermatite atópica grave e ressalta a importância de políticas públicas que garantam o acesso equitativo a tratamentos inovadores, com foco na melhoria integral da saúde do paciente.

11 REFERÊNCIAS

- ABUABARA, K. *et al.* The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy*, v. 73, n. 3, p. 696–704, mar. 2018.
- ALEXIS, A. F. *et al.* Efficacy of Dupilumab in Different Racial Subgroups of Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Three Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trials. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, v. 18, n. 8, p. 804–813, 1 ago. 2019.
- ALIAGA, G. L. C. *et al.* Efeitos adversos do uso de ciclosporina em pacientes com dermatite atópica grave. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, v. 4, n. 1, p. 99–102, 2020.
- ANDERSEN, R. M.; THYSSEN, J. P.; MAIBACH, H. I. Qualitative vs. quantitative atopic dermatitis criteria - in historical and present perspectives. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, v. 30, n. 4, p. 604–618, abr. 2016.
- ANTUNES, A. A.; SODRÉ, D.; CARVALHO, V. O. *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. *AAAI*, v. 1, n. 2, p. 131–156, 2017.
- ARRUDA, L. K. *et al.* Clinical features and disease management in adult patients with atopic dermatitis receiving care at reference hospitals in Brazil: the ADAPT Study. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, v. 31, n. 3, p. 236–245, 22 jun. 2021.
- BECK, LISA A. *et al.* Dupilumab provides favorable safety and sustained efficacy for up to 3 years in an open-label study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 21, n. 4, p. 1–11, ago. 2020.
- BIEBER, T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 21, n. 1, p. 21–40, jan. 2022. DOI: 10.1038/s41573-021-00266-6. Epub 20 ago. 2021. PMID: 34417579; PMCID: PMC8377708.

BIRDI, G.; COOKE, R.; KNIBB, R. C. Impact of atopic dermatitis on quality of life in adults: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Dermatology*, v. 59, n. 4, p. e75-e91, abr. 2020. DOI: 10.1111/ijd.14763. Epub 13 jan. 2020. PMID: 31930494.

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

BLAUVELT, A. *et al.* Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 80, n. 1, p. 158-167.e1, jan. 2019.

BLAKEWAY, H. *et al.* What is the evidence for interactions between filaggrin null mutations and environmental exposures in the aetiology of atopic dermatitis? A systematic review. *The British Journal of Dermatology*, v. 183, n. 3, p. 443–451, 2020. doi: 10.1111/bjd.18778.

BRAUN, C.; NOSBAUM, A. Histoire naturelle de la dermatite atopique: Natural History of Atopic Dermatitis. *Annales De Dermatologie Et De Venereologie*, v. 146, n. 12S3, p. 12S58-12S66, dez. 2019.

BRUNNER, P. M.; GUTTMAN-YASSKY, E. Racial differences in atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, v. 122, n. 5, p. 449–455, maio 2019.

BUDU-AGGREY, ASHLEY *et al.* European and multi-ancestry genome-wide association meta-analysis of atopic dermatitis highlights importance of systemic immune regulation. *Nature Communications*, v. 14, n. 1, p. 6172, 4 out. 2023. doi: 10.1038/s41467-023-41180-2.

BUMBACEA, R. S. *et al.* Mite allergy and atopic dermatitis: Is there a clear link? (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 20, n. 4, p. 3554–3560, out. 2020.

BYLUND, S. *et al.* Prevalence and incidence of atopic dermatitis: A systematic review. *Acta Dermato-Venereologica*, v. 100, n. 12, p. adv00160, 9 jun. 2020.

CALLEWAERT, CHRIS *et al.* IL-4R α blockade by dupilumab decreases *Staphylococcus aureus* colonization and increases microbial diversity in atopic dermatitis. *The Journal of Investigative Dermatology*, v. 140, n. 1, p. 191–202.e7, jan. 2020. doi: 10.1016/j.jid.2019.05.024.

CAPUCILLI, P.; HILL, D. A. Allergic comorbidity in eosinophilic esophagitis: Mechanistic relevance and clinical implications. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v. 57, n. 1, p. 111–127, ago. 2019.

CHOPRA, R. *et al.* Severity assessments used for inclusion criteria and baseline severity evaluation in atopic dermatitis clinical trials: a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 31, n. 11, p. 1890-1899, nov. 2017. DOI: 10.1111/jdv.14483. Epub 14 set. 2017. PMID: 28750145.

CHU, ALEXANDRO W. L. *et al.* Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 152, n. 6, p. 1470–1492, dez. 2023. doi: 10.1016/j.jaci.2023.08.029.

CORK, M. J. *et al.* Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2. *Journal of Dermatological Treatment*, v. 31, n. 6, p. 606–614, 17 ago. 2020.

CZARNOWICKI, TALI *et al.* Effect of short-term liver X receptor activation on epidermal barrier features in mild to moderate atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, v. 120, n. 6, p. 631–640.e11, jun. 2018. doi: 10.1016/j.anai.2018.03.013.

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

DRUCKER, AARON M. *et al.* Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: Update of a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatology*, v. 158, n. 5, p. 523–532, mai. 2022. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0455.

EICHENFIELD, L. F. *et al.* Real-world effectiveness of Dupilumab in atopic dermatitis patients: analysis of an electronic medical records dataset. *Dermatology and Therapy (Heidelberg)*, v. 12, n. 6, p. 1337-1350, jun. 2022. DOI: 10.1007/s13555-022-00731-z. Epub 11 mai. 2022. PMID: 35543920; PMCID: PMC9209584.

EL-QUSHAYRI, AMR EHAB *et al.* Dupilumab therapy in atopic dermatitis is safe during COVID-19 infection era: A systematic review and meta-analysis of 1611 patients. *Dermatologic Therapy*, v. 35, n. 6, p. e15476, jun. 2022. doi: 10.1111/dth.15476.

FLEMING, P.; DRUCKER, A. M. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 78, n. 1, p. 62-69.e1, jan. 2018. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.09.052. Epub 4 out. 2017. PMID: 28987493.

FRANZEN-RÖHL, E. *et al.* Herpes simplex virus specific T cell response in a cohort with primary genital infection correlates inversely with frequency of subsequent recurrences. *Sexually Transmitted Infections*, v. 93, n. 3, p. 169-174, mai. 2017. DOI: 10.1136/sextrans-2016-052811. Epub 30 nov. 2016. PMID: 27903680.

GABES, M. *et al.* Measurement properties of quality-of-life outcome measures for children and adults with eczema: an updated systematic review. *Pediatric Allergy and Immunology*, v. 31, n. 1, p. 66-77, jan. 2020. DOI: 10.1111/pai.13120. Epub 18 out. 2019. PMID: 31505076.

GERBENS *et al.* Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: A 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *The British Journal of Dermatology*, v. 178, n. 6, p. 1288–1296, jun. 2018.

GERBENS, L. A. A. *et al.* Treatment of atopic eczema (TREAT) Registry Taskforce: Protocol for an international Delphi exercise to identify a core set of domains and domain items for national atopic eczema registries. *Trials*, v. 18, n. 1, p. 87, 27 fev. 2017.

GUTTMAN-YASSKY, E. *et al.* Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 143, n. 1, p. 155–172, jan. 2019.

HALLING, A.-S. *et al.* Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 84, n. 1, p. 139–147, 1 jan. 2021.

HASSAN, ZAIRA *et al.* Review of prominent cytokines as superior therapeutic targets for moderate-to-severe atopic dermatitis. *Cureus*, v. 12, n. 8, e9901, 20 ago. 2020. doi: 10.7759/cureus.9901.

HILL, DAVID A.; SPERGEL, JONATHAN M. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, v. 120, n. 2, p. 131–137, fev. 2018. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037.

HOLLANDER, MYLES; WOLFE, DOUGLAS A. Nonparametric statistical methods. 1. ed. New York: John Wiley & Sons, 1973. Cap. 7.

IANNOE, M. *et al.* Definition of treatment goals in terms of clinician-reported disease severity and patient-reported outcomes in moderate-to-severe adult atopic dermatitis: a systematic review. *Current Medical Research and Opinion*, v. 37, n. 8, p. 1295-1301, ago. 2021. DOI: 10.1080/03007995.2021.1933929. Epub 11 jun. 2021. PMID: 34027753.

KEEGAN, ACHSAH D. *et al.* Recent advances in understanding the role of IL-4 signaling. *Faculty Reviews*, v. 10, p. 71, 7 set. 2021. doi: 10.12703/r/10-71.

KAMATA, MASAHIRO; TADA, YAYOI. A literature review of real-world effectiveness and safety of dupilumab for atopic dermatitis. *JID Innovations: Skin Science from Molecules to Population Health*, v. 1, n. 3, p. 100042, 30 jul. 2021. doi: 10.1016/j.xjidi.2021.100042.

- KIM, JOOHO P. *et al.* Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 75, n. 4, p. 681–687.e11, out. 2016. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.028.
- KULTHANAN, K. *et al.* Adult-onset atopic dermatitis: A cross-sectional study of natural history and clinical manifestation. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, v. 25, n. 4, p. 207–214, dez. 2007.
- KULTHANAN, K. *et al.* Clinical features of the extrinsic and intrinsic types of adult-onset atopic dermatitis. *Asia Pacific Allergy*, v. 1, n. 2, p. 80–86, jul. 2011.
- KWON, SUNYOUNG *et al.* Changes in lesional and non-lesional skin microbiome during treatment of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, v. 99, n. 3, p. 284–290, 2019. doi: 10.2340/00015555-3089.
- LAKE, E. JAAD Game Changers: Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 80, n. 4, p. 882, abr. 2019.
- LANGAN, S. M.; IRVINE, A. D.; WEIDINGER, S. Atopic dermatitis. *Lancet (London, England)*, v. 396, n. 10247, p. 345–360, 1 ago. 2020.
- LEE, H. H. *et al.* Placebo responses in randomized controlled trials for systemic therapy in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 82, n. 1, p. 62-71, jan. 2020. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.05.102. Epub 13 jun. 2019. PMID: 31202874.
- LI, HONGMIN *et al.* Phenotypes of atopic dermatitis and the risk for subsequent asthma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 86, n. 2, p. 365–372, fev. 2022. doi: 10.1016/j.jaad.2021.07.064.

