



ARTIGO ESPECIAL

Consenso sobre o manejo terapêutico da dermatite atópica – Sociedade Brasileira de Dermatologia: atualização sobre fototerapia e terapia sistêmica utilizando o método e-Delphi^{☆,☆☆}



Raquel Leao Orfali ^{ID a,*}, Daniel Lorenzini ^{ID b}, Aline Bressan ^{ID c}, Anber Ancel Tanaka ^{ID d}, Ana Maria Mósca de Cerqueira ^{ID e}, André da Silva Hirayama ^{ID f}, Andréa Machado Coelho Ramos ^{ID g}, Carolina Contin Proença ^{ID h}, Claudia Marcia de Resende Silva ^{ID g}, Cristina Marta Maria Laczynski ^{ID i}, Francisca Regina Carneiro ^{ID j}, Gleison Duarte ^{ID k}, Gunter Hans Filho ^{ID l}, Heitor de Sá Gonçalves ^{ID m}, Ligia Pessoa de Melo ^{ID n,o}, Luna Azulay-Abulafia ^{ID c,p}, Magda Blessmann Weber ^{ID q}, Maria Cecília Rivitti-Machado ^{ID f,r}, Mariana Colombini Zaniboni ^{ID f}, Marília Ogawa ^{ID s}, Mario Cezar Pires ^{ID t,u}, Mayra Ianhez ^{ID v,w}, Paulo Antonio Oldani Felix ^{ID x}, Renan Bonamigo ^{ID y}, Roberto Takaoka ^{ID f}, Rosana Lazzarini ^{ID h}, Silmara Cestari ^{ID z}, Silvia Assumpção Soutto Mayor ^{ID h}, Tania Cestari ^{ID y}, Zilda Najjar Prado de Oliveira ^{ID a}, Phyllis I. Spuls ^{ID A}, Louise A.A. Gerbens ^{ID A} e Valeria Aoki ^{ID a}

^a Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Dermatologia, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^c Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Departamento de Dermatologia, Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil

^e Departamento de Dermatologia, Hospital Municipal Jesus, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^f Divisão de Clínica Dermatológica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^g Departamento de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^h Clínica de Dermatologia, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

ⁱ Departamento de Dermatologia, Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil

^j Departamento de Dermatologia, Universidade do Estado Pará, Belém, PA, Brasil

^k Departamento de Dermatologia, Instituto Bahiano de Imunoterapia, Salvador, BH, Brasil

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.04.003>

[☆] Como citar este artigo: Orfali RL, Lorenzini D, Bressan A, Tanaka AA, Cerqueira AMM, Hirayama AS, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique. An Bras Dermatol. 2023;98:815–37.

^{☆☆} Trabalho realizado na Sociedade Brasileira de Dermatologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: raquel.orfali@fm.usp.br (R.L. Orfali).

^l Departamento de Dermatologia, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil

^m Secretaria de Saúde, Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia, Fortaleza, CE, Brasil

ⁿ Departamento de Dermatologia, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, PE, Brasil

^o Secretário de Saúde, Hospital Otávio de Freitas, Recife, PE, Brasil

^p Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^q Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^r Departamento de Dermatologia, Universidade Metropolitana de Santos, Santos, SP, Brasil

^s Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^t Departamento de Dermatologia, Complexo Hospitalar Padre Bento, Guarulhos, SP, Brasil

^u Departamento de Dermatologia, Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo, SP, Brasil

^v Departamento de Dermatologia, Hospital de Doenças Tropicais, Goiânia, GO, Brasil

^w Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

^x Departamento de Dermatologia, Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^y Departamento de Dermatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

^z Departamento de Dermatologia, Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

^A Departamento de Dermatologia, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam Public Health, Infection and Immunity, Amsterdã, Holanda

Recebido em 11 de março de 2023; aceito em 9 de abril de 2023

PALAVRAS-CHAVE

Conduta do tratamento medicamentoso; Dermatite atópica; Fototerapia; Técnica delfos

Resumo Esta publicação é uma atualização do “Consenso sobre o manejo terapêutico da dermatite atópica – Sociedade Brasileira de Dermatologia” publicado em 2019, considerando a aprovação de novas terapias sistêmicas direcionadas para a dermatite atópica (DA). As recomendações iniciais do consenso atual para tratamento sistêmico de pacientes com DA foram estabelecidas com base em revisão de literatura científica recente e consenso alcançado após votação. A Sociedade Brasileira de Dermatologia convidou 31 especialistas de todas as regiões do Brasil e duas especialistas internacionais em DA que contribuíram integralmente com o processo. Os métodos incluíram um estudo *e-Delphi* (para evitar possível viés), pesquisa na literatura e uma reunião final de consenso. Os autores acrescentaram os novos medicamentos aprovados no Brasil, bem como a indicação de fototerapia e terapia sistêmica para DA. A resposta terapêutica ao tratamento sistêmico está documentada de maneira adequada para a prática clínica e faz parte deste manuscrito atualizado.

© 2023 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Por muitos anos, a terapia sistêmica convencional na dermatologia para tratar a dermatite atópica (DA) moderada a grave esteve limitada ao uso de ciclosporina, metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetila e glicocorticoides sistêmicos, com evidências insuficientes. A terapia sistêmica para DA é recomendada quando a doença não é controlada após uso de tratamento tópico com medicamentos anti-inflamatórios, associados a medidas básicas, como a identificação de gatilhos, programas educacionais e fototerapia. Nesse contexto, devemos levar em consideração as preferências e a acessibilidade dos pacientes e dos cuidadores, avaliando o impacto da DA em sua vida pessoal, implicações financeiras e comorbidades associadas.¹⁻⁴

Considerando-se os desenvolvimentos atuais da terapia sistêmica da DA com a inclusão de terapias alvo-específicas, a incorporação de medicamentos recém-aprovados e atualizações sobre a indicação para a terapia sistêmica con-

venção, a realização deste estudo tornou-se necessária. O objetivo deste consenso brasileiro é, portanto, fornecer orientação e recomendações sobre o manejo da fototerapia e terapia sistêmica para pacientes adultos e pediátricos com DA moderada a grave, bem como endossar a iniciativa HOME (*harmonizing outcome measures for eczema*),⁵ o COS (*core outcome set*) e instrumentos correspondentes de desfecho, por meio de consenso.⁶

Métodos

A técnica *Delphi* é um método reconhecido e utilizado para se obter consenso entre especialistas em um campo específico, em que a opinião dos envolvidos é importante na formação de julgamentos. Essa abordagem oferece aos participantes a oportunidade de alterar sua resposta com base nas experiências de seus pares, aumentando assim a probabilidade de convergência de opinião.^{7,8} O processo é

anônimo a fim de evitar que os participantes sejam influenciados pelas opiniões de seus colegas, evitando o viés de resposta.^{7,8} A técnica *e-Delphi* é uma adaptação da metodologia *Delphi*, com inclusão de pesquisa com base na internet, o que permite ampliar a utilização dos benefícios e reduzir as limitações do *Delphi* tradicional.⁹

No consenso atual, o estudo consistiu na submissão de um questionário *on-line* (com conteúdo embasado em revisão da literatura recente), seguido de uma reunião de consenso virtual, na qual as divergências finais foram resolvidas em votação, e concluído com um estágio de validação do consenso escrito por meio eletrônico.

Finalidade do consenso atual

Atualização sobre o manejo da fototerapia e terapia sistêmica para DA moderada a grave (adultos e crianças)¹⁰ no Brasil.

Terminologia usada

As recomendações utilizadas para o estudo de consenso (evidências e metas de tratamento) basearam-se no consenso atualizado sobre terapia sistêmica para DA e as definições de metas de tratamento. As evidências para recomendações de tratamento basearam-se no EDF (European Dermatology Forum) guidelines;^{11,12} Treat-to-Target em DA por De Bruin-Weller M. et al.;¹³ NMA analysis (Systematic Review and Network Meta-analysis) por Drucker A. M. et al.;^{4,14} Schünemann H. J. et al.;¹⁵ Guyatt G. H. et al.;¹⁶ iniciativa HOME⁵ e iniciativa International Eczema Council (IEC).¹⁷

Nomenclatura das recomendações

A nomenclatura das recomendações deste estudo, foi a mesma utilizada pelo Grupo GRADE^{15,16} e pela Diretriz Europeia sobre DA (*Living EuroGuiDerm Guideline on atopic eczema*) para o tratamento sistêmico do eczema atópico,^{11,12} com os termos: “Recomendamos” (forte recomendação para uso da intervenção; acreditamos que todas ou quase todas as pessoas informadas fariam essa escolha); “Sugerimos” (recomendação fraca para uso de uma intervenção; acreditamos que a maioria das pessoas informadas faria essa escolha, mas um número substancial não faria); “Sugerimos contra” (recomendação fraca contra o uso de uma intervenção); “Recomendamos contra” (forte recomendação contra o uso de uma intervenção). A força da recomendação é determinada pelo equilíbrio entre as consequências desejáveis e indesejáveis de estratégias alternativas de manejo, a qualidade da evidência, a variabilidade nos valores e preferências individuais.^{15,16}

Participantes

Trinta e um dermatologistas selecionados pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) e dois especialistas internacionais em DA (com grande experiência em revisões sistemáticas, diretrizes internacionais e exercícios de consenso) participaram deste consenso. Os critérios de inclusão para os participantes foram certificação pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) com experiência em

DA e/ou no campo acadêmico, representando diferentes regiões do país.

Uma vez que o estudo não fazia parte de pesquisa médica envolvendo seres humanos, não houve necessidade de aprovação por Comitês de Ética.

Questionário e-Delphi

RLO, VA, DL, PS e LG elaboraram e revisaram o questionário, com base em dados científicos atuais e extensa revisão da literatura,^{4,5,11-16} na tentativa de preencher e atualizar possíveis lacunas do último consenso.¹⁰ O questionário consistiu de 31 perguntas (tabelas 1-5), divididas em quatro domínios: implementação dos escores de avaliação do desfecho (*core outcome set-COS*) com base em consenso internacional estabelecido pela iniciativa HOME;⁵ seleção de modalidades de tratamento sistêmico para pacientes com DA; necessidade de mudanças da terapia sistêmica com base nas metas de tratamento estabelecidas por um conselho internacional de eczema (*Treat-to-Target*);^{13,17} e introdução de terapias sistêmicas alvo-específicas para adultos e crianças com DA moderada a grave.

Estudo e-Delphi

O estudo *e-Delphi* foi realizado em duas rodadas. Na primeira rodada, os participantes votaram os questionamentos propostos. Os votos que atenderam o critério de concordância (acima de 75%) foram endossados e não foram disponibilizados para votação na rodada seguinte. As questões que não atingiram pelo menos 75% de concordância foram revisadas pelos coordenadores do projeto e reenviadas para nova rodada de votação, na qual os participantes puderam visualizar os resultados da votação da rodada anterior (de acordo com o anonimato e randomização do estudo *Delphi*, para evitar viés). As respostas foram pontuadas em uma escala de Likert de 1 a 9 (1 a 3: não é importante; 4 a 6: importante, mas não crítico; 7 a 9: crítico, com a opção adicional de incapacidade de avaliar), por meio da plataforma *DelphiManager* v5.0 (<https://delphimanager.liv.ac.uk>), com seleção de uma única escolha. O consenso para todas as questões foi considerado quando 75% ou mais dos participantes classificassem seu nível de concordância como 7, 8 ou 9, de acordo com a escala Likert. Para análise de dados e geração de gráficos, os autores utilizaram o *software* GraphPad Prism v9.1.4 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA).

