

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Lucas Borges Torres

Dermatite Atópica Grave: Relato de Caso

Duque de Caxias

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Lucas Borges Torres

DERMATITE ATÓPICA GRAVE: RELATO DE CASO

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina. (Fonte 12)

Orientador: Prof. Bruno Eduardo Morais Nunes

Duque de Caxias

2021

T693d Torres, Lucas Borges.

Dermatite atópica grave: relato de caso / Lucas Borges Torres. – Duque de Caxias, 2021.

42 f. : il. ; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, 2021.

“Orientador: Prof. Bruno Eduardo Moraes Nunes”.

Referências: f. 41-42.

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

LUCAS BORGES TORRES

DERMATITE ATÓPICA GRAVE: RELATO DE CASO

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2021

Duque de Caxias

2021

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho de conclusão de curso para minha família, que sempre soube o valor dessa conquista; à minha namorada por permitir que eu desse continuidade ao curso e ao meu filho, que em especial se tornou a luz e a força para que eu pudesse alcançar esse sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que em todo o momento me guiou e não permitiu que as dificuldades me impedissem de continuar a buscar meu objetivo. Agradeço a todos os professores e amigos que estiveram ao meu lado. Agradeço ao meu orientador Dr. Bruno Nunes que não mediu esforços para me auxiliar na confecção desse trabalho. Aos meus pais, Vera e Carlos, que embarcaram nessa aventura e me deram suporte em todos os momentos durante todos esses longos anos, dando cada suspiro de força para que eu pudesse chegar até o fim. Agradeço ao meu irmão, Mateus, por ter aceitado abrir mão de muitas facilidades para que eu pudesse continuar a trilhar esse caminho. Agradeço a minha namorada, Karolina, que, em um momento especial, chegou em minha vida e soube acalmar a angústia e a ansiedade das adversidades do curso e juntos concluirmos o maior trabalho das nossas vidas, nosso filho Nicolas. A esse eu agradeço para sempre por me dar luz na escuridão e sorrisos em dias mais difíceis, de me exigir mais amor e mais carinho. E por último, agradeço a mim, que mesmo desacreditado em alguns momentos, fui capaz de seguir o caminho e buscas auxílio para recuperar minha saúde mental. Obrigado a todos por acreditarem em mim e nesse sonho de menino.

EPÍGRAFE

O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou,
mas sim pelas dificuldades que superou no caminho.

(Abraham Lincoln)

RESUMO

Introdução: A dermatite atópica é uma doença crescente e com grandes desafios quanto ao seu controle. No relato de caso é possível entender a severidade e a complexidade dessa patologia, porém novos medicamentos promissores estão auxiliando o manejo dela. **Objetivos:** Apresentar o relato de um caso de uma paciente com dermatite atópica de difícil manejo, assim como os desafios para a inserção de novas terapias, as desvantagens da terapia imunossupressora tradicional e as atualizações e novas perspectivas terapêuticas imunobiológicas. **Métodos:** Foi realizado um relato de um caso associado a uma revisão bibliográfica não sistemática entre os anos de 2020 e 2021, com o corte temporal entre os anos de 2014 até 2021, somados 2 artigos do ano de 2008, e a busca em banco de dados e bibliotecas virtuais como o PubMed, Scielo, UpToDate e The New England Journal of Medicine. **Resultados:** Os resultados são expressos por meio do relato do caso de uma paciente de 22 anos, a qual teve o início dos seus primeiros sintomas de dermatite atópica aos 4 anos. Realizou diversos tratamentos dispendiosos e por muitas vezes não eficazes. Apresenta diversas lesões de cronicidade da doença assim como diversos momentos de infecção por agentes secundários. Está em uso atual de metotrexato, porém em avaliação para mudança terapêutica para imunobiológicos. **Conclusões:** A dermatite atópica representa um grande desafio na medicina atual, principalmente nos casos de maior gravidade. Apesar dos tratamentos imunossupressores atuais terem grande efeito no controle das crises e na manutenção da remissão, ainda assim se faz necessária a busca de novas terapias imunobiológicas, como o dupilumabe, com efeitos adversos menores e com maior perfil de segurança, mas que ainda assim possuem valores exorbitantes e que necessitam de métodos para o barateamento.

Palavras-chave: Dermatite atópica, eczema atópico, dupilumabe, metotrexato, imunobiológicos, imunossupressores, inibidores JAK.

ABSTRACT

Introduction: The atopic dermatitis is an expanding disease with great challenges in relation to its control. It is possible to understand the severity and the complexity of this pathology through the report of a case. However, a new promising drug has been helping its handling. **Goals:** The following paper aims to present the report of a patient's case with a difficult treatment atopic dermatitis, the challenges to include new therapies, the disadvantages of the traditional immunosuppressive treatment, and the update and the new immunological therapeutic perspectives. **Methods:** The report of a case was done in association with a no systematic bibliographical review between 2020 and 2021, the period between 2014 till 2021, two articles of 2008, and a compilation of database and digital libraries such as PubMed, Scielo, UpToDate, and The New England Journal of Medicine. **Results:** The results are expressed through the report of a 22-year-old patient's case who presented the first symptoms of atopic dermatitis when she was four years old. She has made several expensive treatments that are sometimes ineffective. She presents several chronic skin lesions as well as several moments of infections caused by secondary agents. Nowadays, she has been taking methotrexate, but a therapeutic change to immunobiologicals is being considered. **Conclusion:** The atopic dermatitis represents a great challenge to the current medicine, especially in the very serious cases. Despite the current immunosuppressive treatments have great effect on the control of crisis and on the maintenance of the remission, the search for new immunobiological therapies is necessary, as the dupilumab, with minor side effects and a larger security profile. It still presents very expensive prices, requiring methods to make it cheaper. **Keywords:** atopic dermatitis, atopic eczema, dupilumab, methotrexate, immunobiologicals, immunosuppressive, JAK inhibitors.

LISTA DE ABREVIATURAS

CL Células de Langherans

DA Dermate Atópica

IL-4 Interleucina 4

IL-13 Interleucina 13

IL-17 Interleucina 17

IL-1 Interleucina 1

MTX Metotrexato

PO SCORAD Patient Oriented SCORAD

SCORAD Scoring Atopic Dermatitis

Th1C Células Th1

Th2C Células Th2

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	12
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	14
3 – OBJETIVOS	28
4 – MATEIRAL E MÉTODOS	29
5 – RELATO DE CASO	30
6 – DISCUSSÃO	32
7 – CONCLUSÃO.....	40
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

(NESTA PÁGINA COLOQUEM ALGUMA GRAVURA PARA ILUSTRAR)

SE EXCLUÍREM ESTA PÁGINA A ENUMERAÇÃO FICARÁ ERRADA PORQUE
A QUEBRA DE PÁGINA FOI FEITA AQUI.

OU DEPOIS QUE IMPRIMIREM PODEM ANULAR ESTA PÁGINA

1 – INTRODUÇÃO

A Dermatite Atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica multifocal e multifatorial, que tem como principal mecanismo fisiopatológico a disfunção da barreira natural da pele. Um defeito genético característico da DA é a mutação do gene que codifica a filagrina, levando à redução do teor de ceramidas e de retenção de umidade pela epiderme que permite maior exposição e maior sensibilidade a alérgenos.^{1,4,8}

A dermatite atópica acomete principalmente crianças. Aproximadamente 20% da população mundial apresenta alguma forma da doença, porém tem tendência à resolução com o aumento da idade. Pode-se observar a redução da prevalência na fase adulta, que se apresenta em torno de 2-10%.^{2,4,8}

O eczema atópico, outro nome dado para a DA, apresentou grande aumento do número de casos nos últimos 30 anos, com principal aumento dos casos em países industrializados. Pode-se observar, então, os fatores ambientais, como a exposição a poluentes, produtos químicos e mofo para o incremento no número de crianças acometidas. Sabe-se que o fator hereditário alérgico, ou seja, pais com história de alergia ou até mesmo de DA, têm até 80% de chance de transferirem aos seus filhos a mesma afecção. Além disso, o estilo de vida e a conscientização do paciente tem grande impacto na prevalência de surtos e piora dos quadros.^{2,3,8}

Seus sintomas variam em relação à idade, 50% dos pacientes com DA apresentam os primeiros sintomas até o primeiro ano de vida e 80% apresentam até o 5º ano. O prurido intenso é o principal sintoma, ele acomete preferencialmente áreas de dobras cutâneas em crianças e adolescentes, porém pode afetar qualquer região da pele que for exposta a um alérgeno. Podemos observar na pele dos pacientes escarificações e liquinificação de acordo com o tempo de evolução da doença. Além disso, dermatite atópica pode-se apresentar somada à rinite alérgica, asma e alergia alimentar, que se denomina marcha atópica; Tais apresentações e sintomas são fundamentais para o diagnóstico, já que o mesmo ocorre de forma clínica.^{1,4}

Alguns estudos avaliaram a qualidade de vida desses pacientes e seus familiares. Já é sabido que doenças dermatológicas afetam negativamente o psicológico dos pacientes, muito por relação com o estigma da beleza. Não diferente foi a relação observada na DA. A população que mais sente impactos na qualidade de vida está na faixa etária correspondente à adolescência, além disso, há proporcionalidade no impacto

negativo à qualidade de vida do paciente e de seus familiares e até no desenvolvimento infantil de acordo com a gravidade da doença, reafirmando a necessidade de um tratamento multidisciplinar para tal.^{5,7,8}

Dessa forma, a DA tem apresentações e graus de gravidade diferenciados, cujo tratamento deve ser instituído de acordo com a gravidade. Em casos leves, observa-se em geral as medidas de proteção à pele, como uso de emolientes, controle do número de banhos e temperatura da água, conscientização do paciente e dos familiares, uso de corticoides tópicos e acompanhamento multidisciplinar. Em casos mais graves, têm-se somadas a essas medidas o uso de imunossupressores sistêmicos e de imunobiológicos. Em alguns casos, faz-se necessária a internação hospitalar para o controle da intensa resposta inflamatória e de possíveis infecções secundárias da pele.^{1,2,6}

Com base nas questões trazidas acima, este estudo pretende apresentar e discutir a evolução, o controle, os tratamentos propostos e o impacto que há na qualidade de vida de uma paciente sexo feminino, cuja dermatite atópica apresenta-se de forma grave e de controle complexo.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 – Epidemiologia e etiologia.