LU, ZHIYU *et al.* Atopic dermatitis and risk of autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, v. 17, n. 1, p. 96, 25 set. 2021. doi: 10.1186/s13223-021-00597-4.

MANOUSAKI, DESPOINA *et al.* Vitamin D levels and susceptibility to asthma, elevated immunoglobulin E levels, and atopic dermatitis: A Mendelian randomization study. *PLOS Medicine*, v. 14, n. 5, e1002294, 9 maio 2017. doi: 10.1371/journal.pmed.1002294.

MEROLA, J. F. *et al.* Dupilumab prevents flares in adults with moderate to severe atopic dermatitis in a 52-week randomized controlled phase 3 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 84, n. 2, p. 495–497, fev. 2021.

MURDACA, GIUSEPPE *et al.* IL-33/IL-31 axis in immune-mediated and allergic diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 23, p. 5856, 22 nov. 2019. doi: 10.3390/ijms20235856.

NEMENYI, P. Distribution-free multiple comparisons. *Ph.D. Thesis*, Princeton University, 1963.

OLESEN, C. M. *et al.* Treatment of atopic dermatitis with dupilumab: experience from a tertiary referral centre. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 33, n. 8, p. 1562-1568, ago. 2019. DOI: 10.1111/jdv.15609. Epub 29 abr. 2019. PMID: 30959559.

PATEL, KEVIN R. *et al.* Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 80, n. 2, p. 402–410, fev. 2019. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.063.

PATRICK, M. T. *et al.* Associations between COVID-19 and skin conditions identified through epidemiology and genomic studies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 147, n. 3, p. 857–869.e7, mar. 2021.

- PITLICK, MITCHELL M. *et al.* Current and emerging biologic therapies targeting eosinophilic disorders. *The World Allergy Organization Journal*, v. 15, n. 8, p. 100676, 31 jul. 2022. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100676.
- PROPER, STEVEN P. *et al.* Achieving precision medicine in allergic disease: Progress and challenges. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 720746, 18 ago. 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.720746.
- PUAR, NEHA *et al.* New treatments in atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, v. 126, n. 1, p. 21–31, jan. 2021. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.016.
- REICH, A. Reliable assessment of atopic dermatitis severity: do we need more tools? *British Journal of Dermatology*, v. 184, n. 1, p. 6-7, jan. 2021. DOI: 10.1111/bjd.19392. Epub 29 jul. 2020. PMID: 32652550.
- RENERT-YUVAL, YAEL *et al.* Biomarkers in atopic dermatitis: a review on behalf of the International Eczema Council. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 147, n. 4, p. 1174–1190.e1, abr. 2021. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.013.
- SACCHETTI, M. *et al.* Allergic conjunctivitis: current concepts on pathogenesis and management. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, v. 32, n. 1 Suppl. 1, p. 49–60, fev. 2018.
- SANTAMARIA-BABÍ, LUIS F. Atopic Dermatitis Pathogenesis: Lessons from Immunology. *Dermatology Practical & Conceptual*, v. 12, n. 1, e2022152, 1 jan. 2022. doi: 10.5826/dpc.1201a152.
- SAWANGJIT, RATREE *et al.* Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 9, n. 9, CD013206, 14 set. 2020. doi: 10.1002/14651858.CD013206.pub2.
- SIEGELS, D. *et al.* Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*, v. 76, n. 4, p. 1053–1076, abr. 2021.

SIEGFRIED, E. C. *et al.* Effect of Dupilumab on laboratory parameters in adolescents with atopic dermatitis: Results from a randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trial.

American Journal of Clinical Dermatology, v. 22, n. 2, p. 243–255, mar. 2021.

SILVERBERG, J. I. *et al.* Dupilumab provides important clinical benefits to patients with atopic dermatitis who do not achieve clear or almost clear skin according to the Investigator's

Global Assessment: A pooled analysis of data from two phase III trials. *British Journal of Dermatology*, v. 181, n. 1, p. 80–87, jul. 2019.

SILVERBERG, J. I. *et al.* Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the

randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 82, n. 6, p. 1328–1336, jun. 2020.

SIMPSON, E. L. *et al.* Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis.

New England Journal of Medicine, v. 375, n. 24, p. 2335–2348, 15 dez. 2016.

SIMPSON, ERIC L. *et al.* Rapid reduction in *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis

subjects following dupilumab treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 152, n. 5, p. 1179–1195, maio 2023. doi: 10.1016/j.jaci.2023.05.026.

Site : <https://www.thermofisher.com/proteins/product/Human-CCL17-TARC-Recombinant-Protein/PHC1264>

STÖLZL, D.; WEIDINGER, S.; DRERUP, K. A new era has begun: Treatment of atopic dermatitis with biologics. *Allergologie Select*, v. 5, p. 265–273, 2021.

THOMAS, K. S. *et al.* Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and itch intensity in atopic eczema trials: Results of the HOME VII consensus meeting. *The British Journal of Dermatology*, v. 185, n. 1, p. 139–146, jul. 2021.

TSIANAKAS, A.; LUGER, T. A.; RADIN, A. Dupilumab treatment improves quality of life in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized, placebo-controlled clinical trial. *British Journal of Dermatology*, v. 178, n. 2, p. 406–414, fev. 2018.

WANG, Si-Hang; ZUO, Ya-Gang. Thymic Stromal Lymphopoietin in Cutaneous Immune-Mediated Diseases. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 698522, 24 jun. 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.698522.

WEIDINGER, S. *et al.* Atopic dermatitis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, n. 1, p. 1, 21 jun. 2018.

WOHLRAB, J. *et al.* Recommendations when switching therapy from immunosuppressive drugs to dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Der Hautarzt: Zeitschrift Für Dermatologie, Venerologie, Und Verwandte Gebiete*, v. 72, n. 4, p. 321–327, abr. 2021.

WOLLENBERG, A. *et al.* European Task Force on Atopic Dermatitis statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, v. 34, n. 6, p. e241–e242, jun. 2020.

WU, JASHIN J. *et al.* The risk of COVID-19 infection in patients with atopic dermatitis: A retrospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 86, n. 1, p. 243–245, jan. 2022. doi: 10.1016/j.jaad.2021.09.061.

YAMAUCHI, TERUO *et al.* Dupilumab treatment ameliorates clinical and hematological symptoms, including blood eosinophilia, in patients with atopic dermatitis. *International Journal of Dermatology*, v. 60, n. 2, p. 190–195, fev. 2021. doi: 10.1111/ijd.15183.

YANG, C. Y. *et al.* Efficacy of Dupilumab on different phenotypes of adult with moderate-to-severe atopic dermatitis in Taiwan: a real-world study. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 20, p. 6209, 21 out. 2022. DOI: 10.3390/jcm11206209. PMID: 36294530; PMCID: PMC9605350.

ZHOU, B. *et al.* Efficacy and safety of Dupilumab in Chinese patients with atopic dermatitis: a real-world study. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, v. 9, p. 838030, 23 mar. 2022. DOI: 10.3389/fmed.2022.838030. PMID: 35402441; PMCID: PMC8984471.

12 APÊNDICES

12.1 Apêndice A

TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido)
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
SERVIÇO DE IMUNOLOGIA
AMBULATORIO DE DERMATITE ATOPICA



Estudo Clínico Observacional Prospectivo de Vida Real PARA AVLIAÇÃO DO PERFIL
EPIDEMIOLOGICO E CLINICO DE PACIENTES EM USO DE DUPILUMAB NO
CONTROLE DA DERMATITE ATOPICA MODERADA A GRAVE