Reunião para estabelecimento e validação do consenso escrito

Após a segunda rodada, os participantes da SBD endossaram as questões que alcançaram consenso na reunião *on-line* e discutiram as que não alcançaram consenso. Conforme descrito anteriormente, o consenso exigia pelo menos 75% de concordância sobre as questões propostas e todos os especialistas da SBD participaram das reuniões *on-line*. Por fim, as questões do consenso, incluindo a revisão da literatura, foram compiladas na forma de manuscrito do consenso brasileiro atualizado para fototerapia e tratamento sistêmico da DA e validadas por e-mail.

Tabela 1 Posição dos especialistas da SBD sobre os critérios diagnósticos da DA e sobre a implementação de conjunto de medidas baseadas em Consenso (COS) para a prática clínica e ensaios clínicos

Questões discutidas	Votos dos especialistas da SBD												
O diagnóstico de dermatite atópica (DA) será definido de acordo com critérios clínicos (Hanifin & Rajka ¹⁸ ou critérios do grupo do Reino Unido – UK (Working group criteria) ²⁰	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoria</th> <th>Participantes</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>29</td> <td>93.5%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>2</td> <td>6.4%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Participantes (n = 31)</p>	Categoria	Participantes	Porcentagem	Crítico (7-9)	29	93.5%	Importante mas não crítico (4-6)	2	6.4%	Não importante (1-3)	0	0%
Categoria	Participantes	Porcentagem											
Crítico (7-9)	29	93.5%											
Importante mas não crítico (4-6)	2	6.4%											
Não importante (1-3)	0	0%											
Para a prática clínica, os instrumentos recomendados para avaliar os sintomas relatados pelo paciente são: PO-SCORAD; POEM; NRS-11 nas últimas 24 horas; Questionário de Prurido PROMIS® –NRS prurido média de uma semana e NRS pico de prurido de uma semana ⁵	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoria</th> <th>Participantes</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>24</td> <td>80%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>4</td> <td>13.3%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>2</td> <td>6.6%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Participantes (n = 30)* *Abstenção-1</p>	Categoria	Participantes	Porcentagem	Crítico (7-9)	24	80%	Importante mas não crítico (4-6)	4	13.3%	Não importante (1-3)	2	6.6%
Categoria	Participantes	Porcentagem											
Crítico (7-9)	24	80%											
Importante mas não crítico (4-6)	4	13.3%											
Não importante (1-3)	2	6.6%											
Para a prática clínica, os instrumentos recomendados para avaliar o controle da doença a longo prazo são: ADCT, RECAP e PGA ⁵	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoria</th> <th>Participantes</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>22</td> <td>75.8%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>5</td> <td>17.2%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>2</td> <td>6.8%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Participantes (n = 29)* *Abstenção-2</p>	Categoria	Participantes	Porcentagem	Crítico (7-9)	22	75.8%	Importante mas não crítico (4-6)	5	17.2%	Não importante (1-3)	2	6.8%
Categoria	Participantes	Porcentagem											
Crítico (7-9)	22	75.8%											
Importante mas não crítico (4-6)	5	17.2%											
Não importante (1-3)	2	6.8%											
Os seguintes domínios e instrumentos de desfecho central devem ser avaliados e relatados em todos os estudos clínicos: sinais relatados pelo clínico – EASI; sintomas relatados pelo paciente – POEM; NRS-11 nas últimas 24 horas; qualidade de vida – DLQI (adultos); CDLQI e IDQoL (pacientes pediátricos); controle de longo prazo – RECAP ou ADCT ⁵	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoria</th> <th>Participantes</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>26</td> <td>92.8%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>1</td> <td>3.6%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>1</td> <td>3.6%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Participantes (n = 28)* *Abstenção-3</p>	Categoria	Participantes	Porcentagem	Crítico (7-9)	26	92.8%	Importante mas não crítico (4-6)	1	3.6%	Não importante (1-3)	1	3.6%
Categoria	Participantes	Porcentagem											
Crítico (7-9)	26	92.8%											
Importante mas não crítico (4-6)	1	3.6%											
Não importante (1-3)	1	3.6%											

DA, dermatite atópica; PO-SCORAD, dermatite atópica orientada para o paciente; POEM, medida de eczema orientado ao paciente; NRS-11, Escala de Avaliação Numérica de Pico de Prurido; PROMIS, sistema de informação de resultados relatados pelo paciente; ADCT, ferramenta de controle da dermatite atópica; RECAP, instrumento (questionário de sete itens) para capturar a perspectiva de um paciente sobre o controle do eczema; PGA, avaliação global da gravidade da doença do paciente; DLQI, Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia; CDLQI, Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil; IDQoL, Índice de Qualidade de Vida da Dermatite Infantil.

Resultados

O estudo *e-Delphi* para estabelecimento de consenso, que conectou um grupo de médicos brasileiros de diferentes

regiões do país com experiência consolidada no tratamento de pacientes com DA moderada a grave, chegou-se com facilidade sobre um único conjunto de afirmações relacionadas a DA moderada a grave que requer terapia sistêmica.

Implementação de critérios diagnósticos e do core outcome set (COS) com base em consenso internacional estabelecido pela iniciativa HOME

O diagnóstico de DA é estabelecido com base em achados clínicos, de acordo com os critérios diagnósticos de Hanifin & Rajka,¹⁸ descritos na década de 1980 e amplamente reconhecidos.¹⁹ Em 1997, os critérios diagnósticos do Reino Unido foram introduzidos por Williams et al.²⁰ como um refinamento dos critérios diagnósticos de Hanifin e Rajka para DA. Uma revisão sistemática comparando a validação de vários critérios diagnósticos para DA concluiu que os critérios diagnósticos do Reino Unido são os mais validados.¹⁹

A iniciativa HOME (www.homeforeczema.org) estabeleceu um conjunto de escores de desfechos, ou *Core Outcome Set* (COS), com base em consenso internacional estabelecido para ensaios clínicos: sinais relatados pelo clínico – EASI: índice de gravidade e área do eczema (escala que varia de 0 a 72, na qual 0 indica sem lesão; 0,1 a 1,0 quase sem lesão; 1,1 a 7 DA leve; 7,1 a 21 DA moderada; 21,1 a 50 DA grave; > 51 DA muito grave); sintomas relatados pelo paciente – POEM: medida de eczema orientado ao paciente, e NRS-11: escala de avaliação numérica de pico de prurido nas últimas 24 horas; qualidade de vida – DLQI: índice de qualidade de vida em dermatologia (adultos), CDLQI (crianças) e IDQoL (lactentes) – qualidade de vida em pacientes pediátricos; controle de longo prazo – RECAP: instrumento para capturar a perspectiva do paciente sobre o controle do eczema ou ADCT: ferramenta de controle da DA. Para a prática clínica, os instrumentos recomendados para avaliar os sintomas relatados pelo paciente são: PO-SCORAD (escore de dermatite atópica orientada para o paciente), POEM, NRS-11 nas últimas 24 horas, questionário de prurido PROMIS® – NRS prurido média de uma semana e NRS pico de prurido de uma semana; para avaliar o controle da doença a longo prazo são: ADCT, RECAP e PGA (avaliação global do paciente).^{6,21} Ambos são estabelecidos com base em extensas revisões de literatura e reuniões de consenso, com participação de grupos internacionais.

Consenso

No atual consenso foram discutidos os dois critérios diagnósticos, e os especialistas da SBD concordaram (93,5% dos participantes) em recomendar e apoiar os dois critérios estabelecidos. Os especialistas da SBD recomendaram e apoiaram o uso do COS reconhecido pela iniciativa HOME (80% estão relacionados a instrumentos recomendados para avaliar os sintomas relatados pelo paciente e 75,8% a instrumentos para avaliar o controle da doença a longo prazo), e 92,8% para ensaios clínicos (tabela 1).^{5,18,20}

Seleção das modalidades de tratamento sistêmico individualizadas para pacientes com DA

Uma das indicações para o tratamento sistêmico em pacientes com DA moderada a grave inclui a ausência de resposta às terapias tópicas. Antes de iniciar o tratamento sistêmico, é imprescindível evitar fatores agravantes, diagnosticar e tratar infecções secundárias e descartar possíveis diagnósticos diferenciais. A escolha da terapêutica sistêmica deve

também incluir uma avaliação criteriosa sobre o impacto da doença na qualidade de vida do doente e dos riscos e benefícios da medicação escolhida, devendo ser uma decisão compartilhada entre o paciente e o médico.^{10,11,13,17} A escolha do manejo terapêutico sistêmico deve ser embasada de acordo com a faixa etária (lactentes, crianças, adolescentes, adultos e idosos com comorbidades associadas).^{3,13,22–25}

As opções de terapias sistêmicas convencionais para DA incluem ciclosporina (CsA), metotrexato (MTX), azatioprina (AZA), micofenolato de mofetila (MMF) e glicocorticoides sistêmicos. Essas terapias foram discutidas no consenso brasileiro anterior.¹⁰ No presente consenso, foram atualizadas as recomendações sobre CsA, MTX e glicocorticoides sistêmicos. As recomendações para AZA e MMF permanecem conforme discutidas no último consenso¹⁰ e não serão abordadas nesta publicação em virtude da falta de atualizações recentes relacionadas a esses medicamentos.^{2,4,11,26}

Em decorrência do desenvolvimento de novos medicamentos sistêmicos para a DA, as opções terapêuticas convencionais e fototerapia, bem como suas indicações, tiveram que ser repensadas e adaptadas para uma estratégia terapêutica individualizada para pacientes não responsivos ao tratamento convencional e/ou tópico, ou fototerapia, com enfoque na manutenção, modificação ou descontinuação do tratamento sistêmico.^{1,13}

Consenso

A totalidade dos especialistas da SBD recomenda que, ao selecionar modalidades individualizadas para tratamento sistêmico de pacientes com DA, é relevante avaliar o histórico médico de comorbidades (bem como gravidez, desejo de ter filhos e idade), detectar comorbidades atópicas e não atópicas associadas à DA ao considerar opções de tratamento, e tomada de decisão compartilhada entre pacientes, cuidadores e médicos. A terapia sistêmica é recomendada quando a DA é refratária e quando há redução da qualidade de vida do paciente associada ao impacto da doença e implicações financeiras, bem como na presença de comorbidades, a despeito de adesão adequada ao tratamento tópico com anti-inflamatórios, retirada de fatores desencadeantes, programas educacionais e fototerapia (tabela 2).

Terapias convencionais para DA moderada a grave

Fototerapia

Mecanismo de ação

A fototerapia é uma opção terapêutica adjuvante, especialmente para as formas subagudas de DA. Ela é útil para o controle do prurido e melhora a condição da pele de pacientes que não respondem a medicamentos e hidratantes tópicos.^{27,28} A fototerapia também atua como opção terapêutica adjuvante válida, especialmente para a DA crônica, pois controla os sinais clínicos, reduz a colonização bacteriana por *Staphylococcus aureus* e *Pityrosporum orbiculare* e melhora a insônia; também é uma medida para poupar o uso de corticosteroides.^{27,29,30}

Diferentes comprimentos de onda podem ser usados para tratar a DA: ultravioleta B (UVB), UVB de banda estreita

Tabela 2 Posição dos especialistas da SBD sobre escolha de opções de tratamento sistêmico individualizadas para pacientes com DA

Questões discutidas	Votos dos especialistas da SBD
Ao selecionar modalidades de tratamento sistêmico individualizadas para pacientes com DA, é relevante perguntar a história médica para comorbidades	<p>Crítico (7-9) 31 100%</p> <p>Importante mas não crítico (4-6)</p> <p>Não importante (1-3)</p> <p>Participantes (n = 31)</p>
Os médicos devem estar cientes das comorbidades atópicas e não atópicas associadas à DA ao considerar as opções de tratamento	<p>Crítico (7-9) 31 100%</p> <p>Importante mas não crítico (4-6)</p> <p>Não importante (1-3)</p> <p>Participantes (n = 31)</p>
O início de uma opção terapêutica (tópica, fototerapia ou terapia sistêmica) na DA deve ser uma decisão compartilhada entre pacientes, cuidadores e médicos	<p>Crítico (7-9) 31 100%</p> <p>Importante mas não crítico (4-6)</p> <p>Não importante (1-3)</p> <p>Participantes (n = 31)</p>
A terapia sistêmica para DA é recomendada quando a doença não está controlada com tratamento tópico com medicações anti-inflamatórias; remoção de fatores desencadeantes; programas educacionais (quando necessário); fototerapia. Deve ser levado em consideração: respeito às preferências dos pacientes; avaliação do impacto da DA na vida pessoal; implicações financeiras e comorbidades	<p>Crítico (7-9) 31 100%</p> <p>Importante mas não crítico (4-6)</p> <p>Não importante (1-3)</p> <p>Participantes (n = 31)</p>

DA, dermatite atópica.