A dermatite atópica, é uma patologia comum e com alta prevalência mundial, cerca de 230 milhões de pessoas são afetadas por ela, em especial, as crianças. Pode-se observar, nos últimos anos, um aumento importante dos números de casos, cerca de 2 a 3 vezes mais casos relatados nos últimos anos. Esse incremento no diagnóstico da DA é observado, principalmente, em países altamente industrializados, como no caso dos Estados Unidos e Japão. ^{2,4}

A DA, tem maior prevalência de início até os 6 meses de vida, e se somado ao primeiro ano de vida, pode-se observar uma taxa de até 60% para o início dos sintomas. Em geral, a maioria dos acometidos, vai apresentar o quadro clínico de prurido intenso até o quinto ano de vida, 80-90%, porém não se limita à infância. Segundo os autores, há uma tendência mundial no aumento do número de indivíduos adultos com DA, esse número representa 10% dos novos casos. ^{2,4}

2.2 – Fisiopatologia

A fisiopatologia da DA é multifatorial, mas pode-se observar uma relação íntima com a atopia e a fragilidade da barreira cutânea dos indivíduos portadores da doença. A barreira natural da pele é composta pela barreira mecânica celular, camada lipídica, camada ácida, com pH entre 4,5 e 5,5, e flora residente. ^{2,4}

Para compreender melhor a integridade da barreira natural da pele, é preciso entender a relação entre os corneócitos e os lipídios intercelulares. Um modelo proposto por Michaels et al., em 1975, chamado de “Tijolo e argamassa”, no qual os corneócitos são os tijolos e os lipídios a argamassa, facilita a visualização dessa interação. Os corneócitos são constituídos por proteínas como a filagrina, loricrina e involucrina. Já os lipídeos são constituídos em sua maior porção por ceramidas. Essa relação forma o equilíbrio da permeabilidade cutânea. Dessa forma, entende-se que qualquer desequilíbrio ou degradação desse sistema de permeabilidade é capaz de precipitar uma crise. ^{2,4}

Além disso, na DA o quantitativo de ceramidas está reduzido, esse componente lipídico é responsável pela seletividade e impossibilidade de penetração de substância na

pele. Outra possível disfunção conhecida na DA é a mutação do gene da filagrina. Essa proteína e seus metabolitos são componentes do Fator de Hidratação Natural. Com a mutação, a presença de filagrina e seus metabolitos está reduzida, o que leva a uma redução significativa da hidratação cutânea.^{2,4}

FIG.1. – FATORES DE CONTROLE DA HIDRATAÇÃO DA PELE E MANUTENÇÃO DA BARREIRA CUTÂNEA



Fonte: Antunes AA, *et al*, 2017.

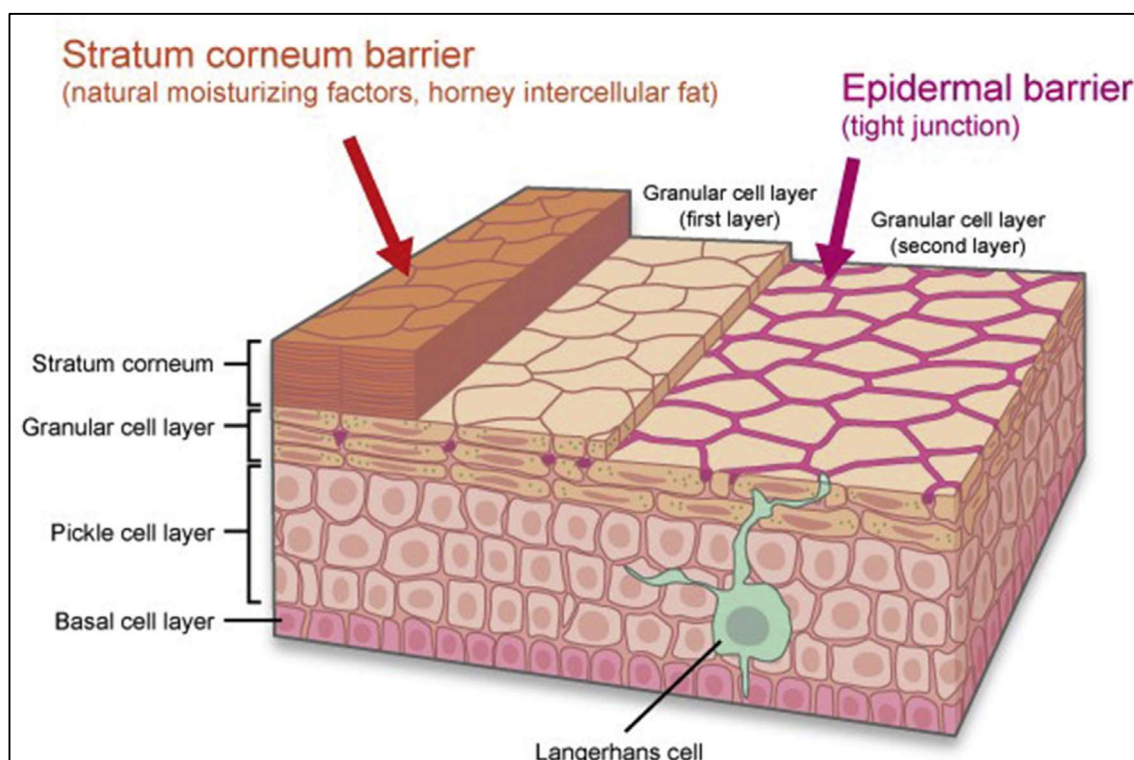
Ao entender a fragilidade das barreiras naturais da pele e a possibilidade de sensibilização por alérgenos, há a ativação dos processos inflamatórios que podem ser mediados por fatores externos ou por colonização de agentes infecciosos.^{2,4,10}

Com a fragilidade da barreira cutânea, há a possibilidade de colonização da pele por microrganismos nocivos. Pode-se observar a presença de *Staphylococcus aureus*, quem em um indivíduo sem essa patologia está presente em apenas 5% a 30%, mas com a DA esse número pode chegar a 90%. Essa bactéria pode ser responsável pela manutenção da ativação da DA ou por graves complicações. Outro agente infeccioso que pode ser destacado é o fungo do gênero *malassezia* sp., que em alguns estudos tem se mostrado capaz de dificultar o controle e a remissão clínica da doença.¹⁰

O processo inflamatório tem início na ativação da resposta imune do tipo 2, com a sensibilização das células de Langerhans (CL) por meio de peptídeos bacterianos,