Pesquisadora responsável: Cinthia Dinis da Costa Almeida

Introdução / Objetivo / Procedimento / Participação / Benefício / Risco: Você está sendo convidado (a) a participar de um estudo que tem por objetivo de conhecer o perfil, ou seja, as características dos pacientes com Dermatite Atópica, com idade maior ou igual a 18 anos, em acompanhamento no ambulatório de Dermatite Atópica no serviço de Imunologia do HUCFF / UFRJ. Eu Dra Cinthia Dinis da Costa Almeida, sou responsável por conduzir o estudo e o Dr Omar Lupi da Rosa Santos. A sua Participação não é obrigatória e sua recusa em participar não resultará em nenhum prejuízo ou qualquer alteração em seu acompanhamento regular neste ambulatório e na instituição. Além disso, caso aceite e depois mude de opinião, você poderá solicitar seu desligamento do estudo a qualquer momento, também sem qualquer prejuízo. A dermatite atópica é uma doença comum e frequentemente produz grave impacto na qualidade de vida. Apresenta alta complexidade em relação ao seu controle e tratamento. As lesões podem desencadear prurido intenso, tem distribuição típicas de acordo com a faixa etária e pela característica de muitas vezes afetar até mesmo o sono do próprio paciente, e deve ser diferenciada de outras condições alérgicas ou dermatológicas como por exemplo urticária ou psoríase. Conhecer as características dos pacientes com Dermatite Atópica atendidos no Ambulatório especializado do Serviço de Imunologia do HUCFF/ UFRJ será de grande importância para tornar ainda mais individualizado seu acompanhamento. Você será convidado(a) a responder às questões que fazem parte das fichas que serão preenchidas pela pesquisadora responsável ou o outro médico da equipe, com supervisão da mesma. As

perguntas incluem: dados de identificação (nome, idade, sexo, cor da pele - referida por você, naturalidade, profissão, endereço, e-mail, telefone e/ou celular para contato), dados sobre a doença (início dos sintomas, percentual da superfície da pele acometida pelas lesões, grau do prurido), além de questões sobre o quanto a doença afeta a qualidade de vida e o sono. Estes itens fazem parte de escalas já validadas para avaliação de pacientes com Dermatite Atópica como EASI (Índice de Eczema e Escore de Severidade), SCORAD (Escore de Dermatite Atópica) e por isso estão sendo solicitados, por ajudarem a conhecer um pouco mais as condições de cada paciente. Possuir ou não esses itens ou parte deles não mudará em nada seu acompanhamento na Instituição. Caso não concorde em participar, a ficha de atendimento será preenchida como parte da consulta, porém, seus dados não serão inseridos no estudo, também sem comprometer seu atendimento na Instituição. Serão necessários também apresentar, trazer os resultados de exames laboratoriais que já fazem parte do acompanhamento ambulatorial na rotina. Este estudo prevê benefícios diretos para você, pois permitirá uma abordagem mais individualizada de cada caso. O risco nesse tipo de estudo é algum grau de desconforto ou constrangimento que determinada (s) pergunta(s) pode(m) ocasionar. Nesse caso, está assegurado seu direito de não responder, também sem nenhum prejuízo para você. Em qualquer etapa do estudo, em caso de dúvidas sobre a sua participação, entre em contato com a Dra. Cinthia Dinis da Costa Almeida (cel: 24 - 981270823) ou Dr. Omar Lupi da Rosa Santos (cel. 21-988202381) ou com médicos do serviço de Imunologia do HUCFF/ UFRJ (tel: 3938-2626). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, n 255 - Cidade Universitária / Ilha do Fundão - Sétimo andar, ala E, pelo telefone: 3938-2480, de segunda a sexta-feira, das 08 às 16h ou através do e - mail: cep@hucff.ufrj.br

Privacidade e Confidencialidade: Em nenhum momento seu nome será divulgado em publicações, relatórios, ou em quaisquer outros meios de comunicação, sendo sua participação no estudo confidencial. O acesso ao seu protocolo, prontuário e aos resultados será permitido aos pesquisadores envolvidos no projeto, aos demais pesquisadores do Serviço de Imunologia e aos profissionais que tenham ou possam vir a ter relacionamento de atendimento e/ ou cuidados com você. Os dados obtidos serão utilizados para fins estatísticos e de pesquisa, sendo mantido seu direito de ser informado sobre os resultados parciais e sobre o resultado final do estudo.

Consentimento:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito dos detalhes sobre o estudo acima citado, que li ou que foram lidos por mim.

Eu _____, _____, prontuário número _____ conversei com a Dra. Cinthia Dinis da Costa Almeida, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, os procedimentos e como será minha participação, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Os detalhes deste estudo me foram suficientemente explicados pela médica acima mencionada, que respondeu às minhas perguntas, esclarecendo minhas dúvidas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem perda de atendimento nesta Instituição. Eu receberei uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com a pesquisadora responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar a última folha.

PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PELO PACIENTE

Nome do Participante da Pesquisa: _____

Assinatura: _____

RG: _____

Local e data: _____, _____ de _____ de _____

Cinthia Dinis da Costa Almeida

Médica Pesquisadora Responsável CRM RJ 79271-3

Assinatura _____

Local e data _____, _____ de _____ de _____

12.2 Apêndice B

Nome: _____

Idade: _____


Prontuário: _____

IGA - AVALIAÇÃO GLOBAL DO INVESTIGADOR	
<input type="checkbox"/>	0. IMPERCEPTÍVEL – Não há sinais de Dermatite Atópica
<input type="checkbox"/>	1. QUASE IMPERCEPTÍVEL – Eritema perceptível e apenas população/infiltração
<input type="checkbox"/>	2. LEVE – Eritema leve e população/infiltração leve
<input type="checkbox"/>	3. MODERADA – Eritema moderado e população/infiltração moderada
<input type="checkbox"/>	4. SEVERA – Eritema severo e população/infiltração severa

NRS DO PRURIDO – ESCALA DE AVALIAÇÃO NUMÉRICA DE PRURIDO																																													
Em uma escala de 0 a 10, como você se avaliaria sua coceira no geral (em média) durante as últimas 24h?																																													
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td>↓</td><td colspan="3">Suave</td><td colspan="3">Moderado</td><td colspan="4">Severo</td> </tr> <tr> <td>Nenhum</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	↓	Suave			Moderado			Severo				Nenhum											<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																																			
↓	Suave			Moderado			Severo																																						
Nenhum																																													
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																			

EASI (ECZEMA AREA AND SEVERITY INDEX)	
1. Cabeça e Pescoço (H) 10% = 0.1	
Envolvimento	0% 1-9 10-29 30-49 50-69 70-89 90-100
Pont. Região	0 1 2 3 4 5 6
	Nenhum Leve Moderado Severo
Eritema	
Papula	
Escoriação	
Liquenificação	
2. Membros Superiores (VL) 20% = 0.2	
Envolvimento	0% 1-9 10-29 30-49 50-69 70-89 90-100
Pont. Região	0 1 2 3 4 5 6
	Nenhum Leve Moderado Severo
Eritema	
Papula	
Escoriação	
Liquenificação	
3. Tronco (T) 30% = 0.3	
Envolvimento	0% 1-9 10-29 30-49 50-69 70-89 90-100
Pont. Região	0 1 2 3 4 5 6
	Nenhum Leve Moderado Severo
Eritema	
Papula	
Escoriação	
Liquenificação	
4. Membros Inferiores (LL) 40% = 0.4	
Envolvimento	0% 1-9 10-29 30-49 50-69 70-89 90-100
Pont. Região	0 1 2 3 4 5 6
	Nenhum Leve Moderado Severo
Eritema	
Papula	
Escoriação	
Liquenificação	

12.3 Apêndice C

<p>UFRJ - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO / HUCFF- UFRJ</p> 
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA
Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DE PACIENTES EM USO DO DUPILUMAB NO CONTROLE DA DERMATITE ATÓPICA MODERADA A GRAVE
Pesquisador: CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 31523520.8.0000.5257
Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Patrocinador Principal: HOSPITAL UNIVERSITARIO
DADOS DO PARECER
Número do Parecer: 4.119.189
Apresentação do Projeto: Protocolo 112-20. Recurso recebido em 5.6.2020.
As informações colocadas nos campos denominados "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo intitulado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1497246.pdf", postado em 05/05/20
Introdução
1.Dermatite Atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele, com lesões que mostram morfologia e distribuição típicas e cuja característica é prurido intenso. A DA manifesta-se em pacientes com histórico pessoal ou familiar de doenças atópicas como asma e rinite. É uma das doenças mais frequentes da infância, e sua prevalência chega a 20% em bebês e 2,1 a 4,9% em adultos na Europa, América do Norte e Japão. Incidência anual de novos casos de DA em pacientes abaixo de 17 anos de idade nos EUA é de 11% ; 85% dos pacientes com DA manifestam a doença pela
<p>Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br</p>
Página 01 de 13

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ



Continuação do Parecer: 4.119.189

primeira vez antes dos 5 anos, mas 20-40% das crianças com DA persistem com a doença de pele na idade adulta. Na população brasileira, prevalência de sintomas de DA foi de 8,2 % em crianças e 5 % em adolescentes. Em adultos, estudos recentes estimaram prevalência ao redor de 10 %, e persistência da doença cujo início ocorreu na idade adulta, maior do que se supunha. (Antunes AA, et al. 2017) Devido à complexa patogênese da DA, que envolve defeitos da barreira cutânea, disfunção imune e alterações do microbioma mediadas por fatores genéticos, ambientais e psicológicos, uma única abordagem terapêutica dificilmente é capaz de alcançar o controle da doença. A perda de água transepidermica aumentada, o teor de água do estrato córneo diminuído e a expressão reduzida de proteínas de barreira da pele, como filagrina e

claudina 1, são as principais alterações da barreira na pele de indivíduos com DA. Destaca-se a desregulação das citocinas, levando à polarização

Th2, Th1, Th17 e Th22, que varia de acordo com a idade, etnia e fase da DA. O microbioma cutâneo desempenha um papel crucial na DA; cerca de 90% da pele de indivíduos atópicos é colonizada por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). A diversidade do microbioma cutâneo dos pacientes com DA mostra alterações temporais, com predomínio de *S. aureus* durante crises e *Streptococcus*, *Propionibacterium* e *Corynebacterium* após o tratamento. A DA continua sendo uma doença desafiadora. O tratamento ideal é direcionado ao controle da doença a longo prazo, com redução de crises e manutenção de boa qualidade de vida. Além disso, as abordagens de tratamento dependem de variações geográficas, econômicas, geno e fenotípicas. (Aoki V, et al 2019) Muitos estudos realizados com famílias têm demonstrado que a DA é uma doença de caráter hereditário. Inicialmente foram apresentados cinco estudos de linkage, observando uma possível associação genética entre as inúmeras variáveis descritas. Foram realizados dois estudos sobre o genoma de crianças com DA: um em famílias na Alemanha e Escandinávia, e outro em crianças inglesas. O primeiro encontrou ligação com uma região do cromossoma 3q21, e o segundo encontrou relação entre DA ou DA associada à asma com três regiões: 1q21, 17q25 e 20p. Além disto, estes estudos mostraram também associação da IgE sérica total com as seguintes regiões: 3q21, 5q31 e 18q. Um outro estudo sobre genoma da DA, realizado em adultos suecos, encontrou associação com o cromossoma 3p (24-22). Utilizando o escore de gravidade da DA, os pesquisadores observaram associação com as regiões: 3q14, 13q14, 15q14-15 e 17q21. O cromossoma 13q14 também tem sido associado à criança com DA, atopia e asma. Outro aspecto