(UVB-NB), *laser*/luz Excimer (308 nm), ultravioleta A-1 (UVA-1 340 a 400 nm) em altas e médias doses e a combinação de psoralenos e UVA (PUVA).³¹⁻³⁴ UVB-NB (311 a 313 nm) é a modalidade mais utilizada e pode ser indicada para crianças e para mulheres grávidas.^{35,36} UVA-1 é útil para casos pouco responsivos e para controle de crises, mas é pouco disponível no Brasil.^{12,27,37}

Segurança

A evidência sobre a segurança da fototerapia em pacientes com DA é modesta em virtude da escassez de dados de ensaios clínicos randomizados (ECR) ou registros com grandes coortes de pacientes ou seguimento de longo prazo.¹¹

Os eventos adversos agudos relacionados à fototerapia são relacionados com temperatura elevada, ardor, eritema e queimaduras. Entretanto, os eventos adversos mais relevantes da fototerapia são aqueles causados pela exposição UV crônica, tais como lentigos, ceratose actínica, fotoenvelhecimento e câncer de pele.³⁸ O acompanhamento de pacientes submetidos à UVB-NB não conseguiu demonstrar aumento da ocorrência de câncer de pele não melanoma em comparação com a população em geral.^{12,37} Não há estudos descritos de acompanhamento a longo prazo relacionados ao aparecimento de neoplasias malignas após tratamentos com UVA-1.³²

Em pacientes em uso de imunossuppressores sistêmicos (p. ex., CsA e AZA), a fototerapia não é recomendada em virtude do risco de carcinogênese.^{11,39} Também se recomenda evitar a fototerapia em pacientes com risco de infecção recorrente pelo vírus do herpes simples ou história de eczema herpético.¹⁰ A combinação de UVB-NB com corticosteroides tópicos ou inibidores de calcineurina tópicos é considerada segura.¹¹

Evidência

As indicações da fototerapia para o tratamento da DA são, em grande parte, empíricas e fundamentadas em poucos estudos baseados em evidências.¹ Uma revisão sistemática incluiu 19 ECRs e sugeriu que tanto UVB-NB quanto UVA-1 são as opções de fototerapia mais eficazes no tratamento de pacientes com DA.²⁷ Um estudo recente investigou a resposta ao prurido em pacientes com DA tratados com UVB-NB e CsA, demonstrando que a UVB-NB reduziu o prurido de maneira significativa, quando comparado à CsA.²⁸

Uma revisão da Cochrane avaliando os efeitos da fototerapia no tratamento da DA incluiu 32 estudos com 1.219 participantes randomizados. Os resultados indicaram que, quando comparado ao placebo ou a nenhum tratamento, a UVB-NB melhorou os sinais avaliados pelo médico, os sintomas relatados pelo paciente e a IGA (avaliação global do investigador) após 12 semanas de tratamento, sem diferença nos casos de retirada em decorrência de eventos adversos. O nível de evidência para UVA-1 em comparação com UVB-NB ou PUVA, e UVB-NB comparado com PUVA foi muito baixo.⁴⁰

Monitoramento

O guia prático de fototerapia da SBD preconiza a indicação de avaliação oftalmológica antes do tratamento e a cada seis meses, com investigação complementar de anticorpos antinucleares (FAN) e anti-Ro (SS-A) antes do início do tratamento em pacientes com histórico de fotossensibilidade.⁴¹

Consenso

Um total de 83,3% dos especialistas brasileiros recomendaram a fototerapia como tratamento alternativo para DA moderada a grave e refratária ao tratamento tópico, e 80,6% validaram e recomendaram NB-UVB e UVA1 como fototerapias benéficas em pacientes com DA moderada a grave (tabela 3).

Glicocorticoides sistêmicos

Mecanismo de ação

Os glicocorticoides são hormônios esteroides que exercem importante efeito anti-inflamatório por meio de mecanismos celulares e moleculares. A ligação do glicocorticoide a seu receptor no citoplasma da célula resulta na ativação do complexo receptor-glicocorticoide, que por sua vez atua na regulação de genes relacionados à expressão de citocinas e à apoptose celular.⁴² As proteínas resultantes dessa ativação induzem a resposta aos glicocorticoides, que pode ser inibidora ou estimuladora, dependendo do gene específico e do tecido afetado. Assim, os efeitos negativos na expressão genética contribuem para a resposta anti-inflamatória e imunossupressora dos glicocorticoides.^{43,44}

Segurança

A terapia sistêmica com corticosteroides, especialmente em altas doses e uso prolongado, pode levar a múltiplos efeitos colaterais: supressão do crescimento em crianças, osteoporose, insuficiência suprarrenal, síndrome de Cushing, hipertensão, diabetes, gastrite, alterações de comportamento, infecções oportunistas, glaucoma, catarata, hiperlipidemia, trombose, distúrbios do sono, dentre outros.⁴⁵

Evidências

Apesar do uso frequente de corticosteroides sistêmicos no tratamento da DA e da melhora a curto prazo dos sinais e sintomas clínicos, há poucos ECRs que indiquem seu uso frequente na DA.^{45,46} Além dos efeitos adversos causados pelo uso prolongado dos corticosteroides sistêmicos, temos que considerar o fenômeno de rebote, ou seja, o agravamento acentuado da doença após a descontinuação da terapia.^{11,43,47} Artigos recentes, incluindo revisão sistemática (Cochrane), entre outros, não apontam de maneira clara o uso de corticosteroides sistêmicos na DA.^{48,49}

Monitoramento

Considerando esse contexto e reconhecendo a cronicidade da doença, o uso de corticosteroides sistêmicos deve ocupar apenas um pequeno espaço no tratamento da DA. Os corticosteroides sistêmicos são recomendados para terapia de curto prazo como medicamento de resgate rápido ou servem de medicação de transição para a introdução de outras terapias. O uso a longo prazo deve ser evitado, e até contraindicado, pois não propicia remissão estável e segura da DA. Avaliando-se riscos × benefícios para o paciente com DA, apresenta-se como muito desfavorável ao paciente.^{45,47}

Consenso

Os especialistas da SBD sugerem que o tratamento de curto prazo com glicocorticoides orais pode ser considerado para adultos e, em casos excepcionais, também para crianças e adolescentes com DA grave para controlar as crises e prepará-los para outras modalidades terapêuticas subsequentes após a descontinuação, associado a um plano de terapia de longo prazo usando medicações sistêmicas não esteroides. Situações consideradas excepcionais: falta de outras opções de tratamento; transição para outras terapias sistêmicas ou fototerapia; uso durante crises agudas que necessitam de alívio imediato; em antecipação a um grande evento de vida; ou nos casos mais graves (tabela 3).

Ciclosporina

Mecanismo de ação

A CSA é um potente imunossupressor, pois inibe a síntese de IL-2, essencial para a antecipação e ativação de linfócitos, por meio da atração da via da calcineurina.^{50,51} Atualmente, é considerada opção de tratamento de primeira linha para pacientes com DA grave, independentemente da idade.¹¹

A dose inicial é de 5 mg/kg/dia, dividida em duas doses por até seis semanas ou até o controle adequado da DA. Durante a manutenção, ela é reduzida para 2,5 a 3 mg/kg/dia, com duração de três a 12 meses.¹¹ Se necessário, o uso de ciclosporina pode ser estendido além

Tabela 3 Posição dos especialistas da SBD sobre uso de fototerapia e terapia sistêmica convencional para DA

Questões discutidas	Votos dos especialistas da SBD												
A fototerapia pode ser indicada como tratamento alternativo para DA moderada a grave e refratária ao tratamento tópico	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Quantidade</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>26</td> <td>83.8%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>5</td> <td>16.1%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	Resposta	Quantidade	Porcentagem	Crítico (7-9)	26	83.8%	Importante mas não crítico (4-6)	5	16.1%	Não importante (1-3)	0	0%
Resposta	Quantidade	Porcentagem											
Crítico (7-9)	26	83.8%											
Importante mas não crítico (4-6)	5	16.1%											
Não importante (1-3)	0	0%											
UVB-NB e UVA1 são consideradas fototerapias úteis em pacientes com DA moderada a grave	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Quantidade</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>25</td> <td>80.6%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>5</td> <td>16.1%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>1</td> <td>3.2%</td> </tr> </tbody> </table>	Resposta	Quantidade	Porcentagem	Crítico (7-9)	25	80.6%	Importante mas não crítico (4-6)	5	16.1%	Não importante (1-3)	1	3.2%
Resposta	Quantidade	Porcentagem											
Crítico (7-9)	25	80.6%											
Importante mas não crítico (4-6)	5	16.1%											
Não importante (1-3)	1	3.2%											
O tratamento a curto prazo com glicocorticoides orais pode ser considerado para adultos e, em casos excepcionais, também para crianças e adolescentes com DA grave para controlar as crises e prepará-las para outras modalidades terapêuticas subsequentes após a descontinuação. Situações consideradas excepcionais: falta de outras opções de tratamento; como opção intermediária na mudança para outras terapias sistêmicas ou fototerapia; durante crises agudas que precisam de alívio imediato; em antecipação a um grande evento da vida; ou nos casos mais graves e recalcitrantes	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Quantidade</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>24</td> <td>77.4%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>6</td> <td>19.3%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>1</td> <td>3.2%</td> </tr> </tbody> </table>	Resposta	Quantidade	Porcentagem	Crítico (7-9)	24	77.4%	Importante mas não crítico (4-6)	6	19.3%	Não importante (1-3)	1	3.2%
Resposta	Quantidade	Porcentagem											
Crítico (7-9)	24	77.4%											
Importante mas não crítico (4-6)	6	19.3%											
Não importante (1-3)	1	3.2%											
O tratamento com glicocorticoides sistêmicos deve ser limitado ao uso em curto prazo com um plano de terapia de longo prazo usando medicações sistêmicas não esteroides	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Quantidade</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>30</td> <td>96.7%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>1</td> <td>3.2%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	Resposta	Quantidade	Porcentagem	Crítico (7-9)	30	96.7%	Importante mas não crítico (4-6)	1	3.2%	Não importante (1-3)	0	0%
Resposta	Quantidade	Porcentagem											
Crítico (7-9)	30	96.7%											
Importante mas não crítico (4-6)	1	3.2%											
Não importante (1-3)	0	0%											
CsA pode ser considerada uma opção sistêmica para DA grave (aprovada no Brasil)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Quantidade</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>31</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	Resposta	Quantidade	Porcentagem	Crítico (7-9)	31	100%	Importante mas não crítico (4-6)	0	0%	Não importante (1-3)	0	0%
Resposta	Quantidade	Porcentagem											
Crítico (7-9)	31	100%											
Importante mas não crítico (4-6)	0	0%											
Não importante (1-3)	0	0%											

Tabela 3 (Continuação)