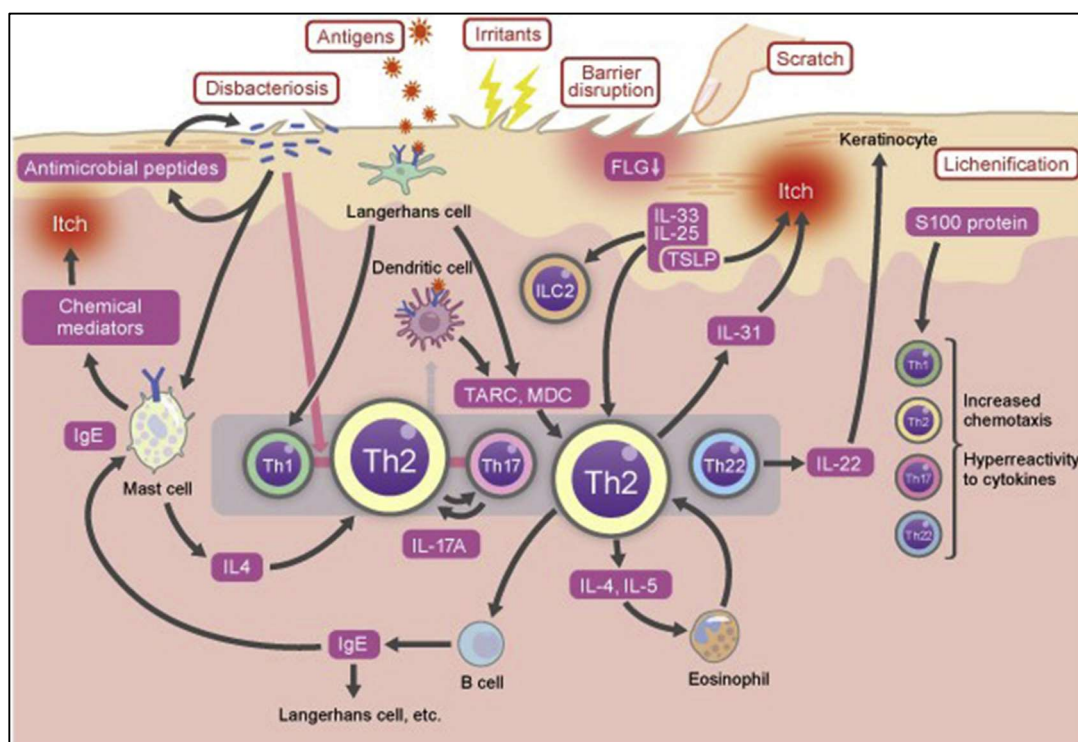
alérgenos diversos, quebra da integridade da filagrina, fricção, alteração de temperatura, entre outros. Essas células estão localizadas no estrato germinativo da pele. As CL ativam as células Th1 (Th1C) e células Th2 (Th2C), as quais liberam fatores pró-inflamatórios. A resposta tem destaque para as Th2C. Esse subtipo de linfócito libera interleucinas como IL-4, IL-5, que são responsáveis pela ativação de eosinófilos e IL-31, a qual tem relação com a intensidade do prurido. Além disso, a ativação dos linfócitos B, produtores de IgE, é mediada pela Th2C. A IgE é responsável pela ativação dos mastócitos, tais células são capazes de liberar histamina, fator esse capaz de causar prurido e gerar feedback positivo para as Th2C. Com isso, ocorre um processo inflamatório intenso e de difícil controle inicial, visto que o feedback positivo das interleucinas e mastócitos contribuem para a cronicidade do quadro. Somado a essa cascata, há a sensibilização e ativação de células do tipo Th17 e Th22, essas são responsáveis, principalmente, pela manutenção e regulação do processo inflamatório. É possível entender melhor o local de quebra da integridade da barreira da pele e o processo de ativação com as seguintes imagens: ^{4,10}

FIG.2. – BARREIRAS E CAMADAS CUTÂNEAS.



Fonte: Katoh N, *et al*; 2020.

FIG.3. – FATORES DESENCADEANTES DA DA, PATOGENIA E CRONIFICAÇÃO.



Fonte: Katoh N, *et al*; 2020

Além disso, há grande interação genética para o desenvolvimento da DA, principalmente nos casos em que os pais apresentam alguma patologia alérgica. Segundo um estudo japonês, alguns genes têm sido relacionados a essa patologia, são exemplos: CTLA4, IL18, TLR9, CD14, CARD4, PHF11, TLR2, SCCE, MCC, IL4R, M-CSF, TIM1, CARD15, GSTT1, SPINK5, TGFb1, IL-13, RANTES, IL4 e FCER1B.^{4,10}

Alguns fatores podem precipitar uma crise na DA, são eles ambientais, como a exposição a poluentes, mudanças climáticas, hábitos alimentares, substâncias potencialmente alérgicas, variação de temperatura. Além desses, pode-se destacar a ingestão de álcool, comidas condimentadas, estresse, exposição ao tabaco, resfriado comum, entre outros. Dessa maneira, é possível compreender que a DA se torna mais complexa por envolver fatores que por vezes são incontrolláveis.^{4,10}

2.3 – Fatores de risco

Com o aumento recente do número de casos de DA, a evolução de suas características tem se mostrado de forma mais clara. O Consenso Brasileiro de Dermatite Atópica elucida os principais fatores relacionados ao desenvolvimento da doença, desde sua fase intrauterina até os primeiros anos de vida. Tal estudo permite entender e avaliar as principais exposições e possíveis relações para o acometimento da DA. A compreensão desses fatores é fundamental ferramenta para traçar uma linha diagnóstica mais concreta. Dos múltiplos fatores, alguns serão expostos a seguir:

Ao pensar na fase intrauterina, é possível fazer uma relação bem documentada do estresse materno e o desenvolvimento da doença, segundo os estudos, essa relação é fruto da interferência causada no desenvolvimento do sistema imunológico do embrião. Outra relação, porém, um pouco controversa, é entre a ingestão de álcool e de antibióticos. Mesmo que não se defina uma relação de causalidade há citações em alguns estudos.¹⁰

Um estudo brasileiro buscou uma relação entre a exposição ao mofo e o desenvolvimento da DA. Segundo o estudo, a exposição pré-natal ao fungo da espécie *Ascomiceta* aumentou o risco para o desenvolvimento da doença no primeiro ano de vida. O mecanismo que sugere essa relação é o aumento dos níveis séricos de IgE nos neonatos comparado àqueles que não foram expostos. Essa relação não foi observada em neonatos que foram expostos pós-natal.

Há relação entre o aleitamento materno e a redução do desenvolvimento de DA, porém esse efeito protetor tem se mostrado menos relevante em estudos mais recentes. Dessa forma é possível entender que há a possibilidade de redução do desenvolvimento de DA ao estimular o aleitamento materno, porém fazem-se necessários mais ensaios clínicos.¹⁰

Outra questão extremamente discutida é a exposição a substâncias potencialmente alérgicas e poluição. Nos últimos anos, com o crescente dos poluentes, observou-se uma relação direta com o incremento dos casos de DA, principalmente em crianças que moram em beira de estradas ou em locais com alto nível de industrialização. Esse fator de associação está ligado ao resíduo deixado pelos combustíveis fósseis.¹⁰

Além disso, algumas das substâncias domiciliares já são bem reconhecidas como precursores do desenvolvimento da DA, como é o caso do lauril sulfato de sódio e do hidróxido de sódio, ambos são substâncias frequentemente encontradas em sabões e detergentes. Esses agentes são capazes de interferir na integralidade da barreira cutânea e

submeter o alérgeno a camadas mais internas da pele. Outro estudo mostra que a exposição a resíduos da combustão de fogões a lenha e gás de cozinha são agravantes da DA. Somado a isso, materiais de construção, solventes de tintas, produtos de limpeza podem ter relação para o agravamento do quadro. Porém, há a necessidade de estudos maiores para concretizar essas observações.¹⁰

Em relação à dieta, foi observado que a ingestão de peixe durante a vida intrauterina poderia estar relacionada a uma redução no desenvolvimento de DA no primeiro ano de vida. Tal fator estaria ligado ao aumento da ingestão de ácidos graxos do tipo ômega 3. Porém, foi possível observar que em comunidades em que há menor consumo de vegetais, peixes, frutas e azeite têm-se desenvolvido mais casos de alergias em geral e a DA.¹⁰

As mudanças climáticas têm-se mostrado fator de complexidade para o controle da DA. Um estudo brasileiro demonstrou que em locais onde as temperaturas médias são mais elevadas, o controle da DA se torna mais difícil devido à sudorese, que se torna um fator irritante da pele. Porém, outros estudos falam que a alta temperatura pode reduzir a chance de desenvolvimento da DA. Isso seria possível pela maior exposição à radiação UV.¹⁰

Apesar de baixas evidências dos fatores ambientais, sociais e dietéticos, uma relação bem descrita e que tem sido alvo de maiores estudos são os fatores genéticos. Já se sabe que a DA é uma patologia com características genéticas. Estudos realizados na Alemanha, com o objetivo de sequenciar os genes ligados ao desenvolvimento da doença, concluíram que há relação entre as mutações nos locus 3q21, 1q21, 17q25, 20p3q14, 13q14, 15q14-15 e 17q21. Além disso, há relação com altos níveis de IgE sérico e alterações nos loci 3q21, 5q31 e 16q. Além disso, outros genes foram associados à DA e outras doenças alérgicas como a Asma (13q14) ou com a psoríase (1q21, 17q25 e 20p). De maneira geral, há a identificação de 65 genes são capazes de predispor a DA, mas a maior parte deles está relacionada à síntese da filagrina.^{4,10}

Os fatores de risco são peças fundamentais para auxiliar na compreensão do desenvolvimento da doença, uma vez que são eles que aumentam a chance de manifestar a doença ou de diminuir seu aparecimento. Além disso, são facilitadores do diagnóstico da DA, uma vez que é feito, majoritariamente, com critérios clínicos.