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ



Continuação do Parecer: 4.119.189

interessante é que as regiões 1q21, 17q25 e 20p associadas à DA também apresentam genes de susceptibilidade para a psoríase. Estes achados sugerem que regiões contendo genes polimórficos, que afetam a inflamação cutânea e a imunidade, podem ser compartilhados por DA e psoríase, sendo responsáveis por aspectos comuns a ambas doenças. Nos últimos anos, as novas tecnologias de sequenciamento genético foram utilizadas nas pesquisas envolvendo DA, 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 relacionados à mutação do gene da filagrina (FLG). Os genes da via de sinalização do tipo Th2 representam a segunda associação mais documentada nos estudos independentes: Interleucinas (IL)-4, IL-13, IL-4RA, IL-13RA1, IL-13RA2 e STAT6, além do gene da linfopoetina tímica (TSLP), seus receptores IL-7R e TSLPR, e IL-31. Na categoria dos genes de barreira cutânea, foi observada uma associação com os genes LAMA351, TMEM79, filagrina-2 (FLG2) e LELP1. Recentemente, a via de sinalização da vitamina D tem sido estudada, e alguns polimorfismos no seu receptor e no CYD27A1 têm sido associados a gravidade da DA. (Antunes et al 2017)2. Imunopatogênese da DA tem sido associada à ativação de subconjuntos de células T. Embora a DA pareça ser unanimemente caracterizada por uma forte ativação das respostas imunológicas do TH2 na pele lesionada em comparação com a pele normal, vias Th 22, Th17 / IL-23 e citocinas Th1 provavelmente desempenham um papel na doença, particularmente em alguns subtipos. Nas lesões agudas, o início da DA é caracterizado por um aumento dos níveis de TH2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 e CCL18) e TH22 e proteínas S100. Esses mediadores tem demonstrado desregular genes de diferenciação terminal, produtos de "tight junction", como claudinas, contribuindo para o defeito de barreira em pacientes com DA. Recentemente, tem sido demonstrado que as células linfóides inatas do grupo 2 também podem produzir citocinas TH2. Embora presente em frequências muito mais baixas do que células T, células linfóides inatas do grupo 2 foram encontradas em níveis aumentados em lesões de DA comparados com pele saudável, possivelmente promovendo respostas Th2. Entre mediadores imunes Th2, IL4 e IL3 tem sido demonstrado desempenhando papel chave na patogênese da DA. Em humanos estudos demonstraram aumento nos níveis de IL4 e IL13 em paciente com DA tanto aguda como crônica em níveis superiores ao IFN gama (Hamid et al). IL 4 diminui a expressão de múltiplos genes na complexa diferenciação epidérmica que regula a função da barreira epidérmica. Na diferenciação

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ



Continuação do Parecer: 4.119.189

dos ceratinocitos a presença dessas interleucinas leva redução significativa na expressão da filagrina mesmo em pacientes sem mutação no gen FLG, além da loricrina e involucrina. A barreira comprometida permite a penetração de bactérias e alérgenos, levando a infecção e sensibilização, característicos na DA. A polarização Th2 facilita a ligação e colonização por *Staphylococcus aureus*, e IL 4 e IL13 inibem a produção de peptídeos antimicrobianos (AMPs) predispondo a infecção, por sua vez exacerba ainda mais a inflamação na pele e o defeito na barreira. Esse mecanismo tem demonstrado que IL4 e IL 13 inibem o TNF alfa e IFN gama induzindo produção de catelicidina. O fato de que a inflamação causada por IL-4 / IL-13 pode alterar esses mecanismos de defesa da pele dependentes de TH1 (IFN-g) e TH17 (IL-17) em pacientes com DA, bem como o sucesso do tratamento da DA com o dupilumabe, que bloqueia a ligação dos receptores de IL-4 e IL-13,23-25, prova seu papel central na patogênese da doença. Moléculas associadas ao TH17 (IL-17A, inibidor da peptidase 3 / elafin e CCL20) estão aumentadas em ambos os pacientes, de DA aguda como crônica, mas em níveis mais baixos do que em pacientes com psoríase. IL17 pode possivelmente contribuir com desregulação imune em paciente com DA em sinergismo com a regulação positiva da proteína S100 junto com IL22. A Proteína S 100 pode atuar como os agentes antimicrobianos e moléculas inflamatórias. Há também evidências de que a IL-17 pode contribuir para anormalidades de barreira ao regular de maneira negativa a FLG e afetando a expressão de genes associados a a adesão celular no queratinocito. A IL 22 também tem sido identificada como mediador chave na hiperplasia epidérmica, a IL31, uma citocina associada com prurido, apresenta aumentada nas lesões agudas, correlacionada com doença grave em alguns estudos (Leung et al 2014)³. Critérios e índices de gravidade: A aferição da atividade da DA é realizada de forma mais adequada por meio de escores que avaliem tanto os sintomas subjetivos quanto os objetivos. No entanto, a piora isolada destes escores não deve definir um surto agudo, que é definido como a piora clínica de sinais e sintomas de DA que necessitem de intervenção terapêutica. A apresentação clínica da DA varia de formas leves e localizadas até formas graves e disseminadas. As formas graves necessitam de tratamento intensivo e reavaliações seriadas, em períodos curtos de tempo, para evitar ou tratar precocemente os surtos. A fim de determinar o tratamento, prever a frequência das reavaliações e mesmo quantificar a melhora ou piora clínica a cada avaliação, notou-se a necessidade da uniformização de critérios. Dividindo em Escalas Clínicas Usadas para Avaliar Sinais

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ



Continuação do Parecer: 4.119.189

e Sintomas de Dermatite Atópica ; SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) que permite o acompanhamento, de forma padronizada, de pacientes com DA, assim como tem utilidade nos estudos clínicos. O índice SCORAD considera a extensão da doença, a gravidade da lesão e a presença de sintomas subjetivos, como prurido e a perda de sono. A extensão das lesões é indicada pela letra A, está de acordo com a regra dos nove e corresponde a 20% da pontuação. A gravidade das lesões é representada pela letra B, corresponde a 60% da pontuação e é composta por seis itens avaliados em uma lesão ativa (eritema, pápulas, escoriação, exsudação ou formação de crostas, liquenificação e xerose), cada item pontua de 0 a 3. Os sintomas subjetivos, como prurido durante o dia e despertares noturnos, são avaliados de 0 a 10 por meio de uma escala analógica visual, indicados pela letra C, e somam 20% da pontuação. A pontuação obtida é então inserida em uma fórmula $(A/5 + 7B/2 + C)$ que fornece a pontuação que pode variar de 0 a 103. A doença é classificada como leve (pontuação menor do que 25), moderada (pontuação entre 25 e 50) ou grave (pontuação maior 50). O SCORAD pode ser concluído dentro de sete a dez minutos, dependendo da experiência dos investigadores. Existem aplicativos para celular de fácil utilização para cálculo da gravidade, assim como uma versão que orienta o paciente - patient-oriented SCORAD (PO-SCORAD) desenvolvida para ser realizada pelo próprio paciente ou seus cuidadores, pois fornece orientação visual para a pontuação. As duas escalas SCORAD e PO SCORAD já demonstraram ter coeficiente de correlação com confiabilidade geral boa, intra-avaliador e entre avaliadores. Outro escore de gravidade utilizado é o índice EASI (Eczema Score and Severity Index). Este elimina os sintomas subjetivos e permite melhor avaliação da gravidade de cada lesão. Em cada região do corpo (cabeça e pescoço, membros superiores, membros inferiores e tronco) é definida a extensão, que pode variar de 0 a 100%. Depois, uma lesão em cada área é avaliada em uma escala de 0 a 3 para eritema, edema ou pápulas, escoriação e liquenificação. A somatória resulta em uma pontuação que classifica a doença em: muito leve (0,1 a 1); leve (1,1 a 7); moderada (7,1 a 20); grave (21,1 a 50); ou muito grave (50,1 a 72). Esse escore também se encontra disponível em aplicativo para celular denominado de EASI calculator. Uma revisão sistemática concluiu que o índice EASI e o SCORAD são os melhores instrumentos para avaliar os sinais clínicos da DA. Os outros demais instrumentos avaliados no estudo não foram recomendados por apresentarem propriedades de medição pouco claras, ou inadequadas. E ainda IGA (Avaliação Global do Investigador) é um sistema de pontuação