Questões discutidas	Votos dos especialistas da SBD												
A dose inicial de CsA varia de 2,5 a 5,0 mg/kg/dia. O uso de uma dose inicial mais alta de 4 a 5 mg/kg/dia pode levar a uma resposta mais rápida	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Quantidade de Votos</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>28</td> <td>90.3%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>2</td> <td>6.4%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>1</td> <td>3.2%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Participantes (n = 31)</p>	Resposta	Quantidade de Votos	Porcentagem	Crítico (7-9)	28	90.3%	Importante mas não crítico (4-6)	2	6.4%	Não importante (1-3)	1	3.2%
Resposta	Quantidade de Votos	Porcentagem											
Crítico (7-9)	28	90.3%											
Importante mas não crítico (4-6)	2	6.4%											
Não importante (1-3)	1	3.2%											
A redução gradual da CsA é possível após a obtenção de melhora clínica acentuada na DA, com redução recomendada de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia a cada duas semanas	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Quantidade de Votos</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>27</td> <td>87.09%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>2</td> <td>6.45%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>2</td> <td>6.45%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Participantes (n = 31)</p>	Resposta	Quantidade de Votos	Porcentagem	Crítico (7-9)	27	87.09%	Importante mas não crítico (4-6)	2	6.45%	Não importante (1-3)	2	6.45%
Resposta	Quantidade de Votos	Porcentagem											
Crítico (7-9)	27	87.09%											
Importante mas não crítico (4-6)	2	6.45%											
Não importante (1-3)	2	6.45%											
A relação risco-benefício esperada precisa ser avaliada antes do uso de CsA em pacientes com DA, em comparação com outras opções de terapia sistêmica	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Quantidade de Votos</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>30</td> <td>96.7%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>1</td> <td>3.2%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Participantes (n = 31)</p>	Resposta	Quantidade de Votos	Porcentagem	Crítico (7-9)	30	96.7%	Importante mas não crítico (4-6)	0	0%	Não importante (1-3)	1	3.2%
Resposta	Quantidade de Votos	Porcentagem											
Crítico (7-9)	30	96.7%											
Importante mas não crítico (4-6)	0	0%											
Não importante (1-3)	1	3.2%											
A monitorização da pressão arterial e da função renal é recomendada antes do início e durante o acompanhamento em pacientes com DA tratados com CsA	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Quantidade de Votos</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>29</td> <td>93.5%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>2</td> <td>6.4%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Participantes (n = 31)</p>	Resposta	Quantidade de Votos	Porcentagem	Crítico (7-9)	29	93.5%	Importante mas não crítico (4-6)	2	6.4%	Não importante (1-3)	0	0%
Resposta	Quantidade de Votos	Porcentagem											
Crítico (7-9)	29	93.5%											
Importante mas não crítico (4-6)	2	6.4%											
Não importante (1-3)	0	0%											
A duração recomendada do tratamento com CsA para pacientes com DA é de até um ano	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Quantidade de Votos</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>29</td> <td>93.5%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>2</td> <td>6.4%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Participantes (n = 31)</p>	Resposta	Quantidade de Votos	Porcentagem	Crítico (7-9)	29	93.5%	Importante mas não crítico (4-6)	2	6.4%	Não importante (1-3)	0	0%
Resposta	Quantidade de Votos	Porcentagem											
Crítico (7-9)	29	93.5%											
Importante mas não crítico (4-6)	2	6.4%											
Não importante (1-3)	0	0%											

Tabela 3 (Continuação)

Questões discutidas	Votos dos especialistas da SBD
A CsA como tratamento sistêmico para DA pode ser estendida por um período superior a um ano, se bem tolerada	<p>Crítico (7-9): 31 (100%) Importante mas não crítico (4-6): 0 Não importante (1-3): 0 Participantes (n = 31)</p>
Após terapia UV, o uso de CsA não é indicado em virtude do aumento do risco de câncer de pele	<p>Crítico (7-9): 22 (70.96%) Importante mas não crítico (4-6): 8 (25.8%) Não importante (1-3): 1 (3.22%) Participantes (n = 31)</p>
O MTX pode ser considerado tratamento sistêmico de longo prazo para DA moderada a grave quando não é possível reduzir o uso de esteroides tópicos potentes (<i>off label</i>)	<p>Crítico (7-9): 28 (90.3%) Importante mas não crítico (4-6): 3 (9.67%) Não importante (1-3): 0 Participantes (n = 31)</p>

DA, dermatite atópica; NB-UVB, ultravioleta B de banda estreita; UVA-1, ultravioleta A-1; CsA, ciclosporina; MTX, metotrexato.

de um ano, se a condição clínica do paciente permitir.⁵² Recomenda-se a retirada progressiva (redução de 0,5 a 1,0 mg a cada duas semanas).⁵⁰ O uso intermitente de CsA pode ser alternativa de tratamento em alguns casos.^{2,53}

Segurança

A CsA apresenta meia-vida plasmática de 24 horas, metabolismo hepático e eliminação biliar⁵⁴ e acumula-se nos tecidos em concentrações superiores em até três a quatro vezes com relação ao plasma, permanecendo acumulada no tecido linfomieloide e na gordura mesmo após sua suspensão.^{50,55,56} O efeito adverso mais comum e grave é a nefrotoxicidade, seguida de hepatotoxicidade, hipertensão, anorexia, letargia, hirsutismo, tremores, parestesias, hipertrofia gengival e distúrbios gastrintestinais, sem efeito depressor da medula óssea associado.^{50,55}

Evidência

Os resultados de metanálise de 39 ECRs que avaliou 6.360 pacientes analisando 20 medicamentos e placebo, comparando a eficácia e a segurança dos tratamentos imunomoduladores sistêmicos para pacientes com DA indicaram que dupilumabe e CsA foram igualmente eficazes para paci-

entes adultos com DA por até 16 semanas de tratamento e mais eficazes do que MTX e AZA. Ensaios clínicos adicionais são necessários para se estabelecer seguimento de longo prazo superior a 16 semanas.¹⁴ Embora novas modalidades de tratamento, como o dupilumabe, demonstrem melhores perfis de segurança, baixo custo e melhor disponibilidade são algumas razões para buscar aumento no nível de evidência de terapias sistêmicas convencionais como CsA.¹

Monitoramento

Como primeiro passo, os médicos devem solicitar hemograma completo e exames laboratoriais para avaliação das funções renal e hepática, no início e após as primeiras quatro semanas de terapia, e depois a cada três meses. A triagem para hepatite B/C e HIV é recomendada, e quaisquer sinais de hipertensão ou níveis séricos elevados de creatinina requerem redução da dose e monitoramento.⁵⁰ A nefrotoxicidade é mais frequente em idosos, em doses superiores a 5 mg/kg/dia, em uso prolongado e em pacientes com elevação da creatinina sérica.⁵⁵ As contraindicações são o uso concomitante de ciclosporina com fototerapia (aumento do risco de câncer de pele) e vacinas de vírus vivos atenuados.⁵⁰ A ciclosporina não deve ser utilizada como

substituto do tratamento tópico.⁵⁰ É permitida na gravidez, com certo risco de baixo peso ao nascer, sem risco de malformação ou morte fetal.⁵⁷

Aprovação

A ciclosporina é aprovada no Brasil para crianças ≥ 1 ano e adultos com DA.⁵⁸

Consenso

Os especialistas da SBD recomendam a CsA como opção sistêmica para DA grave. A redução gradual da ciclosporina é possível após a obtenção de melhora clínica acentuada na DA, com redução recomendada de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia a cada duas semanas. A relação risco-benefício esperada deve ser avaliada antes da introdução da CsA em pacientes com DA, em comparação com outras alternativas terapêuticas sistêmicas. Especialistas da SBD sugerem que a duração do tratamento com ciclosporina para pacientes com DA seja de até um ano, podendo ser estendida por um período superior a um ano, se bem tolerada (tabela 3).

Metotrexato

Mecanismo de ação

O MTX age ligando-se irreversivelmente à di-hidrofolato redutase, impedindo a síntese de purina e timidina.⁵⁹ Suas propriedades anti-inflamatórias são explicadas pelo acúmulo intracelular de 5-amino-1- β -D-ribofuranosil-imidazol-4-carboxamida (AICAR), levando ao aumento da adenosina intra e extracelular, inibindo a quimiotaxia e adesão de neutrófilos, formação de ânion superóxido e secreção de citocinas pró-inflamatórias. O MTX converte-se em poliglutamato intracelularmente, e esse metabólito ativo apresenta tempo de ação muito maior do que a substância original,^{59,60} permitindo dosagem semanal com eficácia sustentada.^{59,61} O MTX foi utilizado pela primeira vez na psoríase, mas consiste em terapêutica eficaz e segura em várias doenças cutâneas, incluindo DA,⁶² dermatomiosite e líquen plano.⁶³

A absorção oral do MTX é semelhante à das vias subcutânea (SC) e intramuscular (IM), até a dose de 15 mg; doses superiores podem levar à perda de 30%. A via SC apresenta aumento da absorção proporcional ao aumento da dose.⁶⁴ O MTX tem meia-vida de 4 a 10 horas; 50% estão ligados a proteínas circulantes, e é eliminado principalmente pelos rins (70% a 90%), bile e leite materno.^{65,66} MTX não é mutagênico, embora seja abortivo e teratogênico, e esteja associado à oligospermia e ginecomastia.^{64,65}

A dose terapêutica varia de 15 a 25 mg/semana para adultos e 10 a 15 mg/m²/semana para crianças (oral, intravenosa, IM ou SC).^{10,11} A administração de ácido fólico (1 a 5 mg/dia, 1 a 6 \times /semana, exceto no dia da dose de MTX) é recomendada para evitar alterações gástricas e hematológicas.⁶⁷

Segurança

Os efeitos colaterais são hematológicos (baixa contagem de células sanguíneas), intolerância gastrointestinal, insuficiência renal e hepatotoxicidade e, mais raramente, pneumonite aguda e fibrose pulmonar.^{59,68–70} A toxicidade se manifesta como mucosite, diarreia, ulceração de placas de psoríase, leucopenia e trombocitopenia.^{59,71} Ácido fólico é indicado

como antídoto para superdosagem de MTX nas 24 horas iniciais, na dose de 10 mg/m².⁷²

Evidência

Há um número limitado de estudos controlados com o MTX.¹¹ Uma revisão sistemática e metanálise mostraram que a eficácia do MTX foi comparável à AZA e inferior à do dupilumabe e da ciclosporina na semana 16,¹⁴ com redução média estimada do SCORAD de mais de 40% após 12 semanas de tratamento em pacientes com DA.⁴⁸ Após 24 semanas de tratamento com MTX houve redução estatisticamente significativa do EASI, do SCORAD e do prurido, com redução média de 46,7%, 33,6% e 39,1%, respectivamente, quando comparados aos valores basais;⁶² portanto, os estudos apontam o MTX como um medicamento moderadamente eficaz, relativamente seguro e bem tolerado no tratamento da DA moderada a grave.¹¹

A combinação de MTX com corticosteroides tópicos, inibidores de calcineurina ou fototerapia UVB-NB é estabelecida e considerada segura para o tratamento. O uso concomitante de ciclosporina é uma contraindicação relativa. A combinação de MTX e baricitinibe na artrite reumatoide apresentou perfil seguro.¹¹

Monitoramento

Antes de iniciar o tratamento, deve-se solicitar acompanhamento laboratorial: hemograma completo, função hepática e β -HCG (para mulheres), sorologia para hepatites B e C, HIV, PPD e radiografia de tórax, de acordo com a população-alvo.⁷³ Os exames devem ser repetidos 15 a 30 dias após a dose inicial, com intervalo de um a três meses, de acordo com as medicações e comorbidades. Em caso de alteração persistente da função hepática, a medicação deve ser suspensa e o paciente deve ser avaliado por hepatologista.⁷³

Aprovação

O uso de MTX é *off label* (não aprovado em bula) para o tratamento da DA no Brasil, mas seu uso é reconhecido mundialmente em diretrizes, consensos e protocolos internacionais.^{4,13,14,17}

Consenso

Especialistas da SBD recomendam o MTX como opção de tratamento sistêmico de longo prazo para pacientes com DA moderada a grave, não respondedores a opções terapêuticas tópicas (tabela 3).