2.4 – Manifestações clínicas

A sintomatologia da DA e a evolução se caracterizam de maneira diferente de acordo com a idade em que se manifesta. No geral, a principal lesão é o eczema. Além dele, podem ser observados pápulas, eritema, vesículas, seropápulas, escamas, crostas, liquinificação. Além disso, por vezes, algumas lesões mais raras podem estar relacionadas com a DA. São elas: Acanthose, espongiose, paraqueratose, exocitose e infiltrados linfocitários.^{10,13}

2.4.1 – Menores de 2 anos

Pode-se observar, em geral, do nascimento até o sexto mês de vida o aparecimento de lesões pruriginosas, eritematosas, papulares, vesiculares e crostosas que em geral se limitam a face, predominantemente bochechas e testa, poupando a região central do rosto.^{4,10}

Aos 8 meses as lesões passam a se manifestar em região extensora dos membros e tronco, principalmente, mas é descrito que as lesões podem se estender para axilas, pescoço e fossa cubital com as mesmas características da idade anterior.^{4,10}

Alguns pacientes que apresentavam as lesões generalizadas mais jovens, podem beneficiar-se, com o passar da idade, de lesões mais brandas e mais localizadas, porém pouco provável que ocorra a remissão completa da doença.^{4,10}

Há maior possibilidade de infecção secundária devido ao desenvolvimento da criança e o início do engatinhar. Alguns autores citam esse marco do desenvolvimento como desencadeante para crises pruriginosas.^{4,10}

Observa-se o acometimento em conjunto de dermatite seborreica, doença a qual piora a saúde da pele, incrementa a possibilidade de prurido, devido à característica crostosa da lesão.^{4,10}

2.4.2 – Maiores de 2 anos

Ao completar o segundo ano de vida, o paciente acometido pela DA evolui com a melhora das lesões na face, porém passa a ter um predomínio de lesões no pescoço,

regiões de flexuras como nos membros inferiores, principalmente em região poplíteia, joelho e tornozelos e membros superiores, em especial nos cotovelos e punhos.

Já nessa faixa etária é possível identificar as feridas da cronicidade da doença, principalmente quando o paciente apresenta repetidas crises. Esses sinais na pele ocorrem pelo prurido intenso e a formação de pápulas e vesículas, as quais podem se estender por todo o membro e até à face, em casos selecionados.

Após a fase de lesão ativa, vesículas e pápulas, há a regressão da lesão e a formação de liquinificação cutânea, condição essa que representa acentuação dos sulcos pelo ato de coçar cronicamente. Essas lesões podem evoluir com um prognóstico reservado e mais tardiamente surgir pápulas foliculares. Esse sinal é um marcador de gravidade da doença.^{4,10}

2.4.3 – Fase Adulta

Em geral a DA na fase adulta apresenta uma sintomatologia mais reservada à parte superior do corpo, ou seja, acomete a região dorsal e frontal do tórax, pescoço e face, se assemelhando à fase dos maiores de 2 anos, porém com mais lesões liquinificadas. Em mulheres e jovens podem surgir, com frequência, lesões nos mamilos. Alguns adultos apresentam eritrodermia e casos mais graves onde é possível observar o acometimento universal do corpo.^{4,10}

Foi observado que pacientes que apresentam quadros mais graves com acometimento psicológico e de difícil controle das lesões na infância, são os que têm maior probabilidade de manter a doença na fase adulta.^{10,13}

2.5 – Diagnóstico

O diagnóstico da DA é prioritariamente clínico, e se divide em anamnese e exame físico. Dessa forma, pode-se destacar a importância de compreender a história pregressa do paciente, com destaque para as atopias, doenças semelhantes em parentes, limitando-se até os avós, conhecimento do ambiente em que vive, exposição a agentes químicos, animais domésticos, alimentação, entre outros.

No exame físico, em especial a ectoscopia, é possível visualizar lesões cicatriciais de crises anteriores ou até lesões ativas. Por vezes, os pacientes com DA, apresentam

outras patologias relacionadas ao quadro de hipersensibilidade, como o caso da asma e da rinite, por isso vale destacar a importância de um exame físico detalhado. (Fluxogramas 1 e 2).^{4,10}

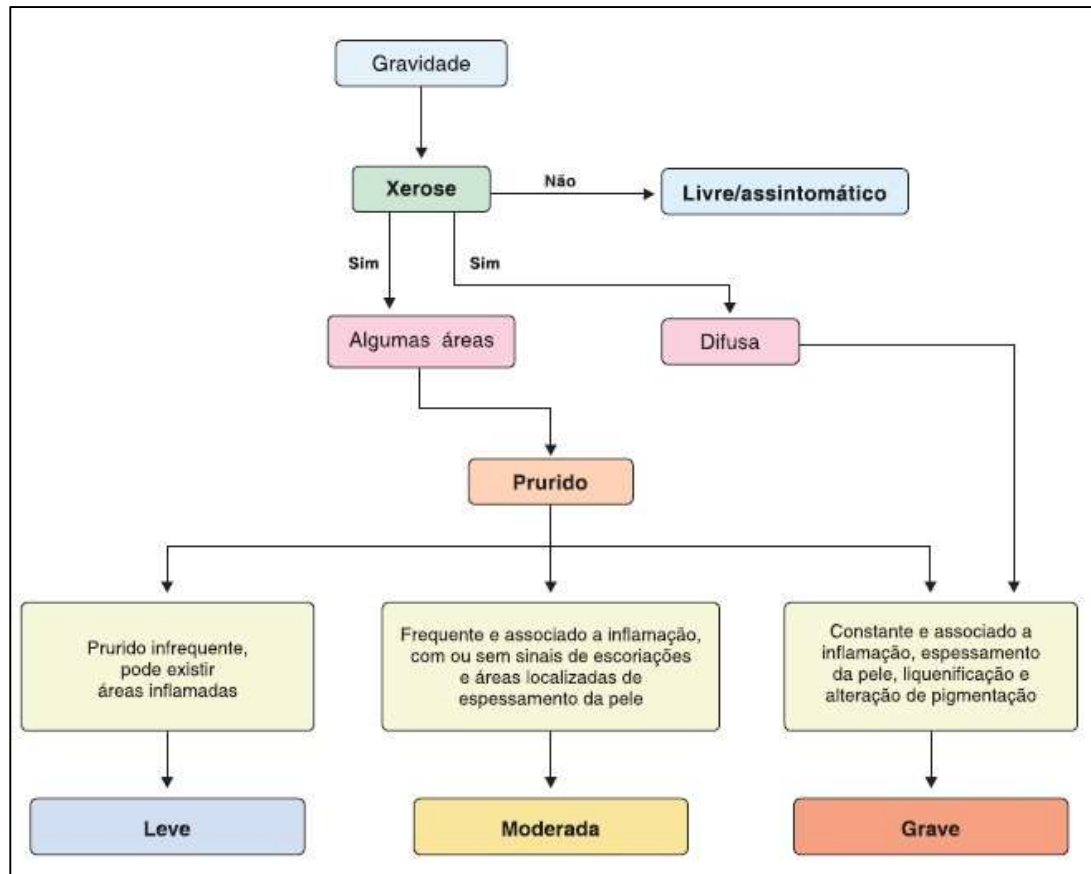
Além disso, foram desenvolvidos escores para padronizar o acompanhamento e avaliação da gravidade da DA. Alguns dos mais utilizados são o Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), o qual avalia a gravidade da lesão e área do corpo acometida, além de sintomas subjetivos como prurido e perda do sono. Em adição ao SCORAD, foi desenvolvido um escore para que o próprio paciente se avalie ou um cuidador. Esse, patient-oriented SCORAD (PO SCORAD) permite que haja uma orientação visual para a pontuação. Outro escore com destaque é o Eczema Score and Severity Index (EASI), que não leva em conta os sintomas subjetivos, mas sim a localização, quantidade de superfície corporal acometida e o tipo de lesão em cada área, tornando esse mais adequado para a avaliação da gravidade das lesões.^{4,10}

Além de sinais e sintomas físicos, destacam-se o acometimento na qualidade de vida do paciente. Esse ponto é parte crucial para refinar o grau de gravidade da DA. Um estudo realizado na Universidade Federal do Pará, comparou a relação do prurido e o impacto na saúde mental das crianças e de seus cuidadores. Essa pesquisa, teve como base um ensaio no Reino Unido, no qual foram utilizados os seguintes questionários: o Dermatitis Family Impact (DFI) e o Children's Dermatology Life Quality (CDLQI), os dois questionários têm origem inglesa e foram adaptados para o Brasil. Em resumo, ambos buscam avaliar sintomas e sentimentos, lazer, férias, escola, relações sociais, sono, tratamento e qualidade de vida dos cuidadores.^{2,4,10}

Dessa forma, é possível refinar a escala de gravidade da doença, ajustando o tratamento não só para a relação medicamentosa e física da DA, mas também para as questões psicossociais envolvidas. Esse cuidado leva à melhor adesão do tratamento proposto, assim como reduz danos psicológicos e a evolução de doenças como depressão, ansiedade, fobia social, entre outros (tabela 1).^{2,4,10}