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

**UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ**



Continuação do Parecer: 4.119.189

de 0 a 4 pontos que avalia a gravidade geral dos sinais clínicos da dermatite atópica. A pontuação deve refletir a avaliação global (média da área corporal total) da gravidade da dermatite atópica em lesões cutâneas. Sendo a classificação 0 (doença imperceptível - não há sinais inflamatórios de dermatite atópica), 1 (doença quase imperceptível - apenas eritema perceptível e apenas população/infiltração perceptível), 2 (doença leve e população/infiltração leve), 3 (doença moderada - eritema moderado e população/infiltração moderada), 4 (doença severa - eritema severo e população/infiltração severa). Existem também ferramentas e escalas relatadas pelo paciente para avaliar a DA, sendo NRS (Escala de Avaliação Numérica de Prurido). Na NRS o prurido é uma medida relatada pelo paciente que avalia a intensidade média da coceira das últimas 24 horas, utilizando uma escala de 0 a 10 pontos. Os pacientes são questionados e o valor respondido considerado. E DLQI (índice de qualidade de vida em dermatologia) é uma ferramenta de autoavaliação do paciente usada para medir como os sintomas da doença de pele (DA) afetaram a qualidade de vida do paciente em um período de uma semana. Os pacientes devem preencher um questionário com cada questão pontuada em uma escala de 4 pontos (0 = não relevante; 3 = muito). Perguntas são feitas em relação a sintomas físicos, impacto social, estresse emocional, limitação de atividade, dificuldades sexuais, isolamento, e questões de tratamento. Uma vez que as pontuações são somadas, com pontuação máxima de 30, o total é interpretado com base na escala abaixo, com uma pontuação maior indicando um impacto maior na qualidade de vida. Considerando 0-1 nenhum efeito; 2-5 efeito pequeno; 6-10 efeito moderado; 11-20 efeito muito grande e 21-30 efeito extremamente grande. (Antunes et al) 4. Imunobiológicos: Os imunobiológicos são medicamentos de primeira linha, podendo ser considerados como primeira opção terapêutica em casos selecionados de dermatite atópica moderada a grave. Entretanto, convém assinalar o elevado custo desses medicamentos, sendo por isso inacessível à maioria da população atingida por essa doença. Diante da falta de condições econômicas desse contingente, alguns pacientes de hospitais públicos, recorreram a defensoria pública e outros por possuírem tiveram acesso por convênios de saúde. Quanto ao Mecanismo de ação do Dupilumab; DUPIXENT é um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano que inibe a sinalização da interleucina-4 e interleucina-13 ligando-se especificamente à subunidade IL-4R compartilhada pelos complexos de receptores IL-4 e IL-13. DUPIXENT inibe a sinalização da IL-4 através do receptor Tipo I (IL-4R/c), e ambas sinalizações IL-4 e IL-13 através do receptor Tipo II (IL-4R/IL-13R). IL-4 e IL-13

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ



Continuação do Parecer: 4.119.189

são citocinas Tipo 2 (incluindo Th2) envolvidas na doença atópica.

Hipótese:

O Dupilumab é o primeiro agente biológico aprovado para o tratamento da DA moderada a grave no Brasil. Os resultados relatados anteriormente sobre a eficácia do dupilumab nos ensaios clínicos de fase 3 (SOLO 1, SOLO 2), realizados de 2014 a 2017 em adultos com DA moderada a grave, cuja doença havia sido inadequadamente controlada somente com tratamento tópico, foram de melhora nos sinais e sintomas da DA, incluindo prurido, sintomas de ansiedade e depressão e qualidade de vida comparados com placebo, com redução estatisticamente significativa no EASI, DLQI, prurido e escore de sono desde o início em 1 e 3 meses de seguimento. Não existiram mais diferenças significativas no EASI, DLQI, prurido e escore de sono que estavam presentes entre 1 e 3 meses acompanhamento, indicando que a principal conquista ocorre dentro do primeiro mês de tratamento, embora um número menos dramático de melhoria continue. No seguimento de três meses, o desempenho geral, a redução percentual no escore EASI para todos os pacientes foi de 76,7% (EASI-50: 90,0% e EASI-75: 63,3%). Provável que nossos resultados, por também incluirmos

alguns pacientes transferidos de outros tratamentos sistêmicos com valores iniciais de pontuação EASI abaixo de 16, possam vir em concordância porém em valores talvez reduzidos. Existem estudos correlacionando os sinais e sintomas de gravidade com mudanças nos parâmetros sorológicos e esperamos que diante dos maiores índices nos nossos pacientes. Enfatizamos como o tratamento com dupilumabe melhora acentuadamente os principais sintomas da DA e influencia positivamente a vida diária dos pacientes. A melhora dos sinais e sintomas foi acompanhada por alterações nos parâmetros sorológicos. No início, a mediana total de IgE e LDH no soro costuma estar acima dos valores de referência normais. Tanto a IgE sérica total quanto a LDH diminuirão significativamente. A redução da IgE sérica total após o tratamento com dupilumabe já foi relatada antes e é de se esperar, considerando o mecanismo de ação do dupilumabe, uma vez que a IL-4 e a IL-13 causam aumento produção de IgE, durante o dano tecidual, o LDH é liberado na corrente sanguínea. Foi relatado que LDH sérico elevado está associado ao aumento da gravidade da DA, refletindo o aumento da renovação celular. Os pacientes podem desenvolver conjuntivite durante os primeiros 3 meses de tratamento, de acordo com dados de ensaios clínicos demonstrando que a conjuntivite é um dos eventos adversos mais

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

**UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ**



Continuação do Parecer: 4.119.189

frequentes relacionados ao tratamento com dupilumabe (incidência combinada de 8% na fase 2B e 3 casos clínicos)

Metodologia Proposta:

TIPO DE ESTUDO: Estudo observacional do tipo série de casos em um cenário de vida real, de natureza descritiva e analítica cujos dados foram obtidos através aplicação de questionários, scores clínicos, entrevistas, depoimentos e análise dos prontuários dos pacientes com DA grave residentes no estado do Rio de Janeiro, pertencentes ao Ambulatório de DA do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Clementino Fraga

Filho (HUCFF) para avaliação clínica e laboratorial, no período de abril de 2020 até abril de 2021. **POPULAÇÃO:** Pacientes a partir de 18 anos com DA moderada a grave. **PROCESSO DE COLETA DE DADOS:** Selecionar o paciente de acordo com os critérios Coletar assinatura do TCLE Solicitar Hemograma Completo, Dosagem de IgE sérica Total e LDH Prescrever Antihelmintico profilático Avaliar em uso do Dupilumab nas semanas 0, 4 e 16, coletando dados pelas escalas IGA, NRS, EASI, SCORAD, DLQI

Critério de Inclusão:

1. Idade ≥ 18 anos 2. DA moderada a grave e/ou IGA > 3 e/ou EASI > 16 E/OU SCORAD $>$, NRS > 4 , IGA > 3 DLQI > 10 3. EASI < 16 e/ou DLQI < 10 após tratamento prévio com 2 ou mais imunossupressores 4. DA por pelo menos 3 anos 5. Historia documentada nos últimos 6 meses 6. Tratamentos sistêmicos nos últimos meses com drogas imunossupressoras

Critério de Exclusão:

1. Uso de outro imunobiológico por outra doença 2. Tuberculose ativa ou latente 3. Doença autoimune 4. Doença inflamatória intestinal 5. Psoríase 6. Neoplasia associada 7. Doença desmielinizante 8. Gravidez e amamentação 9. Idade < 18 anos

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o impacto na qualidade de vida de pacientes com dermatite atópica moderada a grave tratados com Dupilumab, num ambulatório de DA moderada a grave no serviço de Imunologia

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255, 7º andar, Ala E
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ



Continuação do Parecer: 4.119.189

Clínica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho na UFRJ

Objetivo Secundário:

Avaliar a qualidade de vida e possíveis repercussões na gravidade da DA com o tratamento com imunobiológico, Descrevendo os resultados terapêuticos com o imunobiológico (Dupilumab) e Identificando as reações adversas observadas com o imunobiológico (Dupilumab) utilizado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a pesquisadora:

Riscos:

Os riscos podem não ser previsíveis, e talvez não mensurados, mas cientes de que possam existir alguns como desconforto, constrangimentos ou alterações de comportamento durante as consultas, alterações podem ocorrer até mesmo por levar o indivíduo estudado a reforçar ou evocar memórias sobre uma condição física ou psicológica restritiva ou incapacitante, constrangimentos ao ser examinado, aborrecimento ou cansaço ao responder questionário, e risco de quebra de sigilo por acidente com perda de papéis ou violação por estranhos.

Benefícios:

A capacidade de quantificar o grau de melhoria e impacto de medicamentos inovadores na qualidade de vida do paciente grave. Melhorar a atenção a esses pacientes, tendo em vista as dificuldades relacionais desses, principalmente nas relações amorosas e da autoestima, concluindo que essa perspectiva internacional, de uma recente e moderna opção terapêutica, pode refletir nas relações interpessoais deles. No Brasil ainda não existem publicações que comprovem a real eficácia de imunobiológicos em DA. Em meio a essas constatações, este estudo se insere, buscando agregar valor aos já existentes em outros países, como forma de consolidar uma experiência no contexto atual de melhor elucidação dos mecanismos de imunopatogenia de uma doença grave e estigmatizante que interfere diretamente na qualidade de vida. O tema do presente estudo configura um

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ



Continuação do Parecer: 4.119.189

caráter de novidade no atual contexto social e histórico na área da imunologia e da dermatologia. Seria importante gerar respostas que aperfeiçoem e legitimem o exercício da prática médico-clínica que pretende humanizar e tornar eficiente a assistência médica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional do tipo série de casos em um cenário de vida real com o objetivo de avaliar o impacto na qualidade de vida de pacientes com dermatite atópica moderada a grave tratados com Dupilumab, num ambulatório de DA moderada a grave no serviço de Imunologia Clínica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho na UFRJ.

Placebo (puro): Não se aplica

Período de washout: Não se aplica

Período de run-in: Não se aplica

Braços: (1)

Patrocinador (es): Financiamento próprio

País de Origem: Brasil.