Quando devemos considerar a necessidade de mudanças na decisão da terapia sistêmica?

O desenvolvimento de novas terapias sistêmicas direcionadas para DA moderada a grave criou demanda por um guia atualizado e prático no Brasil, considerando os problemas do país, incluindo a cobertura de medicamentos de alto custo por seguro privado ou fornecimento gratuito pelo sistema público de saúde local. Essa necessidade não atendida gerou a criação de um consenso internacional *treat-to-target*.¹³

As mudanças na terapia sistêmica devem ser feitas com base em tomadas de decisão, com cumprimento de metas para o tratamento após três e seis meses a partir do início do

tratamento. As tomadas de decisão devem ser embasadas na melhora da Avaliação Global do Paciente (PGA), além de contemplar ao menos um domínio de resultado clínico específico.¹³

Para avaliação clínica dos resultados, os objetivos iniciais do tratamento (após três meses) devem atingir pelo menos EASI-50 ou SCORAD-50 (redução de 50% comparado com o valor basal); pico de prurido NRS (0 a 10): uma redução de pelo menos três pontos; DLQI: redução de pelo menos quatro pontos; POEM: uma redução de pelo menos quatro pontos. Após seis meses, as metas devem atingir pelo menos EASI-75 (redução de 75% quando comparado com o valor basal) ou $EASI \leq 7$; SCORAD-75 ou SCORAD ≤ 24 ; NRS de pico de prurido (0 a 10): uma pontuação absoluta ≤ 4 ; DLQI: escore absoluto ≤ 5 ; POEM: pontuação absoluta ≤ 7 .¹³

De acordo com a perspectiva do paciente e da PGA, a meta inicial aceitável do tratamento deve atingir uma redução de pelo menos um ponto na resposta global do paciente (p. ex., avaliação global autorreferida pelo paciente da gravidade da doença – PtGA 0 a 4) após três meses, e uma pontuação absoluta de ≤ 2 após seis meses.¹³

Consenso

Os especialistas da SBD recomendam e concordam com o consenso *treat-to-target*,¹³ conforme descrito na [tabela 4](#),¹³ e sugerem que essas mudanças na terapia sistêmica também podem ser necessárias na presença de eventos adversos indesejáveis específicos ou inespecíficos (p. ex., infecção) ocorridos durante a terapia, ou quando houver contra-indicação para continuar a terapia (p. ex., intenção de ter filhos; gestação).

Introdução de terapias sistêmicas alvo-específicas para crianças e adultos

O arsenal de terapias sistêmicas alvo-específicas para o tratamento da DA apresenta-se em constante expansão. Estudo recente apresenta revisão sistemática e meta-análise, avaliando a diferença média padronizada (SMD) de mudança nos sinais clínicos da DA. Por meio da escala SMD, o estudo permite a realização de comparações de dupilumabe e outras medicações alvo-específicas com medicamentos sistêmicos convencionais para DA, uma vez que ainda não existem estudos *head-to-head* disponíveis.^{3,14}

Consenso

De acordo com diretrizes internacionais recentes,^{4,11-14} especialistas da SBD recomendam que, se um paciente com DA não estiver bem controlado com terapias tópicas e sistêmicas convencionais (p. ex., fototerapia, CsA ou MTX), a introdução de terapias sistêmicas direcionadas para adultos e crianças aprovadas para DA moderada a grave, como imunobiológicos e/ou inibidores da Janus-quinase devem ser consideradas e apoiadas por qualquer uma das condições acima, exceto quando há intenção de engravidar, lactação ou gestação ([tabela 5](#)).

Terapias sistêmicas direcionadas para adultos e crianças com DA (aprovadas no Brasil)

Imunobiológicos

Dupilumabe

Mecanismo de ação. Dupilumabe (DUPI) é um anticorpo monoclonal humano recombinante do tipo IgG4 que inibe a sinalização da IL-4 e IL-13. DUPI inibe a sinalização de IL-4 por meio do receptor tipo I (IL-4R/c) e a sinalização de IL-4 e IL-13 por meio do receptor tipo II (IL-4R/IL-13R).⁷⁴

Segurança. Conjuntivite é o evento adverso mais comum (superior a 30%), na maioria dos casos de grau leve ou moderado, sem haver necessidade de suspensão do tratamento, e facilmente manejável com colírios anti-inflamatórios tópicos.^{11,75-78} Reações no local da injeção, infecção oral por herpes simples e eritema facial persistente também são descritos como eventos adversos, porém menos comuns, sem risco aumentado de desenvolvimento de eczema herpético sob tratamento com DUPI.^{2,79} A terapia combinada de DUPI com corticosteroides tópicos, inibidores de calcineurina tópicos e tratamento com fototerapia está bem estabelecida e é considerada segura.¹¹ De acordo com a bula, recomenda-se a não utilização do DUPI concomitante ao uso de vacinas de vírus vivos.⁸⁰

Evidência.

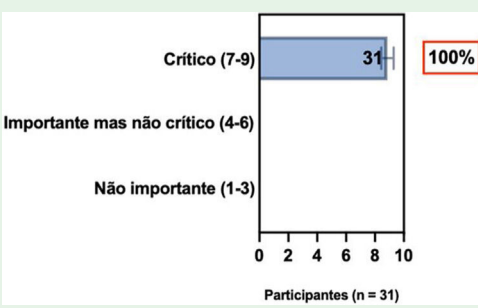
Dupilumabe – adultos e adolescentes. Estudos fase 3 com monoterapia, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, mostraram que 38% (SOLO 1) e 36% (SOLO 2) dos pacientes adultos alcançaram o objetivo primário (IGA 0/1) usando DUPI com uma primeira dose de 600 mg SC, seguido de 300 mg a cada duas semanas, comparados com placebo (10% e 8%, respectivamente). A redução do EASI de 75% e 90% também foi significativamente melhor nos grupos DUPI em comparação com o placebo.⁸¹ O estudo CHRONOS avaliou a eficácia por um período de 52 semanas, mostrando taxas de melhora duradouras, bem como a manutenção dos critérios de segurança.⁸² O estudo LIBERTY AD CAFÉ avaliou a eficácia e a segurança do DUPI 300 mg SC semanalmente ou a cada duas semanas mais corticosteroide tópico concomitante em adultos com DA e resposta inadequada ou intolerância à CsA. Redução de 75% no EASI na semana 16 (59,1% e 62,6% respectivamente, contra 29,6% no grupo placebo que usou apenas corticosteroides tópicos).⁸³ Um ensaio clínico randomizado de fase 3 para avaliar a eficácia da monoterapia com DUPI em adolescentes (12 a 17 anos) com DA moderada a grave inadequadamente controlada resultou em melhora do EASI-75 na semana 16 em 41,5% a cada duas semanas.⁸⁴ Uma revisão sistemática com metanálise evidenciou que, em comparação com DUPI, abrocitinibe (200 mg diários) e upadacitinibe (30 mg diários) demonstraram reduções nos escores EASI.⁴ Da mesma maneira, a comparação com upadacitinibe (15 mg diários) foi associada a reduções semelhantes, e tralokinumabe (300 mg a cada duas semanas) e baricitinibe (2 e 4 mg diários) foram associados a reduções menores dos escores do EASI.⁴

Dupilumabe – população pediátrica. Um ensaio duplo-cego, de 16 semanas, randomizado, de fase 3, em crianças entre 6 e 11 anos, com DA grave, estudou a eficácia e a segurança no uso concomitante de 300 mg de DUPI a cada quatro semanas, DUPI a cada duas semanas de acordo com o

Tabela 4 Posição dos especialistas da SBD sobre a necessidade de mudanças na opção de terapia sistêmica para pacientes com DA

Questões discutidas	Votos dos especialistas da SBD												
Ao considerar a necessidade de mudanças na terapia sistêmica, dois pontos de decisão devem ser levados em conta para verificar se o objetivo de tratamento ideal foi atingido (após três e seis meses). Cada tomada de decisão deve ser estabelecida com base em melhorias na PGA, além de pelo menos um domínio específico do desfecho clínico ¹³	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Votos</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>30</td> <td>96.77%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>1</td> <td>3.22%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	Resposta	Votos	Porcentagem	Crítico (7-9)	30	96.77%	Importante mas não crítico (4-6)	1	3.22%	Não importante (1-3)	0	0%
Resposta	Votos	Porcentagem											
Crítico (7-9)	30	96.77%											
Importante mas não crítico (4-6)	1	3.22%											
Não importante (1-3)	0	0%											
Os objetivos iniciais aceitáveis do tratamento após três meses devem atingir: pelo menos EASI-50 (redução 50% comparado com o valor basal); ou SCORAD-50; para o pico de prurido NRS (0-10): uma redução de pelo menos três pontos; para o DLQI: uma redução de pelo menos quatro pontos; Para POEM: uma redução de pelo menos quatro pontos ¹³	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Votos</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>27</td> <td>87.09%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>4</td> <td>12.9%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	Resposta	Votos	Porcentagem	Crítico (7-9)	27	87.09%	Importante mas não crítico (4-6)	4	12.9%	Não importante (1-3)	0	0%
Resposta	Votos	Porcentagem											
Crítico (7-9)	27	87.09%											
Importante mas não crítico (4-6)	4	12.9%											
Não importante (1-3)	0	0%											
Os objetivos ideais aceitáveis do tratamento após seis meses devem atingir, pelo menos: EASI-75 (redução de 75% comparado com o valor basal) ou EASI ≤ 7 ; SCORAD-75 ou SCORAD ≤ 24 ; pico de prurido NRS (0 a 10): escore absoluto ≤ 4 ; DLQI: escore absoluto ≤ 5 ; POEM: pontuação absoluta ≤ 7 ¹³	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Votos</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>29</td> <td>93.54%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>1</td> <td>3.22%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>1</td> <td>3.22%</td> </tr> </tbody> </table>	Resposta	Votos	Porcentagem	Crítico (7-9)	29	93.54%	Importante mas não crítico (4-6)	1	3.22%	Não importante (1-3)	1	3.22%
Resposta	Votos	Porcentagem											
Crítico (7-9)	29	93.54%											
Importante mas não crítico (4-6)	1	3.22%											
Não importante (1-3)	1	3.22%											
A meta de tratamento aceitável inicial após três meses deve atingir redução de pelo menos um ponto na resposta global do paciente (p. ex., PtGA 0 a 4) ¹³	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Votos</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>25</td> <td>80.64%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>5</td> <td>16.12%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>1</td> <td>3.22%</td> </tr> </tbody> </table>	Resposta	Votos	Porcentagem	Crítico (7-9)	25	80.64%	Importante mas não crítico (4-6)	5	16.12%	Não importante (1-3)	1	3.22%
Resposta	Votos	Porcentagem											
Crítico (7-9)	25	80.64%											
Importante mas não crítico (4-6)	5	16.12%											
Não importante (1-3)	1	3.22%											
A meta de tratamento aceitável ideal de acordo com a PGA (p. ex., PtGA 0 a 4) após seis meses deve atingir pontuação absoluta de ≤ 2 . ¹³ Se for atingida a meta de PGA e pelo menos um domínio específico (sinais, sintomas, qualidade de vida), a continuação do tratamento deve ser considerada	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Votos</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>27</td> <td>87.09%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>3</td> <td>9.67%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>1</td> <td>3.22%</td> </tr> </tbody> </table>	Resposta	Votos	Porcentagem	Crítico (7-9)	27	87.09%	Importante mas não crítico (4-6)	3	9.67%	Não importante (1-3)	1	3.22%
Resposta	Votos	Porcentagem											
Crítico (7-9)	27	87.09%											
Importante mas não crítico (4-6)	3	9.67%											
Não importante (1-3)	1	3.22%											