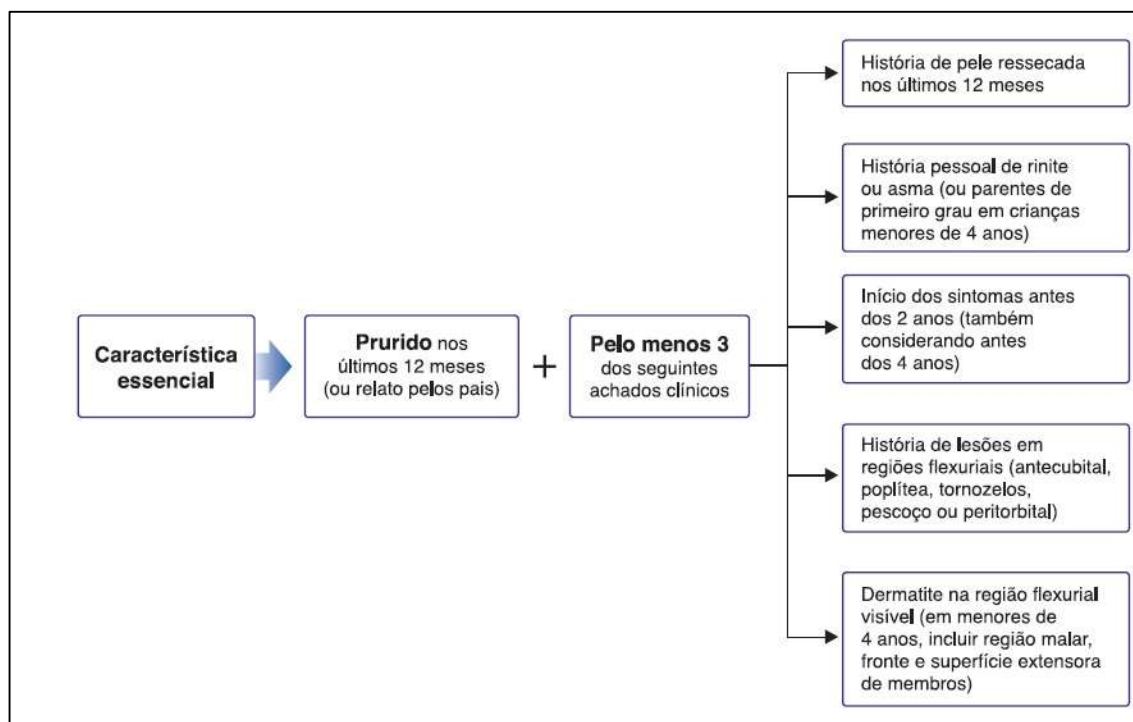
Os exames laboratoriais ainda são pouco específicos para a DA. Em geral, são utilizados como ferramentas para cercar potenciais gatilhos para crises e como acompanhamento da evolução dos tratamentos propostos. Além disso, pode-se aplicar para excluir diagnósticos diferenciais. Alguns dos exames são a quantificação de eosinófilos e IgE, testes cutâneos de leitura imediata, teste de contato para atopia e provocação oral com alimentos.^{2,4,10}

FLUXOGRAMA 1: CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE EM RELAÇÃO A SINTOMAS E SINAIS.



Fonte: Antunes AA, Solé, *et al.* 2017.

FLUXOGRAMA 2: CRITÉRIOS BÁSICOS PARA O DIAGNÓSTICO DE DERMATITE ATÓPICA



Fonte: Antunes AA, Solé, *et al.* 2017.

TABELA 1: GRAVIDADE CLÍNICA E PSICOSSOCIAL.

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

Fonte: Antunes AA, Solé, *et al.* 2017.

2.6 – Diagnóstico diferencial

A DA apresenta semelhança com diversas dermatoses, principalmente as que apresentam eritrodermia, descamação e prurido. Dessa forma, a possibilidade de não haver o diagnóstico correto em um primeiro momento é muito relevante. A seguir algumas patologias que podem apresentar quadros semelhantes:

Dermatite seborreica	Dermatite de contato	Eczema numular
Síndrome Hiper IgE	Síndrome hipereosinofílica	Agamaglubulenemia
Síndrome de Netherton	Fenilcetonúria	Síndrome de Wiskott-Aldrich

2.7 – Tratamentos

2.7.1 – Tratamento com imunossupressores

Ciclosporina

- Dose inicial de 3-5 mg/kg/dia até controle do quadro cutâneo.
- Avaliar funções renais e hepáticas no pré-tratamento.
- Monitorar as funções renais e hepáticas a cada 1 mês de uso.
- Melhora esperada de até 55% dos sintomas a partir de 2 semanas.
- Risco aumentado para insuficiência renal e hepática, hipertensão, entre outros.

Azitioprina

- Dose inicial de 1,5-2,5 mg/kg/dia, máximo de 150mg/dia, até controle do quadro cutâneo.
- Dosar atividade sérica da enzima tiopurina metiltransferase.
- Melhora esperada de até 33% dos sintomas entre 8-12 semanas.
- Risco aumentado para depressão medular, entre outros.

Metotrexato

- Dose inicial de 5-25 mg/semana, pode-se tomar em dias alternados.
- Suplementação de ácido fólico 1mg/dia.
- Melhora esperada de 52% entre 8-12 semanas.
- Risco aumentado para depressão medular, cirrose, insuficiência renal, diabetes, osteoporose, entre outros.

3 – OBJETIVOS

3.1 GERAL

- Apresentar relato de uma paciente com dermatite atópica de difícil manejo, apresentando as novas terapias com imunobiológicos e expressar e comparar as desvantagens do tratamento tradicional com imunossuppressores e apontar as barreiras para a transição para as novas terapias.

3.2 ESPECÍFICOS

- Entender os possíveis malefícios do tratamento prolongado com metotrexato e a possibilidade de inserir um imunobiológico.
- Expor os novos tratamentos com imunobiológicos específicos para a DA, na busca de um melhor controle de eventos agudos e controle profilático.
- Evidenciar a eficácia e a segurança dos novos tratamentos imunobiológicos.
- Apresentar novas perspectivas para o tratamento da DA

4 – MATERIAIS E METÓDOS

Trata-se de um relato de caso grave, no qual será realizada uma revisão bibliográfica não sistemática. A pesquisa bibliográfica foi realizada em livro texto Medicina Interna de Harrison e em bibliotecas virtuais online PubMed (Public/Publisher Medline), UpToDate e Scielo (Scientific Electronic Library Online). As palavras-chaves utilizadas foram: “Dermatite Atópica”, “Atopic dermatites”, “Atopic eczema”, “Dupilumab atopic dermatites” “Dupilumabe dermatite atópica”, “Nemolizumab atopic dermatites”, “Nemolizumabe dermatite atópica”, “Metotrexato”, “Methotrexate”, “JAK Inhibitors atopic dermatites”, “Tratamento Dermatite Atópica”, “Rituximab atopic dermatites” com os filtros de língua para português e inglês, artigos públicos e gratuitos e com recorte temporal entre os anos de 2014 a 2021. Dos artigos encontrados, foram selecionados 20 artigos, além de 2 artigos selecionados do ano de 2008, os quais apresentam dados de extrema relevância para compor este estudo. Os artigos que foram descartados englobam conteúdo relacionado à Medicina Veterinária, dermatites gerais, dermatoses e artigos não públicos, artigos sem traduções para as línguas portuguesa ou inglesa.

5 – RELATO DE CASO

L.M.S.A., feminino, 22 anos, natural de Duque de Caxias, procura o serviço de dermatologia da faculdade de medicina UNIGRANRIO – Caxias, em dezembro de 2019, com queixa de alergia e de prurido intenso. Procura o atendimento ambulatorial por sentir-se infeliz com a condição e aspecto de sua pele, prurido intenso, além das constantes infecções secundárias que impactam fortemente em sua melhora. Ao ser questionada sobre suas alergias, relata ser portadora de Dermatite Atópica desde os 4 anos, mas com diagnóstico conclusivo feito apenas anos após o início dos sintomas. Relata ter uma infância de grandes limitações que a deixavam triste, impostas por médicos que impediam que participasse de atividades de recreação, assim como dietas restritivas, porém nenhum dos tratamentos propostos melhoravam suas lesões. Há 4 anos iniciou um tratamento de alto custo com Hipervitaminose de vitamina D, protocolo de Coimbra, mas sem sucesso na remissão das lesões. Negou história de Asma ou alergias respiratórias, nega ser fumante ou etilista.

Por tanto, após sucessivas falhas terapêuticas, grandes gastos financeiros, diversas restrições e complicações do quadro atual, busca o atendimento ambulatorial de dermatologia da universidade para iniciar um novo tratamento, visto que sentia grandes dificuldades de relacionamento interpessoal devido à condição de sua pele, o que impactava sua alta estima, além do uso constante de anti-histamínicos prejudicar sua concentração em tarefas cotidianas.

Ao exame físico apresentava xerose cutânea, placas eritematosas descamativas com liquinificação na região cervical, fossa cubital, punhos, fossa poplíteas e região tibial de ambas as pernas. Manchas eritematosas, liquinificadas em ambas as pálpebras, hiperchromia periorbital. Associado a isso, manchas hiperocrômicas ovaladas nas pernas por sequela de estrófulo.

Dessa forma, foram iniciadas as medidas para controle da doença: Orientações sobre toda a história natural da doença, assim como métodos para identificar a piora das lesões e como agir nesses casos com o objetivo de prevenir maiores danos. Foi discutida e aceita pela paciente a terapia multiprofissional, encaminhada, portanto, para uma avaliação e acompanhamento psicológico.