Número de participantes incluídos no Brasil: 30

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Durante a pandemia do coronavírus, os documentos submetidos ao CEP que necessitam de assinatura dos responsáveis devem ser encaminhados, preferencialmente, com certificação digital ou por documento digitalizado. Será aceita, em caráter excepcional, a dispensa das assinaturas nos documentos necessários para a submissão de protocolos de pesquisa, durante o período em que estiverem instaladas as medidas de segurança para a saúde pública. O CEP solicita ao pesquisador a devida retificação, assim que possível.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontrados óbices éticos no protocolo apresentado.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ



Continuação do Parecer: 4.119.189

Considerações Finais a critério do CEP:

1. De acordo com o item X.1.3.b, da Resolução CNS n. 466/12, o pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais - a contar da data de aprovação do protocolo - que permitam ao Cep acompanhar o desenvolvimento dos projetos. Esses relatórios devem conter as informações detalhadas - naqueles itens aplicáveis - nos moldes do relatório final contido no Ofício Circular n. 062/2011:

<http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/conep/relatorio_final_encerramento.pdf>, bem como deve haver menção ao período a que se referem. Para cada relatório, deve haver uma notificação separada. As informações contidas no relatório devem ater-se ao período correspondente e não a todo o período da pesquisa até aquele momento.

2. Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas de forma clara e sucinta, identificando-se, por cor, negrito ou sublinhado, a parte do documento a ser modificada, isto é, além de apresentar o resumo das alterações, juntamente com a justificativa, é necessário destacá-las no decorrer do texto (item 2.2.H.1, da Norma Operacional CNS nº 001 de 2013).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Recurso do Parecer	recurso.pdf	05/06/2020 18:39:09		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Recurso.pdf	05/06/2020 18:38:49	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1497246.pdf	05/05/2020 21:07:16		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEok.docx	05/05/2020 21:06:24	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito
Outros	cartapresentacao.docx	05/05/2020 21:06:12	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito
Outros	cartaapresentacao.docx	05/05/2020 21:04:34	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito
Outros	folhadeRosto.pdf	05/05/2020 20:59:27	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3938-2460 Fax: (21)3938-2461 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ



Continuação do Parecer: 4.119.189

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BROCHURA_DETALHADA.pdf	19/04/2020 16:41:32	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito
Brochura Pesquisa	BROCHURA_PESQUISA.pdf	19/04/2020 16:40:28	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito
Outros	CURRICULO_LATTES.pdf	19/04/2020 16:26:49	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestrutura_Ambulatorio.pdf	19/04/2020 16:18:30	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_APRESENTACAO_MESTRAD O_PESQUISADOR.pdf	19/04/2020 16:18:01	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_APRESENTACAO_MESTRAD O_ORIENTADOR.pdf	19/04/2020 16:17:48	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_APRESENTACAO_MESTRAD O.pdf	19/04/2020 16:17:29	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	19/04/2020 15:46:01	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito
Orçamento	Recursos.pdf	17/04/2020 18:21:08	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito
Declaração de concordância	Termo_de_Anuencia_Institucional.pdf	17/04/2020 18:13:07	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Infraestrutura.pdf	17/04/2020 18:04:32	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	17/04/2020 17:56:33	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	17/04/2020 17:23:46	CINTHIA DINIS DA COSTA ALMEIDA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.uff.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ



Continuação do Parecer: 4.119.189

RIO DE JANEIRO, 28 de Junho de 2020

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

12.4 Apêndice D

Allergol Immunopathol (Madr). 2025;53(3):00-00 eISSN:1578-1267, pISSN:0301-0546



SEICAP

**Allergologia et
immunopathologia**

Sociedad Española de Inmunología Clínica,
Alergología y Asma Pediátrica

www.all-imm.com



**CODON
PUBLICATIONS**

RESEARCH LETTER OPEN ACCESS 

A real-world study in Brazilian patients with atopic dermatitis treated with dupilumab who previously received methotrexate and cyclosporine

Cinthia Dinis da Costa^{*}, Sergio Duarte Dortas Jr., Omar Lupi

Department of Immunology Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, (HUCFF-UFRJ) Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255-sala 09E10, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, Brazil

Received 19 January 2025; Accepted 16 March 2025
Available online 00 XXXX 2025

KEYWORDS

atopic dermatitis;
eczema;
therapeutics;
dupilumab;
real-world studies

Abstract

Introduction: Atopic Dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease that significantly impacts patients' quality of life. Dupilumab was Brazil's first biologic approved to treat moderate-to-severe AD. We aimed to assess the effectiveness and safety of dupilumab in a real-life setting for 16 weeks.

Methods: Fourteen patients were evaluated at weeks 0, 4, and 16 after the first dupilumab shot. At each visit, disease activity and severity, itching intensity, and impact on quality of life were measured using the EASI (Eczema Area and Severity Index), IGA (Investigator's Global Assessment), SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), NRS (Numeric Rating Scale for itching), and DLQI (Dermatology Life Quality Index).

Results: Clinical improvement observed was significant, with variation in all scores used in the study sample during the first 16 weeks of treatment ($p < 0.0001$).

Conclusion: Dupilumab was effective and safe in our patients with moderate-to-severe AD.

© 2025 Codon Publications. Published by Codon Publications.

Introduction

Dupilumab, a fully human monoclonal antibody targeting interleukin (IL)-4 and IL-13, was Brazil's first biologic approved to treat moderate-to-severe atopic dermatitis (AD). In a real-life setting at the atopic dermatitis outpatient

clinic of the Immunology Service at the Clementino Fraga Filho University Hospital (Universidade Federal do Rio de Janeiro [UFRJ]), we observed and evaluated the clinical improvement and safety of this treatment in adult patients (who had already been using cyclosporine and methotrexate) with a history of uncontrolled disease for over 3 years.

^{*}Corresponding author: Cinthia Dinis da Costa, Department of Immunology, Universidade Federal Do Rio De Janeiro (UFRJ), Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255 - sala 09E10, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, Brazil. Email address: cinthiadinis@ufrj.br

<https://doi.org/10.15586/aei.v53i3.1311>

Copyright: da Costa CD, et al.

License: This open access article is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0). <http://creativecommons.org/>

The evaluations were conducted using validated scales at three different time points. Access to this high-cost biologic therapy was obtained through legal action.

Methods

Following the approval by Clementino Fraga Filho (HUCFF - UFRJ) University Hospital - Rio de Janeiro Medical Ethics Committee (CAAE 31523520.8.00005257), patients under follow-up in the service were included. The inclusion criteria were AD patients at HUCFF aged over 18 years, EASI >16, SCORAD > 25, NRS > 4, IGA > 3, DLQI >10 or EASI <16, DLQI < 10 before therapy with 2 immunosuppressants, and more than 3 years of follow-up.

They were examined at weeks 0, 4, and 16 after the first Dupilumab injection. At each visit, disease activity and severity, itching intensity, and impact on quality of life were measured using the EASI (Eczema Area and Severity Index), IGA (Investigator's Global Assessment), SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), NRS (Numeric Rating Scale for itching), and DLQI (Dermatology Life Quality Index).

The numerical variables did not present normal distribution according to the Shapiro-Wilk test and/or graphical analysis of the histogram; therefore, summarized in median and interquartile range. We also calculate relative delta, which corresponds in percentage to the post-treatment variation according to the pre-treatment moment. The inferential analysis was composed of Friedman's ANOVA to compare the 3 moments. Nemenyi multiple comparison test was applied to identify pairs of moments that differed significantly.

Results

Six (42.9%) women and eight (57.1%) men have initiated treatment with dupilumab 300 mg every second week following a loading dose of 600 mg at treatment initiation and were included in the study. The mean age at enrolment was 25 years, ranging from 18 to 54 years from different ethnic groups, the majority being white (42.9%). Family history of AD in 20%. Regarding personal history, 55,7% had allergic rhinitis and 44,3% presented with asthma, 30% of patients had a history of hospitalization due to AD. The first objective was to characterize the sample to outline

the profile of the treated patients. All patients had a history of treatment with at least two traditional systemic immunosuppressive therapies, such as methotrexate dose of 10 - 15 mg/ week and cyclosporin 3 - 5 mg/ kg/day, which were discontinued due to insufficient disease control or side effects. All patients used concomitant moisturizers, and as all the patients had severe chronic disease, they self-administered topical corticosteroids at start-up and in the study period during flares. The total population in this tertiary referral center consisted of 70 patients. Among them, 32 patients were diagnosed with moderate AD, and even after treatment with immunosuppressive drugs, 14 continued to have moderate disease. Out of the 31 patients with severe AD, after immunosuppressives, 20 had moderate disease, and 4 continued to have severe AD. It was observed that 45 improved and 25 did not change the severity. Of these 25, 16 had some exclusion criteria such as autoimmune disease, pregnancy, lactation, psoriasis, inflammatory bowel disease, neoplasia, demyelinating disease, active or latent tuberculosis, use of other biologics for any other disease, or did not meet the inclusion criteria and mainly due to difficulty in accessing high-cost medication, the patients included in this study obtained the immunobiological through a legal process. To date, in 2025, there is no immunobiological available liberally through the Unified Health System.

The second objective verified that there was significant variation in the scores over the 3 moments. Significant variation (p<0.0001) was observed over the treatment time for all scores in the study sample. It was identified that the 3 moments differ significantly from each other for EASI, IGA and DLQI, meaning that there was a significant progressive drop in these scores and that between weeks 4 and 16 it was significantly lower than the baseline week for SCORAD and NRS (Table 1).