Tabela 4 (Continuação)

Questões discutidas	Votos dos especialistas da SBD
Alterações na terapia sistêmica podem ser necessárias na presença de eventos adversos indesejáveis específicos ou inespecíficos (p. ex., infecção) que ocorrem durante o tratamento, ou quando há contraindicação para a continuação da terapia (p. ex., desejo de ter filhos, engravidar)	 <p>A horizontal bar chart titled 'Votos dos especialistas da SBD'. The y-axis lists three categories: 'Crítico (7-9)', 'Importante mas não crítico (4-6)', and 'Não importante (1-3)'. The x-axis is labeled 'Participantes (n = 31)' and ranges from 0 to 10. A single blue bar for 'Crítico (7-9)' extends to the value 31 on the x-axis. A red box next to the bar contains the text '100%'.</p>

DA, dermatite atópica; PGA, avaliação global da gravidade da doença do paciente; EASI, área do eczema e índice de gravidade; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; POEM, medida de eczema orientado ao paciente; DLQI, Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia; PtGA, avaliação global da gravidade da doença autorreferida pelo paciente.

peso (< 30 kg – 100 mg a cada duas semanas, \geq 30 kg – 200 mg a cada duas semanas) ou placebo, com corticosteroide tópico de média potência. Ambos os grupos resultaram em melhora clínica e estatisticamente significativa nos sinais, sintomas e qualidade de vida *versus* placebo, bem como redução nas infecções de pele. A obtenção da Avaliação Global do Investigador (pontuações de 0 ou 1), EASI \geq 75% e redução da pontuação de prurido foram superiores nos grupos de DUPI a cada quatro semanas e a cada duas semanas do que no grupo placebo. Esse estudo corrobora que as doses ideais de DUPI com base na eficácia e segurança foram 300 mg a cada quatro semanas em crianças < 30 kg e 200 mg a cada duas semanas em crianças \geq 30 kg. Os efeitos colaterais mais comuns detectados foram conjuntivite e reações no local da injeção.⁸⁵

Outro estudo duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, randomizado, de fase 3 foi realizado em população pediátrica, com idade entre 6 meses e 6 anos, com DA moderada a grave. A dosagem de DUPI de acordo com o peso corporal (\geq 5 kg a < 15 kg: 200 mg; \geq 15 kg a < 30 kg: 300 mg) a cada quatro semanas foi associada a um corticosteroide tópico de baixa potência – acetato de hidrocortisona 1% creme – por 16 semanas. Os resultados confirmaram melhora da doença no grupo DUPI, bem como diminuição de infecções secundárias associadas, com resultados comparáveis a estudos com crianças maiores.⁸⁶

Monitoramento. O tratamento é geralmente bem tolerado, não havendo necessidade de exames laboratoriais antes do início do tratamento e durante o seguimento, tais como sorologia de hepatite, HIV, dentre outros.^{11,75–78}

Aprovação. DUPI é a primeira terapia biológica para o tratamento da DA. Foi aprovado pela agência reguladora brasileira (ANVISA) em 2017 para uso em adultos, e em 2019 houve a extensão do uso para pacientes a partir de 12 anos com DA moderada a grave cuja doença não é controlada adequadamente com tratamentos tópicos e imunossuppressores sistêmicos ou quando esses tratamentos não são recomendados, como em casos de nefropatia e hepatopatia.⁸⁰ A dosagem para adultos é inicialmente de 600 mg SC no dia 1, seguido de 300 mg a cada duas semanas. Para 12 a 17 anos de idade: 30 kg a < 60 kg: inicialmente, 400 mg SC no 1, seguido de 200 mg a cada duas semanas, quando \geq

60 kg: inicialmente 600 mg SC no dia 1, seguido de 300 mg a cada duas semanas.⁴⁷

Desde 12 de agosto de 2022, DUPI também é aprovado pela ANVISA para uso em pacientes com DA grave com idade entre 6 meses e 11 anos cuja doença não é controlada adequadamente com tratamentos tópicos ou quando os mesmos não são recomendados.⁸⁷ A dosagem para a idade de 6 meses a 5 anos é: 15 a < 30 kg, dosagem inicial e subsequente de 300 mg a cada quatro semanas, 1 \times 300 mg; 5 a < 15 kg, dosagem inicial e subsequente 200 mg a cada quatro semanas, 1 \times 200 mg.⁸⁷

Consenso. Os especialistas da SBD recomendam o uso de DUPI para DA moderada a grave em adultos (acima de 18 anos), adolescentes (de 12 a 17 anos) e crianças (de 6 meses a 11 anos) com doença refratária ao uso de agentes tópicos, fototerapia ou terapias sistêmicas convencionais (p. ex., CsA ou MTX) – [tabela 5](#).

Inibidores da Janus-quinase

A via de sinalização Janus-quinase (JAK) e do ativador da transcrição (JAK-STAT) está ligada a receptores de citocinas tipo I/II.⁸⁸ A família JAK tem quatro membros (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2) e, quando ativada, ocorre a fosforilação de proteínas STAT (sete membros), seguida de dimerização e translocação para o núcleo, visando a transcrição gênica. Na DA, a via JAK-STAT parece exercer papel relevante na redução da inflamação, prurido e regulação da expressão da filagrina;^{89,90} IL-4, IL-5, IL-13, IL31, IL-22 e linfopoietina estromal tímica (TSLP) ligam-se a receptores dependentes de JAK-STAT, ativando a cascata JAK-STAT (via JAK1-3 e TYK2), aumentando a expressão das citocinas pro-inflamatórias.^{11,91} A inibição da via JAK-STAT provou ser um alvo terapêutico eficaz em doenças inflamatórias, e os inibidores orais de JAK podem exercer bloqueio seletivo, rápido e reversível da citocina Th2 e dos mecanismos de células B envolvidos na DA. Os inibidores de JAK sistêmicos aprovados para DA têm alta seletividade, como anti-JAK1 (abrocitinibe ou ABRO; upadacitinibe ou UPA); anti-JAK1/2 (baricitinibe ou BARI) e anti-JAK1/3 (tofacitinibe ou TOFA).^{11,88}

A mesma triagem inicial e monitoramento do tratamento são recomendados para todos os inibidores de JAK:

Tabela 5 Posição dos especialistas da SBD sobre a introdução de terapias alvo sistêmicas para adultos e crianças com DA

Questão discutida	Votos dos especialistas da SBD												
Se o paciente não estiver bem controlado com terapias sistêmicas convencionais (p. ex., fototerapia, CsA ou MTX); deve ser considerada a introdução de terapias alvo sistêmicas aprovadas para DA moderada a grave em crianças e adultos, como imunobiológicos e/ou inibidores da Janus-quinase; endossado por qualquer uma dessas condições, exceto para o desejo de engravidar, lactantes e gravidez	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Quantidade</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>30</td> <td>96.7%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>1</td> <td>3.2%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	Resposta	Quantidade	Porcentagem	Crítico (7-9)	30	96.7%	Importante mas não crítico (4-6)	1	3.2%	Não importante (1-3)	0	0%
Resposta	Quantidade	Porcentagem											
Crítico (7-9)	30	96.7%											
Importante mas não crítico (4-6)	1	3.2%											
Não importante (1-3)	0	0%											
Dupilumabe deve ser opção sistêmica alvo-específica para adultos com DA (inicialmente 600 mg SC dia 1, seguido de 300 mg a cada 2 semanas); para adolescentes/crianças de 6 a 17 anos: 15 a < 30 kg, dosagem inicial e subsequente de 300 mg a cada quatro semanas, 1 x 300 mg; 30 kg a < 60 kg: inicialmente 400 mg SC no dia 1, seguido de 200 mg a cada duas semanas; ≥ 60 kg: inicialmente 600 mg SC no dia 1, seguido de 300 mg a cada duas semanas; de 6 meses a 5 anos: 15 a < 30 kg, dosagem inicial e subsequente de 300 mg a cada quatro semanas, 1 x 300 mg; 5 a < 15 kg, dosagem inicial e subsequente 200 mg a cada quatro semanas, 1 x 200 mg (aprovado no Brasil)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Quantidade</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>31</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	Resposta	Quantidade	Porcentagem	Crítico (7-9)	31	100%	Importante mas não crítico (4-6)	0	0%	Não importante (1-3)	0	0%
Resposta	Quantidade	Porcentagem											
Crítico (7-9)	31	100%											
Importante mas não crítico (4-6)	0	0%											
Não importante (1-3)	0	0%											
O baricitinibe pode ser opção de terapia alvo sistêmica para adultos com DA (4 mg/dia; possível reduzir para 2 mg/dia; dependendo da resposta ao tratamento). (Aprovado no Brasil)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Quantidade</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>27</td> <td>87.09%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>4</td> <td>12.9%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	Resposta	Quantidade	Porcentagem	Crítico (7-9)	27	87.09%	Importante mas não crítico (4-6)	4	12.9%	Não importante (1-3)	0	0%
Resposta	Quantidade	Porcentagem											
Crítico (7-9)	27	87.09%											
Importante mas não crítico (4-6)	4	12.9%											
Não importante (1-3)	0	0%											
O upadacitinibe pode ser opção de terapia alvo sistêmica para adultos: 15 ou 30 mg/dia; idade ≥ 65 anos: 15 mg/dia e adolescentes com DA (idade 12 a 17 ≥ 30 kg de peso corporal: 15 mg/dia). (Aprovado no Brasil; em análise para ≤ 12 anos)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Resposta</th> <th>Quantidade</th> <th>Porcentagem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crítico (7-9)</td> <td>30</td> <td>96.7%</td> </tr> <tr> <td>Importante mas não crítico (4-6)</td> <td>1</td> <td>3.2%</td> </tr> <tr> <td>Não importante (1-3)</td> <td>0</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	Resposta	Quantidade	Porcentagem	Crítico (7-9)	30	96.7%	Importante mas não crítico (4-6)	1	3.2%	Não importante (1-3)	0	0%
Resposta	Quantidade	Porcentagem											
Crítico (7-9)	30	96.7%											
Importante mas não crítico (4-6)	1	3.2%											
Não importante (1-3)	0	0%											

CsA, ciclosporina; MTX, metotrexato; DA, dermatite atópica; SC, via subcutânea.

hemograma completo, perfil renal, hepático e lipídico, níveis de creatinofosfoquinase, triagem para hepatite e tuberculose (TB) e radiografia de tórax.¹¹ Recomenda-se cautela em pacientes com DA com idade superior a 65 anos e avaliação da vacinação; a vacinação contra herpes-zóster, quando possível, é indicada para pacientes em uso de inibidores de JAK.¹¹

Baricitinibe

Mecanismo de ação. O baricitinibe (BARI) é inibidor oral de pequenas moléculas da JAK1 e JAK2, que têm sido implicados na patogênese da DA.^{11,92}

Segurança. Nasofaringite, foliculite, herpes oral, infecção do trato respiratório superior, acne, diarreia e dor nas costas foram os efeitos adversos mais frequentemente relatados. Foram descritos sete eventos cardiovasculares adversos maiores, três embolias pulmonares e 14 neoplasias malignas, excluindo o câncer de pele não melanoma. Não foram relatadas trombose venosa profunda ou tuberculose.⁹³