Foi proposto e iniciado junto com a paciente o protocolo de tratamento proativo com corticoterapia tópica e imunomoduladores: Topison creme (fumarato de

mometasona) 1 vez ao dia por 5 dias seguidos e ajustado para 2-3x por semana durante 4 semanas após o controle da crise. Tarfic pomada 0,1% (tracolimo) 1 vez ao dia, iniciado apenas após o controle da crise ativa e orientada para suspender o uso em caso de nova crise. Emoliente com ação anti-inflamatória, 1 frasco a cada 1-2 semanas. Foi orientada para a quantidade certa do uso, sabe-se que cada frasco possui 400/500ml. Alguns emolientes não foram tolerados por causarem irritação na pele, foram eles: Cetaphil, Hydraporin, Cerave, Fisiogel AI e Lipikat AP. Os emolientes tolerados foram: Umedita AI, Atoderm e Probiom.

O tratamento proposto apresentou boa adesão e, com ajuste em relação ao emoliente e em relação ao manejo dos medicamentos, obteve-se alternância em períodos de grandes melhoras e grandes pioras com a necessidade de utilização de antibiótico, terapia oral, com uso de Bactrim (Sulfametosoazol+trimetropim). Em busca de reduzir as infecções constantes, foi iniciado o protocolo com banho de alvejante por emersão, no qual apresentou melhora das crises e das infecções secundárias cutâneas.

Em setembro de 2020, apresentou uma crise grave somada a um quadro de infecção secundária ativa, com necessidade de hospitalização por 14 dias, para obter melhor controle do quadro infeccioso. Dessa forma, foi optado pelo início de imunoterapia.

Somado às medidas gerais de controle e aos medicamentos tópicos, foi adicionada a terapia Azatioprina, porém sem melhora das lesões e com grande dificuldade de otimização da dose devido ao alto custo do medicamento. Dessa forma, em dezembro de 2020, foi iniciado o uso de metotrexato, com otimização gradativa da dose. Em janeiro de 2021, apresentou melhora significativa das lesões, com crises brandas e período de remissão completa da doença de aproximadamente 1 mês.

Porém, sabe-se que os efeitos adversos do uso acumulado do metotrexato são alarmantes e limitantes, visto que se trata de uma paciente jovem e com grande expectativa de vida. Optou-se por avaliar a mudança terapêutica para imunobiológico Dupixent (dupilumabe). Até o momento final de elaboração deste trabalho de conclusão de curso, a paciente permanece com o uso de metotrexato, pois com o início da pandemia do COVID-19 houve medo do novo tratamento, mesmo com o esclarecimento de que o medicamento proposto não afetaria seu prognóstico caso fosse contaminada. Além disso, o tratamento com Dupixent é extremamente custoso e a condição socioeconômica

dificulta seu uso, por esse motivo a paciente foi orientada a buscar junto ao Ministério Público um subsídio para custear o tratamento.

6 – DISCUSSÃO

O relato de caso deste trabalho de conclusão de curso é capaz de ilustrar, de maneira real, a evolução natural da DA, demonstrando a complexidade dessa patologia e a dificuldade de realizar um tratamento de sucesso em uma primeira consulta. O relato permite entender que, mesmo com os tratamentos bem definidos e com a boa aderência da paciente a eles, ainda assim, o desenvolvimento das infecções e o agravamento das lesões podem ocorrer.

Nessa fase do trabalho de conclusão de curso será possível entender a segurança, indicação e eficácia dos novos tratamentos imunobiológicos tópicos e sistêmicos, assim como a preocupação do uso prolongado de metotrexato e a necessidade da inserção de um novo tratamento para que haja melhor controle e maior segurança a longo prazo.

6.1 – Terapia imunossupressora tradicional

6.1.1 – Metotrexato

O metotrexato (MTX) é um imunossupressor e quimioterápico com diversas aplicações na medicina atual. Seu espectro de tratamento varia de doenças oncológicas a autoimunes. Seu mecanismo de ação é baseado no bloqueio do metabolismo do folato e inibição do metabolismo da adenosina e guanina, o que leva à diminuição da ativação de células T e B, além de reduzir a ligação da interleucina 1 (IL-1) ao seu receptor.^{19,22}

Esse medicamento deve ser utilizado de maneira cautelosa, já que os seus efeitos adversos podem ser graves. Apesar de amplamente estudado, seus dados de segurança ainda são muito limitados. Dessa forma, as reações adversas mais delicadas como a supressão medular, cirrose hepática, fibrose pulmonar, linfoma, entre outros, podem ocorrer, muitas delas relacionadas à dosagem mais elevada e ao maior tempo de exposição ao medicamento. Além disso, o medicamento é contraindicado de forma absoluta para gestantes e lactantes, vistos os efeitos teratogênicos e de altas concentrações no leite materno.^{19,22}

A partir dessa pequena análise sobre o medicamento, é possível relacioná-la ao caso da paciente estudada. Dessa forma, são traçadas diversas barreiras para que essa terapia com o MTX não seja a única possível para o controle da doença de base.

Primeiramente, ao olharmos os efeitos negativos que podem surgir mais precocemente, esbarramos com uma paciente jovem, em período fértil, o que leva a se pensar em um maior cuidado ao ocorrer uma gestação, visto que não há possibilidade de se manter uma gravidez, caso aconteça, e a utilização de MTX, já que ele é potencialmente teratogênico. Além disso, mesmo que a equação, suspensão medicamentosa + gravidez + e remissão da DA, ocorra de maneira perfeita, não será possível indicar a amamentação exclusiva, caso haja novas agudizações da DA, já que o medicamento tem alta excreção no leite materno.

Somado a isso, ao analisamos que a expectativa de vida da população brasileira no ano de 2021 está em torno de 76 anos, segundo a pesquisadora da Universidade de Harvard, Márcia Castro, potencialmente a paciente estudada, aos 22 anos, terá a necessidade de recorrer ao MTX por aproximadamente mais 54 anos, pois é sabido que a possibilidade de remissão total da doença na vida adulta é muito pequena, como foi relatado no referencial teórico. Com isso, a exposição a longo prazo ao MTX se torna real, o que leva a maiores riscos aos efeitos mais graves do medicamento.

Contudo, o MTX ainda é um medicamento com boa eficácia e muito utilizado, além de ter um custo médio para o tratamento mensal de aproximadamente 30 reais, o que é considerado um valor acessível a, praticamente, todas as classes sociais.

6.2 – Metotrexato x Terapia imunobiológica

Devido a esse espectro de possíveis complicações, a limitação quanto ao tempo de uso e a necessidade de permanência do tratamento medicamentoso para a paciente do caso, é necessário refletir sobre a possibilidade de novas terapias, possivelmente mais seguras. As maiores barreiras para o seguimento para uma terapia imunobiológica estão relacionadas ao alto custo do medicamento, se comparado ao MTX que possui um valor muito acessível. Atualmente, o preço médio mensal para o início de um tratamento com imunobiológico está próximo a 5 mil reais. Dessa forma, há a necessidade de recorrer à concessão do valor pelo plano de saúde, que por muitas vezes não ocorre, ou ainda, à necessidade de processos judiciais para que haja subsídio pelo Ministério Público.

6.3 – Terapias imunobiológicas

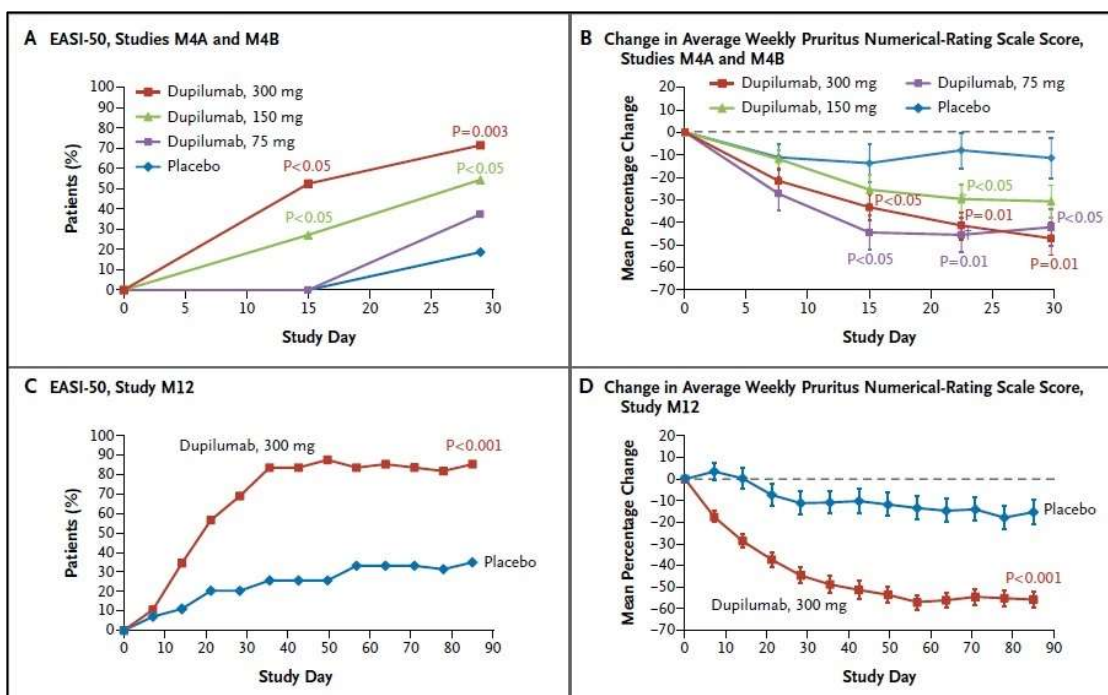
6.3.1 – Dupilumabe

O dupilumabe é um fármaco constituído por anticorpos monoclonais humanos. Ele tem como alvo de atuação o receptor da IL-4 em sua subunidade alfa. Esse medicamento foi aprovado para o tratamento das formas moderadas a graves da DA em março de 2017 pela Food and Drug Administration (FDA) e pela agência europeia em setembro do mesmo ano, em um primeiro momento em adultos, porém já é discutida a sua utilização em adolescentes maiores de 12 anos.^{2,7,17}