Third objective to verify whether there is a correlation between the relative deltas of the scores. Significant correlation was observed according to Spearman's coefficient between pairs of variables whose descriptive level was less than or equal to 5%. Observed that the EASI score had a variation, reduced in median values of 71% from the baseline moment (week 0) to the post moment (week 16) (Table 2).

Adverse events were observed as facial erythema in 28.5% of our patients who used dupilumab. We point out

Table 1 Analysis of the evolution of scores of the total sample.

Variable	0 Baseline/week		Week 4		Week 16		p-value ^a	Significant differences
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR		
EASI	28,5	12-46	12,9	4-26	9,4	4-15	p < 0,0001	Week 0 ≠ 4 ≠ 16
SCORAD	58,9	39-74	33,8	22-48	27,5	19-36	p < 0,0001	Week 0 ≠ 4, 0 ≠ 16
IGA	3,0	3-4	2,5	2-3	2,0	2-2,3	p < 0,0001	Week 0 ≠ 4 ≠ 16
NRS	7,0	5-9	4,5	2-6	3,5	2-5,3	p < 0,0001	Week 0 ≠ 4, 0 ≠ 16
DLQI	11,5	9-21	9,5	6-16	4,5	1,8-10	p < 0,0001	Week 0 ≠ 4 ² ≠ 16

IQR: Interquartile Range (Q1-Q3)—Friedman ANOVA *Nemenyi post hoc test at a 5% significance level.

Table 2 Descriptive of the relative deltas of the scores in the total sample.

Relative Delta (%)	n	mean	DP	Median	IQR	min	Max	
Baseline - 4^a week								
EASI	14	-47,6	24,9	-46,2	-68	-35	-85	0
SCORAD	14	-33,3	18,4	-35,3	-45	-20	-74,3	-2,6
IGA	14	-19	20,0	-25,0	-33	-0	-33,3	33,3
NRS	14	-32,8	24,5	-28,6	-51	-14	-83,3	0
DLQJ	14	-21,1	30,1	-20,0	-42	-0	-81,8	42,9
Baseline - 4^a week								
EASI	14	-46,3	62,8	-71,0	-73	-34	-97,7	151,8
SCORAD	14	-37,6	51,8	-50,5	-62	-30	-89,8	128,2
IGA	14	-33,3	22,9	-33,3	-50	-19	-75	0
NRS	14	-37,1	30,3	-35,4	-57	-25	-83,3	33,3
DLQJ	14	-58,0	24,4	-66,1	-76	-32	-95,2	-18,2
4^a week - 16^a week								
EASI	14	20,5	180,6	-43,1	-55	-9	-90	605
SCORAD	14	-10,9	56,6	-28,1	-44	7	-62,5	150,9
IGA	14	-17,3	22,8	0,0	-33	0	-66,7	0,0
NRS	14	-2,9	40,8	-7,2	-33	0	-50	100
DLQJ	14	-24,4	110,4	-54,0	-74	-19	-90,9	350

DP: standard deviation; IQR interquartile range (Q1-Q3).



Figure 1 Patients of different phenotypes at week 0 and week 16.

that 78.6% of patients previously had periorbital dark circles. Mild conjunctivitis did not lead to discontinuation of treatment in 21.42% of patients. Three of which patients previously had keratoconus.

Our study also highlights the importance of reporting isolated events. An unexpected event occurred with our only Asian patient (Figure 1 - photos 1 e 2), a 34- 34-year-old doctor with atopic dermatitis since the age of 21, who died used systemic corticosteroid prednisone at a dose between 0.5-1mg/kg/day indiscriminately years during crises for about 10 years, used methotrexate for 5 years, altered liver function, azathioprine for 4 years without efficacy and cyclosporine for an average of 2 years and presented arterial hypertension with use which was discontinued weeks before starting Dupilumab. At week 0, SCORAD was 41.8, which decreased to 32.9 in week 4 and to 27.2 in week 16.

Already on medication for about a year, he suffered a sudden attack and passed away at his residence. His family had chosen not to perform an autopsy, and the body was cremated.

Discussion

We highlight the importance of reporting isolated events. An unexpected event occurred with our only Asian patient, a 34-year-old doctor with atopic dermatitis since the age of 21, who had used corticotherapy for years, azathioprine, and cyclosporine, which was discontinued weeks before starting dupilumab. At week 0, the SCORAD was 41.8, which decreased to 32.9 in week 4 and 27.2 in week 16. Already on medication for about a year, he suffered a sudden attack and passed away at his residence. The family chose not to perform an autopsy, and the body was cremated.

Several recent publications have described the efficacy of dupilumab with a reported 75% reduction in EASI scores;

we found six recent similar studies. According to a retrospective study from a single center of adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis treated with dupilumab in China, our patients had more severe disease at an earlier age, with a baseline EASI of 28.5, whereas in the Chinese patients, the baseline EASI was 19.47. However, SCORAD, NRS, and DLQI values were very close to ours. The EASI reduction was similar to the published data in other real-world studies.

Our study may contribute to the accumulation of real-world data for specific therapies in the practice of precision medicine for immune-mediated dermatological diseases, confirming dupilumab was effective and safe in our patients with moderate-to-severe AD.

Competing Interests

None.

Author Contributions

All authors contributed equally to this article.

Conflicts of Interest

Cinthia Dinis has no conflict of interest; Sergio Dortas declares he received fees to do lectures for Sanofi Brazil; and Omar Lupi declares he received fees to do lectures for Sanofi Brazil.

Funding

None.

References

- Halling AS, Loft N, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(1):139-47. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.051>
- Stölzl D, Sander N, Heratizadeh A, Haufe E, Harder I, Abraham S, et al. Real-world data on the effectiveness, safety and drug survival of dupilumab: An analysis from the TREATgermany registry. *Br J Dermatol*. 2022;187(6):1022-4. <https://doi.org/10.1111/bjd.21794>
- Torres T, Paiva-Lopes MJ, Gonçalo M, Claro C, Oliveira M, Gomes J, et al. Dupilumab for atopic dermatitis: A real-world Portuguese multicenter retrospective study. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(5):2554-9. <https://doi.org/10.1080/09546634.2022.2035309>
- Yang CY, Lai PJ, Chen CB, Chan TC, Hui RC, Huang YH, et al. Efficacy of dupilumab on different phenotypes of adult with moderate-to-severe atopic dermatitis in Taiwan: A real-world study. *J Clin Med*. 2022;11(20):6209. <https://doi.org/10.3390/jcm11206209>
- Zhou B, Peng C, Li L, Liu R, Zhu L, Chen X, Li J. Efficacy and safety of dupilumab in Chinese patients with atopic dermatitis: A real-world study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:838030. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.838030>

15 ANEXO**15.1 Anexo A**

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
SERVIÇO DE IMUNOLOGIA
PROTOCOLO DE DERMATITE ATÓPICA

Nome: _____ Pront: _____

Data de Nascimento: ___/___/___ Idade: _____ Naturalidade: _____

Cor (referida): () Branca () Parda () Preta () Amarela () Indígena () Sem declaração

Religião: () católico () judeu () evangélico () budista () espírita () candomblé
outras: _____

Sexo: _____ Estado Civil: _____

Filiação: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ Celular: _____

Email: _____

Profissão Atual: _____ Anterior: _____

Ocupação / Hobby: _____

Grau de Instrução:

Grau de Instrução		
Nomenclatura antiga	Nomenclatura atual	(x)
Analfabeto/Primário incompleto	Analfabeto/até 3ª Série Fundamental	()
Primário completo (= 1º grau)	4ª Série Fundamental	()
Ginasial completo (= 1º grau)	Fundamental completo	()
Colegial completo (= 2º grau)	Médio completo	()
Superior completo (= 3º grau)	Superior completo	()
Pós-graduação	Especialização, Mestrado, Doutorado	()

Condições Socio-econômicas: () Saneamento Básico () Água Potável

Renda Familiar Média / Mês: _____

Queixa principal: _____

HDA: _____

Idade do Início dos Sintomas: : () Menor 1 ANO () 1 A 4 ANOS () 5 A 9 ANOS () 10 A 14 ANOS () 15 A 19 ANO () 20 A 29 ANOS () 30 A 39 ANOS () 40 A 49 ANOS () 50 a 59 ANOS () 60 A 69 ANOS () 70 A 79 ANOS () ≥ 80

ANOS Idade do diagnóstico: : () Menor 1 ANO () 1 A 4 ANOS () 5 A 9 ANOS () 10 A 14 ANOS () 15 A 19 ANO () 20 A 29 ANOS () 30 A 39 ANOS () 40 A 49 ANOS () 50 a 59 ANOS () 60 A 69 ANOS () 70 A 79 ANOS () ≥ 80 ANOS

Fatores desencadeantes:

- () mudança de tempo
- () poluentes ambientais
- () poluentes intra domiciliares: mofo
- () exposição a fumaça de tabaco
- () pelo de gato
- () pelo de cachorro
- () alimentos: () clara de ovo; () trigo; () leite de vaca; () amendoim
- () estresse emocional
- () estresse físico: exercício físico

Frequência de crises:

SINTOMAS ASSOCIADOS: () prurido

Testes cutâneos positivos? RAST positivo? (Sim) ou (Não)

HPP:

Já teve internações prévias pelo quadro de DA: (Sim) ou (Não)

Comorbidades: () Não () Sim, quais:

- () ASMA
- () Rinite alérgica (RA)
- () DM
- () HAS
- () Dermatite de contato, quais: _____
- () Doenças oculares, quais: _____
- () Dislipidemia
- () Doenças cardiovasculares: _____
- () Alergia alimentar, qual: _____
- () Outras: _____