Evidência. Os estudos de fase 3 de BARI foram denominados BREEZE e avaliaram sua eficácia em pacientes adultos com DA moderada a grave como monoterapia ou em combinação com corticosteróides tópicos. As doses utilizadas nos ensaios clínicos foram 1 mg, 2 mg e 4 mg/dia. Em estudos de monoterapia, a dose de 4 mg/dia mostrou

percentagem de doentes que atingiram EASI-75 e EASI-90 de 24,8% e 16,0% (BREEZE AD-1) e 21,1% e 13% (BREEZE AD-2), respectivamente.⁹⁴ No estudo em combinação com corticosteroides tópicos (BREEZE AD-7), a percentagem de pacientes que atingiram EASI-75 e EASI-90 foi de 48% e 24%, respectivamente, mostrando que o uso de corticosteroides tópicos potencializa sua ação.^{92,95} BARI alcançou melhora significativa e/ou clinicamente relevante em várias medidas de gravidade da doença, prurido, dor na pele, distúrbios do sono e qualidade de vida relacionada à saúde (HR-QOL) ao longo de 16 semanas, e sua eficácia geralmente foi sustentada ao longo do tempo maior de duração do tratamento (≤ 68 semanas).⁹² Uma metanálise, incluindo vários ensaios clínicos de fase 3, evidenciou padrão consistente nos principais desfechos clínicos (EASI, POEM, DLQI, PP-NRS), com BARI, 2 e 4 mg/dia, associado a escores de índice ligeiramente piores quando comparados com DUPI.⁴

Monitoramento. Hemograma completo, perfil renal, hepático, lipídico e níveis de creatinínofosfoquinase, triagem para hepatite B, C e HIV, triagem de TB, incluindo radiografia de tórax, PPD ou QuantiFERON. Repetir o hemograma completo, perfil renal, hepático e lipídico, bem como os níveis de creatinínofosfoquinase após quatro semanas de tratamento e, em seguida, repetir a cada três meses durante a terapia.¹¹

Aprovação. Embora tenha sido o primeiro inibidor de JAK aprovado no Brasil para o tratamento da DA moderada a grave em adultos,⁹⁶ sua eficácia é inferior à do DUPI e dos demais inibidores de JAK.⁹⁷ A dose recomendada para BARI é de 4 mg/dia, podendo ser reduzida para 2 mg/dia, dependendo da resposta ao tratamento.

Consenso. Os especialistas da SBD recomendam o uso de BARI para DA moderada a grave, em pacientes elegíveis para terapia sistêmica e com resposta inadequada a outras terapias (tabela 5).

Upadacitinibe

Mecanismo de ação. Upadacitinibe (UPA) é inibidor oral altamente seletivo da JAK, com maior potência contra JAK1, com menor especificidade contra JAK2, JAK 3 ou TYK2.^{11,88,89,97}

Segurança. O bloqueio da via JAK-STAT pode levar a anormalidades hematológicas, como anemia, neutropenia ou trombocitopenia. O evento adverso mais comum foi acne (15,8%).⁹⁸⁻¹⁰⁰ Eczema herpético, herpes-zóster e alterações laboratoriais foram descritos em pacientes com DA sob terapia com UPA.¹⁰¹

Relatos sobre o uso de UPA com outras terapias sistêmicas em pacientes com DA ainda são escassos, mas há relatos de terapia combinada com MTX (15 mg) na artrite reumatoide.

Evidência.

Estudos controlados por placebo. UPA demonstrou superioridade contra placebo em estudos controlados. Um estudo de fase 2, incluindo 167 adultos, investigou três diferentes regimes de dosagem de UPA (30, 15 e 7,5 mg/dia durante 16 semanas) para DA em comparação com placebo. A variação média (DP) do UPA EASI foi superior ao placebo para todos os grupos de dosagem: 74% (6,1%) para 30 mg, 62% (6,1%) para 15 mg, 39% (6,2%) para 7,5 mg e 23% (6,4%) para placebo ($p=0,03$; $<0,001$; $<0,001$; respectivamente).¹⁰²

Os estudos *Measure Up-1* e *Measure Up-2* foram estudos multicêntricos de fase 3, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo replicados, que incluíram 1.609 pacientes, adolescentes (12 a 18 anos) e adultos (18 a 75 anos) e compararam UPA 30 mg vs. 15 mg vs. placebo uma vez ao dia por 16 semanas. Os endpoints coprimários foram pontuação EASI-75 e vIGA-AD (avaliação global do investigador validada para dermatite atópica) de 0 ou 1. Em ambos os estudos *Measure Up-1/2*, o EASI-75 estava presente em 71,3%/60,4% (UPA 15 mg), 81,6%/74,4% (UPA 30 mg) e 17,1%/13,9% (placebo). vIGA 0 ou 1 foi alcançado em 49,5%/39,3% (UPA 15 mg); 64,4%/53,4% (UPA 30 mg) e 9,3%/5,2% (placebo).⁹⁸ Durante o acompanhamento prolongado dos estudos *Measure Up-1/2* até a semana 52, houve eficácia sustentada: EASI-75 foi alcançado em 69%/68,8% (15 mg) e 74,5%/71,5% (30 mg).⁹⁹ Estudos com UPA em combinação com corticosteroides mostraram resultados semelhantes aos estudos *Measure Up-1/2*.¹⁰³

UPA e DUPI. O estudo *Heads-Up* comparou adultos com DA grave em uso de UPA 30 mg por via oral uma vez ao dia (até a semana 24) versus DUPI subcutâneo 300 mg a cada duas semanas (dose de indução de 600 mg, começando na semana 2, e até a semana 22). O endpoint primário foi EASI-75 na semana 16. UPA ($n=348$) foi superior ao DUPI ($n=344$) (71% vs. 61,1% na semana 16 [$p=0,006$]) e demonstrou superioridade nos endpoints secundários (EASI-90, EASI-100 e melhora do prurido). Após 16 semanas, 245 pacientes mudaram para UPA e se inscreveram no estudo aberto (OLE). Os pacientes que não atingiram EASI-75 com DUPI e mudaram para UPA alcançaram essa pontuação na semana 4 (75%) e na semana 16 (87,5%), respectivamente, após a mudança para UPA.¹⁰⁰

Uma metanálise demonstrou que UPA (30 mg diários) estava mais relacionado com EASI reduzido do que DUPI (600 mg, depois 300 mg a cada duas semanas) até 16 semanas de tratamento em adultos com DA.⁴

Monitoramento. Antes do tratamento, hemograma completo, perfil renal, hepático, perfil lipídico e níveis de creatinínofosfoquinase, triagem para hepatite B, C e HIV, triagem de TB, incluindo radiografia de tórax, PPD ou QuantiFERON.¹¹

Durante a terapia com UPA: repetir o hemograma completo, perfil renal, hepático e lipídico, bem como os níveis de creatinínofosfoquinase após quatro semanas de tratamento e, em seguida, repetir a cada três meses durante a terapia.¹¹

Aprovação. UPA foi aprovado para tratar DA grave em pacientes acima de 12 anos⁷⁶ nos EUA, Europa, Reino Unido, Japão⁸⁹ e Brasil (ANVISA, 2022).¹⁰⁴

Consenso. Os especialistas da SBD recomendam o uso de UPA para pacientes com DA moderada a grave, elegíveis para terapia sistêmica (tabela 5).

Abrocitinibe

Mecanismo de ação. Abrocitinibe (ABRO) é inibidor oral, seletivo e potente da JAK1, com dose recomendada de 100 ou 200 mg uma vez ao dia.⁹¹ O mecanismo de ação com inibição da via JAK1 modula várias citocinas envolvidas na fisiopatologia da DA, incluindo IL-4, IL-13, IL-31, IL-22 e IFN- γ e TSLP.⁹¹⁻¹⁰⁵

Segurança. Os principais eventos adversos relacionados ao ABRO foram: náusea (com a dose de 200 mg/dia) e nasofaringite e exacerbação da DA (com a dose de 100 mg/dia), quando comparado ao placebo.^{106,107} Outros eventos adversos relacionados à dose foram dor de cabeça, acne e aumento de infecções por herpes simples e herpes-zóster.¹¹

Evidência. Estudos de fase 2 mostraram resultados favoráveis com doses de 100 mg e 200 mg, com redução da gravidade da doença e do prurido.¹⁰⁸ Estudos de fase 3 denominados *JADE* avaliaram pacientes com DA moderada e grave com diferentes objetivos. *JADE MONO-1* e *JADE MONO-2* – ABRO 100 e 200 mg em comparação com placebo em adultos e adolescentes com mais de 12 anos. ABRO foi mais eficaz que o placebo, melhor com a dose de 200 mg. Redução rápida do prurido após 24 horas da primeira dose. *JADE TEEN* – ABRO 100 mg, 200 mg e placebo combinado com terapia tópica (corticosteroide, inibidor de calcineurina ou inibidor de fosfodiesterase-4) em adolescentes de 12 a 17 anos, mostrou eficácia e segurança semelhantes aos estudos *JADE MONO-1* e 2.¹⁰⁹ *JADE REGIMEN* avaliou a terapia de manutenção em adultos e adolescentes com mais de 12 anos. Foi realizado estudo com fase de indução aberta com ABRO 200 mg em monoterapia por 12 semanas; na fase de manutenção, os pacientes com DA foram randomizados para ABRO 200 mg, ou redução da dose para 100 mg ou placebo, por 40 semanas, indicando que a indução do tratamento com ABRO 200 mg seguido de 100 mg pode ser uma estratégia viável. Houve menos eventos adversos com ABRO 100 mg em comparação com 200 mg na manutenção.¹¹⁰ *JADE EXTEND* analisou a fase de extensão, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do ABRO 100 ou 200 mg em pacientes que já haviam feito uso de DUPI. Mostrou bons resultados mesmo em pacientes com uso prévio do imunobiológico.¹¹¹ Em conclusão, esses estudos (*JADE*) mostraram que o ABRO é eficaz e seguro para tratar a DA moderada a grave.

Monitoramento. A mesma triagem inicial é recomendada para todos os inibidores de JAK: hemograma completo, perfil renal, hepático e lipídico, bem como níveis de creatinina, fosfoquinase e rastreamento de hepatite e TB, incluindo radiografia de tórax.¹¹ A recomendação para o monitoramento é hemograma completo, perfil renal, hepático e lipídico, bem como nível de creatinina, fosfoquinase após quatro semanas de tratamento e, em seguida, a cada três meses durante a terapia ABRO.¹¹

Aprovação. Em setembro de 2021, ABRO recebeu aprovação no Reino Unido e no Japão para o tratamento de adolescentes (> 12 anos) e adultos com DA moderada a grave, elegíveis para terapia sistêmica e com resposta inadequada a outras terapias. Em dezembro de 2021, foi aprovado na União Europeia para adultos; em janeiro de 2022, pelo FDA (EUA) para o tratamento da DA refratária moderada a grave acima de 18 anos, e em fevereiro de 2023, para adolescentes (de 12 a 17 anos).^{11,112,113} No Brasil, recebeu aprovação em junho de 2023, para adolescentes (> de 12 anos) e adultos com DA moderada a grave.¹¹⁴

Consenso. ABRO em dose inicial de 200 mg uma vez ao dia é recomendado para adultos com DA. Após resposta satisfatória, a dose pode ser reduzida para 100 mg/dia. Em pacientes com idade \geq 65 anos e adolescentes, recomenda-se dose inicial de 100 mg uma vez ao dia.⁴ Estudo recente em DA

mostrou melhores resultados com uso de ABRO 200 mg por dia em comparação com DUPI.¹¹⁵

Os especialistas da SBD endossam o uso do ABRO para DA moderada a grave, elegíveis para terapia sistêmica e com resposta inadequada a outras terapias (tabela 5).