O dupilumabe teve sua eficácia comprovada por um amplo estudo duplo-cego, entre os grupos controle e aquele que utilizava o medicamento, no qual avaliava a resposta em pacientes adultos com DA moderada a grave. Nesse estudo foi possível observar que o fármaco apresentou resposta rápida na redução da inflamação da pele e no controle do prurido em apenas 4 semanas. O estudo se estendeu por mais 12 semanas, onde foi adicionada corticoterapia tópica em pacientes selecionados e, mais uma vez, o resultado foi significativamente melhor em comparação com o grupo controle. Ao final de 1 ano de estudo e permanência do tratamento, os resultados foram considerados ótimos com redução de 75% na escala EASI. O estudo mostrou que os efeitos adversos são mínimos em comparação ao benefício da utilização dessa monoterapia. O efeito adverso mais comum foi a conjuntivite, porém não houve grandes complicações nos pacientes que apresentaram essa condição.^{2,7}

Outro estudo publicado na revista *The New England Journal of Medicine*, realizado ao longo de 4 semanas, avaliou a resposta dose dependente do dupilumabe em pacientes moderados a grave com DA. Os resultados demonstraram grande impacto positivo na redução do prurido de acordo com o escore EASI.¹⁴ (Gráfico 6)

GRÁFICO 6 – TRATAMENTO COM DUPILUMABE



A: número de pacientes de acordo com a dose ao longo do tempo; B: mudança do padrão de prurido em relação à dose e ao placebo; C: Percentual de melhora em relação ao escore EASI; D: Redução do prurido com o uso de dupilumabe em relação ao placebo.

Fonte: Beck LA, et al. 2014.

Dessa forma, o dupilumabe passou a ser considerado um tratamento recomendado por duas grandes agências internacionais. As recomendações para a utilização desse medicamento são:

Recomendações gerais para o uso de dupilumabe

DA nas formas moderadas a graves quando os tratamentos tópicos não são suficientes e/ou sistêmicos não possíveis de serem aplicados.

O dupilumabe deve ser combinado com uso diário de emolientes e terapias tópicas anti-inflamatórias quando necessário.

Em caso de dúvida do diagnóstico, pode-se realizar biópsia cutânea para exclusão de diagnósticos diferenciais

Deve-se pensar em dermatite de contato associada como fator complicador em casos de difícil manejo.

Ao observar as indicações para o uso e ponderar os benefícios para o mesmo, o início do tratamento é marcado por uma dose inicial superior às doses de manutenção, dessa maneira o esquema inicial para adultos e crianças é:

Adultos com asma	• 600mg SC na primeira aplicação, seguido de 300mg uma vez a cada 2 semanas.
Adultos sem asma	• 400mg SC na primeira aplicação, seguido de 200mg uma vez a cada 2 semanas.
Crianças < 40kg	• 150mg SC a cada 2 semanas.
Crianças > 40kg	• 300mg SC a cada 2 semanas.

Foi observada uma melhora significativa nos pacientes pediátricos que utilizaram essa terapia. Um estudo apontou que em alguns casos foi possível obter completa remissão das lesões cutâneas e dos sintomas em até 8 semanas de uso.

O esquema inicial proposto pode ter um tempo de latência de até 4 semanas para o início dos resultados e é recomendado que o tratamento seja encerrado após 16 semanas sem observação de melhora clínica significativa. Uma resposta adequada à terapia pode ser avaliada pelo escore EASI, uma redução de no mínimo 50% do valor inicial é um indicativo de efetividade e o tratamento pode permanecer. Caso contrário, devem ser avaliadas alternativas mais adequadas.

As contraindicações e precauções para o tratamento com o dupilumabe são:

- a – Hipersensibilidade aos componentes do fármaco. ^{2,17}
- b – Vacinação com vírus vivo, mas pode-se realizar a vacinação com outras formas de vacinas inativadas ou com vírus não vivo. ^{2,17}
- c – Não há estudos suficientes para indicar o tratamento de dupilumabe em gestantes e lactantes. ^{2,17}

6.3.2 -Nemolizumabe

Considerado um medicamento muito promissor para o tratamento específico da DA, o nemolizumabe é um anticorpo monoclonal humano inibidor do receptor A da IL-31, tendo ação na redução da resposta inflamatória e do prurido.¹⁸

Atualmente não foi aprovado por nenhuma agência internacional para o uso no tratamento de casos graves de DA, pois está em fase 2 de pesquisas, porém, estudos recentes mostram boa resposta no controle da doença e moderada segurança.¹⁸

Um estudo japonês, que avaliou a eficácia e a segurança desse medicamento, foi publicado na revista *The New England Journal of Medicine*. Foram observados durante 16 semanas, de maneira duplo-cega, 143 pacientes, divididos em dois grupos, placebo e nemolizumabe. Ambos os grupos receberam corticoterapia tópica adjunta.¹⁸

Os resultados obtidos, ao final das 16 semanas, foram a redução no escore EASI na média de 41% no grupo que fez o uso do nemolizumabe e no grupo no qual foi utilizado o placebo, a redução foi de 21%. Outros dois escores foram aplicados, são eles o Visual-Analogue Scale (VAS), no qual avalia a intensidade do prurido, sendo valores maiores correspondentes a um prurido mais intenso, e o Insomnia Severity Index (ISI), que avalia o impacto que a patologia tem sobre o sono do paciente. Ambos mostraram uma redução dos valores, 45,9% no VAS e o aumento do número de pacientes que passaram a ter valores menores que 7 do escore ISI, ao todo 55. Todos os dados foram apresentados em gráficos para facilitar a visualização melhor dos resultados.¹⁸

Foi possível avaliar os efeitos adversos e a segurança do medicamento. Foi observado que em 71% dos pacientes de cada grupo apresentaram algum sintoma relacionado ao nemolizumabe ou ao placebo. Nos eventos com maior relevância, em relação ao nemolizumabe, se destacam o edema palpebral e a agudização da DA. Porém, esse efeito tem representado menos de 3% do total, o que revela a necessidade de maiores estudos para mapear a segurança do medicamento.^{2,18}

6.3.3 – Rituximabe

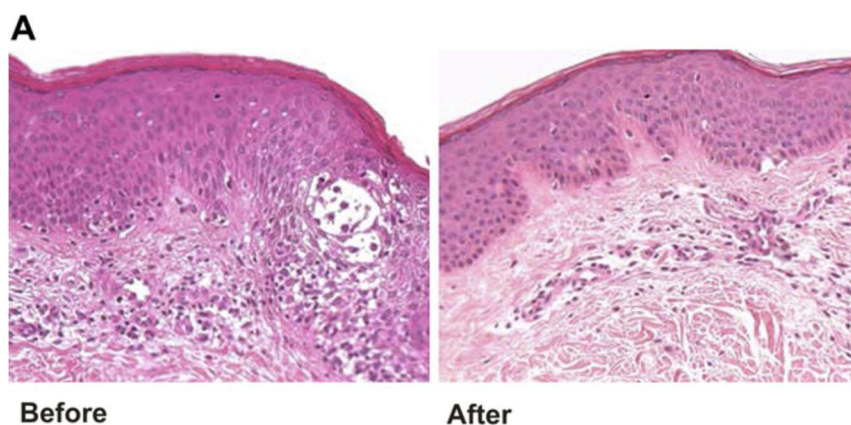
O Rituximabe é um anticorpo monoclonal que atua nos linfócitos B, especificamente no receptor CD-20. Originalmente foi desenvolvido para o tratamento oncológico de células B.²⁰

Um estudo realizado em Berne, na Suíça, avaliou a eficácia do uso de Rituximabe em pacientes com DA. Foram realizados ao longo de 24 semanas com 6 pacientes que apresentavam as formas graves da doença. Foi observada grande redução da inflamação cutânea (Imagem 1) e do prurido em todos os 6 pacientes que foram submetidos ao estudo. Foi observada uma redução do escore EASI de aproximadamente 70% em relação ao grupo placebo.²⁰

O estudo avaliou a redução do percentual de expressão de IL-5, IL-10, IL-13, e IFN-gama, todos sinalizadores inflamatórios que estão diretamente ou indiretamente relacionados à DA, além da redução do percentual de células B presentes no sangue e a não alteração do percentual total de IgE, após o tratamento com Rituximabe.²⁰

O consenso europeu de dermatologia cita esse mesmo estudo e relata a administração de duas doses de 1000mg de Rituximabe, com o intervalo de 2 semanas em cada dose, a cada 6 meses.^{2,20}

IMAGEM 1 – HISTOLOGIA PÓS RITUXUMABE



Fonte: Simon D, et al. 2008.