Tratamento prévio

- () tópico: () corticoide, qual/ quais: _____ () inibidor da calcineurina \square () tacrolimus ou () pimecrolimus
- () sistêmico: () corticoide, se sim, dose: _____
- () antibiótico: qual/quais: _____
- () anti-histamínico: 1G () 2G ()
- () Metotrexate, se sim dose: _____ período: _____
- () Azatioprina, se sim dose: _____ período: _____
- () Fototerapia: () PUVA () UVB-NB se sim dose: _____ período: _____

() Ciclosporina, se sim dose: _____ período: _____

() Dupilumab, se sim dose: _____ período: _____

() outros, qual/quais: _____

Em uso de:

tópico: corticoide, qual/ quais: _____ inibidor da calcineurina tacrolimus ou pimecrolimus

sistêmico: corticoide, se sim, dose: _____

antibiótico: qual/quais: _____

anti-histamínico: 1G 2G

Metotrexate, se sim dose: _____ período: _____

Azatioprina, se sim dose: _____ período: _____

Fototerapia: PUVA UVB-NB se sim dose: _____ período: _____

 Ciclosporina, se sim dose: _____ período: _____

Dupilumab, se sim dose: _____ período: _____

outros, qual/quais: _____

História social:

Animais em casa: (sim) ou (não), se sim, qual/quais: _____

Tapetes ou cortinas: (sim) ou (não)

História Familiar:

DA

RA

ASMA

Outras: _____

Grau de parentesco: _____

Exame físico: _____

PA:

Circunferência abdominal: _____

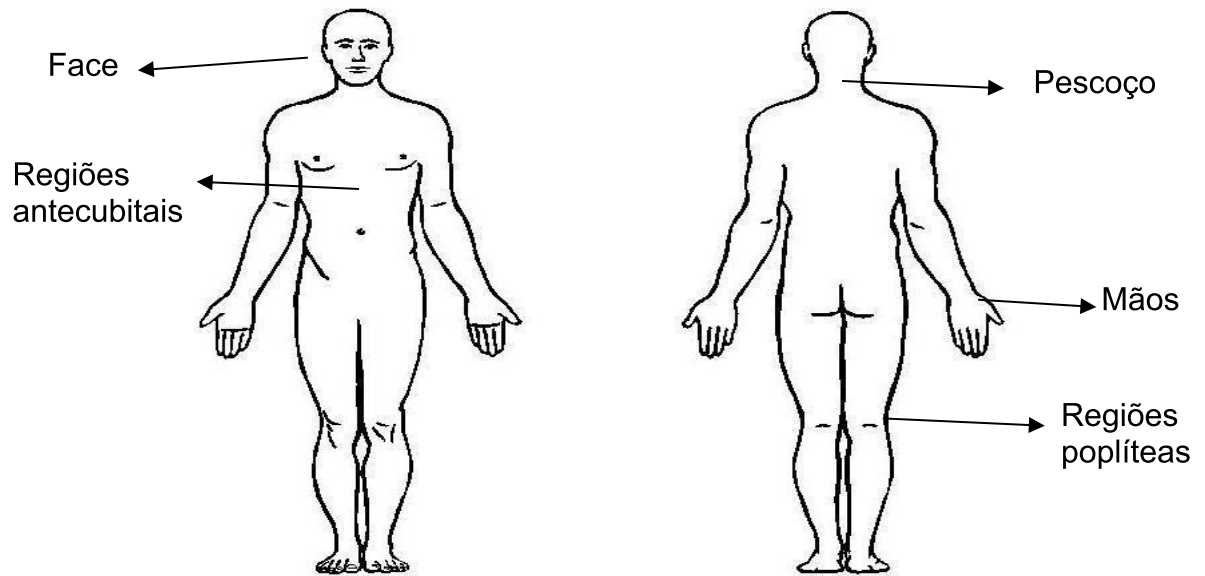
Eczema (Sim) ou (Não)

Crosta: (Sim) ou (Não)

Liquenificação: (Sim) ou (Não)

Edema: (Sim) ou (Não)

Eczema Puberal Adulto (acima de 2 anos)



SCORAD:

- () Leve (0-25)
- () Moderado (26-50)
- () Grave (51-103).

EASI:

- () Leve (0-8,9)
- () Moderado (0-29,9)
- () Grave (30-90).

Tipo de DA: () EXTRÍNSECA () INTRÍNSECA

EXAMES LABORATORIAIS (Valores:)

Data/exame labotarial	antes do tratamento	Após tratamento: 1 mês	Após tratamento: 3 mês
EOSINOFILIA			
Ur			
Cr			
HDL			
TAGS			
IgE total			

15.2 Anexo B

PACIENTE: _____

IDADE: _____

PRONTUÁRIO: _____

IGA- AVALIAÇÃO GLOBAL DO INVESTIGADOR

	0. IMPERCEPTÍVEL – Não há sinais de Dermatite Atópica.
	1. QUASE IMPERCEPTIVEL - Eritema perceptível e apenas população/infiltração
	2. LEVE – Eritema leve e população/infiltração leve.
	3. MODERADA – Eritema moderado e população/infiltração moderada.
	4. SEVERA – Eritema severo e população/infiltração severa.

15.4 Anexo D

Nome: _____
 Idade: _____
 Prontuário: _____

EASI (ECZEMA AREA AND SEVERITY INDEX)

1. Cabeça e Pescoço (H) 10% = 0.1

Envolvimento	0%	1-9%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%
Pont. Região	0	1	2	3	4	5	6

	Nenhum	Leve	Moderado	Severo
Eritema				
Papula				
Escoriação				
Liquenificação				

2. Membros Superiores (VL) 20% = 0.2

Envolvimento	0%	1-9%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%
Pont. Região	0	1	2	3	4	5	6

	Nenhum	Leve	Moderado	Severo
Eritema				
Papula				
Escoriação				
Liquenificação				

3. Tronco (T) 30% = 0.3

Envolvimento	0%	1-9%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%
Pont. Região	0	1	2	3	4	5	6

	Nenhum	Leve	Moderado	Severo
Eritema				
Papula				
Escoriação				
Liquenificação				

4. Membros Inferiores (LL) 40% = 0.4

Envolvimento	0%	1-9%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%
Pont. Região	0	1	2	3	4	5	6

	Nenhum	Leve	Moderado	Severo
Eritema				
Papula				
Escoriação				
Liquenificação				

15.5 Anexo E



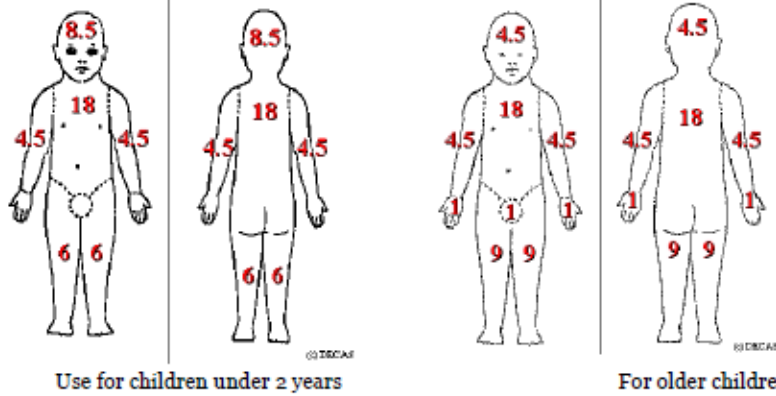
[Patient ID Label]

Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index (SCORAD)

A. Extent

Work out a percentage of the BSA involved, is scored out of 100

Score



B. Intensity

Criteria	Absent	Mild (1)	Moderate (2)	Severe (3)
Erythema (Redness)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Population / Oedema (Swelling)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oozing / Crusting	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Excoriation (Scratched)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lichenification (leathery)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dryness (ichthyosis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Score

C. Subjective symptoms

Scored on a visual analogue scale from 0 – 10 where 0 is no symptoms and 10 is worst symptoms ever had, average for past three nights



Score

Total SCORAD score **Score out of 103** **Total Score**

Mild eczema score < 25 Moderate eczema score >25 <50 Severe eczema score >50



15.6 Anexo F

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

APÊNDICE

ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA - DLQI-BRA

Este questionário visa a medir o quanto o problema de pele que você tem afetou sua vida durante a semana que passou.

Escolha apenas uma resposta para cada pergunta e marque um X sobre a alternativa correspondente.

1. O quanto sua pele foi afetada durante a semana que passou por causa de coceira, inflamação, dor ou queimação?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

2. Quanto constrangimento ou outro tipo de limitação foi causado por sua pele durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

3. O quanto sua pele interferiu nas suas atividades de compras ou passeios, em casa ou locais públicos, durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

4. Até que ponto sua pele interferiu na semana que passou com relação às roupas que você normalmente usa?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

5. O quanto sua pele afetou qualquer uma das suas atividades sociais ou de lazer na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

6. Quão difícil foi para você praticar esportes durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

7. Sua pele impediu que você fosse trabalhar ou estudar durante a semana que passou?

3 sim	0 não	0 sem relevância
-------	-------	------------------

Em caso negativo, sua pele já foi problema para você no trabalho ou na vida escolar?

2 bastante	1 um pouco	0 nada
------------	------------	--------

8. Quão problemática se tornou sua relação com o(a) parceiro(a), amigos próximos ou parentes, por causa de sua pele?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

9. Até que ponto sua pele criou dificuldades na sua vida sexual na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

10. Até que ponto seu tratamento dermatológico criou problemas para você na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------