6.4 – Novas perspectivas medicamentosas

6.4.1 – Inibidores JAK

De maneira prática, os inibidores JAK (IJAK) apresentam uma nova classe de medicamentos que poderão ser aplicados no tratamento da DA. A grande vantagem dessa classe é o número reduzido de efeitos colaterais e as vias de administração, muitos deles são desenvolvidos para uso tópico e oral.

Ao relacionar essa nova terapia com o caso estudado, podemos perceber que para uma paciente com necessidade de tratamento por muitos anos, terapias tópicas podem apresentar melhores benefícios, pois em geral, esse tipo de via tem uma absorção sistêmica muito pequena, o que reduz a chance de complicações por longo tempo de exposição.

Dessa forma, tem destaque o Tofacitinibe e o Baricitinibe, ambos são IJAK 1 e 2, e apresentam estudos maiores para pacientes com artrite reumatoide e artrite psoriásica. O tofacitinibe é regulamentado pela FDA para o uso exclusivo em pacientes com essas doenças reumatológicas, nas vias oral e tópica. Porém, um estudo pequeno, com 6 pacientes, avaliou sua eficácia na DA moderada e apresentou resultados positivos com a redução do escore SCORAD de 38 nas primeiras semanas para 12 após 29 semanas, o que demonstrou um impacto importante na melhora do prurido desses pacientes.²³

Somado a isso, o Baricitinibe também é utilizado para doenças reumatológicas, mas apresenta um estudo maior com 124 portadores de DA, em dois grupos controle, placebo e baricitinibe. Esse estudo avaliou a eficácia e os efeitos adversos desse medicamento na formulação oral em 2 doses, 2mg e 4mg. Em geral, a redução em relação ao escore EASI foi de 65% em comparação com o grupo placebo. Foram observados efeitos adversos pequenos como cefaleia, rinofaringite e aumento de creatina fosfoquinase.²³

Esses medicamentos demonstram que há a possibilidade de tratamentos menos invasivos e com perfil de segurança maior do que as terapias tradicionais. Ambos os medicamentos já podem ser encontrados em algumas farmácias no Brasil, porém o acesso a essa terapia ainda é restrito devido ao alto custo. Ambos possuem valor médio de tratamento mensal de aproximadamente 5 mil reais.

Dessa forma, esses novos medicamentos podem possibilitar o tratamento da DA nas suas formas mais variadas, o que permite um leque de opções para que se encaixe melhor em cada paciente.

7 – CONCLUSÃO

Com tudo abordado, foi possível entender a necessidade de buscar novas terapias para o controle da DA, visto que é uma patologia em constante crescimento, principalmente em países mais desenvolvidos e que, por muitas vezes, são necessários tratamentos mais robustos. Não há dúvidas que os tratamentos impostos na atualidade são eficazes, porém a relação de efeitos adversos a curto e a longo prazos, por vezes, trazem complicações que impactam fortemente na qualidade e na expectativa de vida desses pacientes.

O perfil de segurança e de eficácia do dupilumabe foi assegurado por diversos estudos e órgãos reguladores internacionais. Porém, é necessário reforçar o incentivo a pesquisas maiores para esses novos fármacos, assim como avaliar o perfil de segurança em grupos como grávidas, lactantes, idosos e crianças. Boa parte dos medicamentos imunobiológicos atuais apresentam pouco ou nenhum ensaio clínico nesses grupos. Reforço que, apesar da paciente estudada não pertencer a um desses grupos nesse momento, ela ainda assim é potencial candidata a entrar nessas categorias e necessitará manter seu tratamento para a DA.

Somado a isso, é possível visualizar o surgimento de novos medicamentos, como os IJAKs, os quais têm apresentado boa eficácia e segurança, trazendo novas vias de administração para que possam ser ajustadas para cada particularidade dos portadores de DA.

Além disso, as barreiras socioeconômicas ainda são marcantes em nosso país e dessa forma há grande disparidade na oferta das novas terapias para as populações mais carentes. Dessa forma, os tratamentos mais baratos podem se tornar mais caros em um futuro, visto que o uso de longa data de medicamentos como o MTX podem levar ao aumento de pacientes dependentes de hemodiálise e com necessidade de maiores exames em idades mais avançadas. Sendo assim, os questionamentos quanto à economia de valores iniciais, podem não se justificar no futuro próximo, o que levaria a uma sobrecarga do sistema único de saúde, além de maiores prejuízos para o envelhecimento dos pacientes.

Apesar dos imunobiológicos serem alternativas muito boas e seguras até o momento, não existem tratamentos milagrosos, mas quanto maiores forem os estudos clínicos e maior for o acesso a esse grupo de medicamentos, maiores serão os dados e o conhecimento da comunidade científica, o que possibilitará traçar melhores estratégias de cuidado para as crises e melhorar o controle da remissão da DA e assim, impactar de maneira positiva na qualidade de vida e na expectativa de vida desses pacientes.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 1. Lawley LP., McCall CO., Lawley TJ. Eczema, psoríase, infecções cutâneas, acne e outras doenças de pele comuns. In: Kasper DL, et al. Medicina Interna de Harrison. Rio de Janeiro: Artmed; 2017. p. 344.
2. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;34(12):2717–44.
3. Lee E, Choi KY, Kang M, Lee S, Yoon J, Cho H, et al. Prenatal mold exposure is associated with development of atopic dermatitis in infants through allergic inflammation. *J Pediatr (Versão em Port [Internet].* 2020;96(1):125–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2018.11.011>
4. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int [Internet].* 2020;69(3):356–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.02.006>
5. dos Santos-Silva C, Luiz Rodrigues A, Elizabeth Bakal Roitberg S. a Case Report of Patient With Atopic Dermatitis: a Biopsychosocial Approach. *Psicol Saúde Doença.* 2017;18(2):389–400.
6. Bruscky DMV, Melo ACCDB, Sarinho ESC. Cross-cultural adaptation and validation of the itching severity scale in children and adolescents with atopic dermatitis. *Rev Paul Pediatr.* 2017;35(3):244–51.
7. Cline A, Bartos GJ, Strowd LC, Feldman SR. Biologic Treatment Options for Pediatric Psoriasis and Atopic Dermatitis. *Children.* 2019;6(9):103.
8. Campos ALB, Araújo FM de, Santos MAL dos, Santos A de AS dos, Pires CAA. Impacto Da Dermatite Atópica Na Qualidade De Vida De Pacientes Pediátricos E Seus Responsáveis. *Rev Paul Pediatr.* 2017;35(1):5–10.
9. Leite RMS, Leite AAC, Costa IMC. Dermatite atópica: Uma doença cutânea ou uma doença sistêmica? A procura de respostas na historia da dermatologia. *An Bras Dermatol.* 2007;82(1):71–8.
10. Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma, Alerg e Imunol.* 2017;1(2).
11. Park KD, Pak SC, Park KK. The pathogenetic effect of natural and bacterial toxins on atopic dermatitis. *Toxins (Basel).* 2017;9(1):1–19.
12. Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The role of malassezia spp in atopic dermatitis. *J Clin Med.* 2015;4(6):1217–28.
13. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis Work Group. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338–51.
14. Oliveira GA, Paiva AR. Causas e tratamento da hiperchromia periorbital. *Rev da Fac Ciências Médicas Sorocaba.* 2016;18(3):133–9.
15. Giavina-bianchi MH, Giavina-bianchi P, Rizzo LV. Dupilumabe no tratamento da dermatite atópica grave refratária à imunossupressão sistêmica : relato de caso. 2019;17(II):1–4.

16. Munera-Campos M, Carrascosa JM. Innovation in Atopic Dermatitis: From Pathogenesis to Treatment. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2020;111(3):205–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.11.002>
17. Lopes C, Neto M, Rageteiro F, Marcelino J, Costa C, Campina S, et al. Protocolo clínico de avaliação de doentes adultos com dermatite atópica em tratamento com Dupilumab. *Rev Port Imunoalergologia*. 2019;27(2):135–45.
18. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med*. 2020;383(2):141–50.
19. Mittal MHM. Methotrexate [Internet]. *StatPearls*. 2021 [cited 2021 Nov 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556114/>
20. Simon D, Hösli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):122–8.
21. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371(2):130–9.
22. Sidbury R, Davis D, Cohen D, Cordoro K, Berger T. GUIDELINES OF CARE FOR THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS: Part 3: Management and Treatment with Phototherapy and Systemic Agents. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014;70(2):338–51. Available from: [10.1016/j.jaad.2013.10.010](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010)
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4410183&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
23. He H, Guttman-Yassky E. JAK Inhibitors for Atopic Dermatitis: An Update. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2019;20(2):181–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0413-2>

(1,2,11–20,3,21–23,4–10)