Terapias-alvo sistêmicas para pacientes com DA (em análise para aprovação no Brasil)

Traloquinumabe

Mecanismo de ação

Traloquinumabe (TRALO) é anticorpo monoclonal totalmente humano do tipo IgG4 que se liga especificamente à IL-13 e inibe sua interação com os receptores de IL-13.^{116,117}

Segurança

Os principais eventos adversos foram infecção das vias aéreas superiores e conjuntivite (relativamente menos frequente do que com o uso de DUPI).¹¹⁸

Evidência

Em estudos de fase 3 (ECZTRA), pacientes adultos com DA moderada e grave estavam em monoterapia com TRALO 300 mg SC a cada duas semanas, em comparação com placebo.^{118,119} O medicamento foi mais eficaz do que o placebo com redução do prurido, melhora da qualidade do sono, da qualidade de vida e dos escores de gravidade da doença. Os resultados foram IGA 0 ou 1, EASI-75 na semana 16, e a maioria dos respondedores manteve boa resposta na semana 52.¹¹⁸

TRALO foi testado com o uso concomitante de corticosteroides tópicos. Adultos com DA moderada a grave atingiram IGA 0/1 e EASI-75; resultado melhor do que o grupo placebo. Noventa por cento dos respondedores mantiveram a resposta na semana 32.¹¹⁹

Monitoramento

Monitoramento laboratorial não é necessário.¹¹⁹

Aprovação

TRALO obteve aprovação para o tratamento da DA moderada a grave em 22 de junho de 2021 pela EMA na Europa e em 27 de dezembro do mesmo ano pelo FDA (EUA). No Brasil, encontra-se em fase de aprovação.

Consenso

A dose inicial recomendada de TRALO para pacientes com idade igual ou superior a 12 anos é de 600 mg (quatro injeções de 150 mg) e sua dose de manutenção recomendada é de 300 mg (duas injeções de 150 mg) administradas a cada duas semanas.¹¹ A critério do prescritor, a dosagem a cada quatro semanas pode ser considerada para pacientes que apresentarem pele limpa ou quase limpa após 16 semanas de tratamento.¹¹

Especialistas da SBD endossam o uso de TRALO para DA moderada a grave elegíveis para terapia sistêmica e com resposta inadequada a outras terapias, após aprovação pela agência reguladora brasileira.

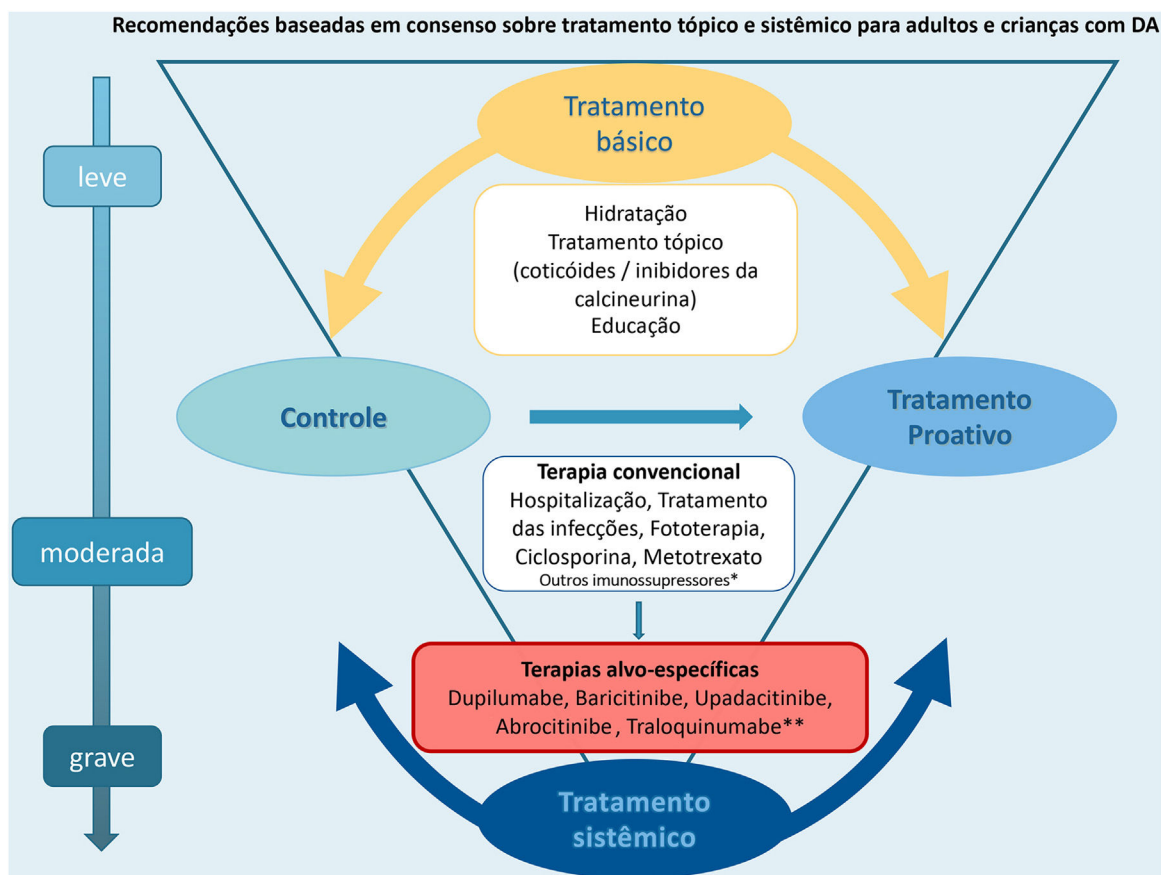


Figura 1 Terapêutica básica e sistêmica da DA: panorama das recomendações com base em consenso dos especialistas da SBD para adultos e crianças. *Outros imunossuppressores: azatioprina e micofenolato de mofetila. ** Em análise para aprovação no Brasil

A [figura 1](#) resume as opções terapêuticas básicas e sistêmicas para DA em crianças e adultos discutidas neste consenso atualizado.

Acreditamos que este estudo possa contribuir para as indicações práticas de uso e prescrição da fototerapia e terapias sistêmicas para pacientes com DA, incluindo o uso do conjunto de instrumentos e escores de avaliação da DA, adicionando e unificando instrumentos e relatos de desfechos de ensaios clínicos e prática clínica para os especialistas brasileiros. Limitações de uso nas diferentes faixas etárias, variações étnico-raciais ou acessibilidade à medicação sistêmica, quer seja convencional ou alvo-específica, são fatores a serem considerados na indicação das opções de tratamento sistêmico para DA.

Suporte financeiro

Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Contribuição dos autores

Coordenadores do projeto

Raquel Leao Orfali: Coordenação do projeto; concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados; análise estatística; redação do artigo e revisão crítica do conteúdo;

obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Valeria Aoki: Coordenação do projeto; concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados; análise estatística; redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Daniel Lorenzini: Coordenação do projeto; concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados; análise estatística; redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Phyllis I. Spuls: Concepção e o desenho do estudo; revisão crítica do conteúdo; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Louise A. A. Gerbens: Concepção e o desenho do estudo; Revisão crítica do conteúdo; Revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Contribuição de autoria dos demais especialistas brasileiros participantes

Aline Bressan: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Anber Ancel Tanaka: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Ana Maria Mósca de Cerqueira: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

André da Silva Hirayama: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Andréa Machado Coelho Ramos: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Carolina Contin Proença: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Claudia Marcia de Resende Silva: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Cristina Marta Maria Laczynski: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Francisca Regina Carneiro: Revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Gleison Duarte: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Gunter Hans Filho: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Heitor de Sá Gonçalves: Revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Lígia Pessoa de Melo: Revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Luna Azulay-Abulafia: Revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Magda Blessmann Weber: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Maria Cecília Rivitti-Machado: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Mariana Colombini Zaniboni: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Marília Ogawa: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Mario Cezar Pires: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Mayra Ianhez: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Paulo Antonio Oldani Felix: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Renan Bonamigo: Revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Roberto Takaoka: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Rosana Lazzarini: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Silmara Cestari: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Silvia Assumpção Soutto Mayor: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Tania Cestari: Redação do artigo e revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Zilda Najjar Prado de Oliveira: Revisão crítica do conteúdo; aprovação final da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Raquel Leao Orfali: Participação em ensaios clínicos da Sanofi e Lilly, e como consultora da Bayer e Abbvie.

Daniel Lorenzini: Participação nos ensaios clínicos da Lilly, consultor da Sanofi, Abbvie e Pfizer.

Valeria Aoki: Participação em ensaios clínicos da Sanofi e Lilly, e como consultora da Abbvie e Pfizer.

Phyllis I. Spuls: Recebeu bolsas de pesquisa independentes departamentais de indústrias farmacêuticas desde dezembro de 2019 para o registro TREAT NL, está envolvido na realização de ensaios clínicos com muitas indústrias farmacêuticas que fabricam medicamentos usados para o tratamento de, por exemplo, psoríase e DA, para o qual a compensação financeira é paga ao departamento/hospital, e é Investigador Principal (PI) do registro nacional *TREATMENT of Atopic eczema* (TREAT) (TREAT NL) e da força-tarefa internacional (*TREAT Registry Taskforce*) sobre fototerapia e terapia sistêmica em adultos e crianças com DA.

Louise A. A. Gerbens: Membro da diretriz europeia (Euro-Guideline) sobre tratamento da DA, membro da diretriz holandesa sobre tratamento da DA, um dos investigadores do registro nacional *TREATMENT of Atopic eczema* (TREAT) (TREAT NL) e da força-tarefa internacional (*TREAT Registry Taskforce*) em fototerapia e terapia sistêmica em adultos e crianças com DA.

Aline Bressan: Palestrante para Janssen e Abbvie.

Anber Ancel Tanaka: Consultor e palestrante para Abbvie, Lilly, Janssen, Sanofi Novartis, Leo Pharma.

Ana Maria Mósca de Cerqueira: Conselho consultivo para L'Oréal, Sanofi, Pierre-Fabre Medihealth, Pfizer, Lilly; palestrante para L'Oréal, Mustela, Theraskin, Pfizer, Conatec, Aché, Bagó, Johnson & Johnson.

André da Silva Hirayama: Palestrante e consultor Janssen, Abbot/Abbvie, Leo Pharma, Boehringer Ingelheim, Novartis; participação em estudos clínicos: Janssen, Abbot/Abbvie, Boehringer Ingelheim, Novartis, Roche, Lilly, Allergan.

Andréa Machado Coelho Ramos: Nenhum.

Carolina Contin Proença: Nenhum.

Claudia Marcia de Resende Silva: Nenhum.

Cristina Marta Maria Laczynski: Consultor e palestrante para Abbvie; palestrante para Leo Pharma, Libbs, Sanofi, Theraskin e Pfizer; participação em estudo clínico para Lilly e Mantecorp.

Francisca Regina Carneiro: Nenhum.

Gleison Duarte: Conselho consultivo e palestrante da Abbvie, Lilly, Janssen, Galderma, Sanofi, Novartis, UCB, Leo Pharma. Participação em ensaio clínico Amgen, Novartis e Sanofi.

Gunter Hans Filho: Participação em estudo clínico Sanofi, Principia Biopharma; palestrante Galderma.

Heitor de Sá Gonçalves: Nenhum.

Lígia Pessoa de Melo: Consultora e palestrante para Galderma, Sanofi e Abbvie.

Luna Azulay-Abulafia: Consultora Galderma; participação em estudos clínicos Pfizer e Lilly.

Magda Blessmann Weber: Palestrante para Lilly e Abbvie; pesquisador clínico da Lilly e da Sanofi.

Maria Cecília Rivitti-Machado: Conselho consultivo, consultoria e palestrante para Abbvie, Novartis, Pfizer, Sanofi, Janssen, Mantecorp.

Mariana Colombini Zaniboni: Nenhum.

Marília Marufuji Ogawa: Nenhum.

Mario Cezar Pires: Conselho consultivo, consultoria e palestrante para Abbvie, Sanofi, Pfizer, Janssen-Cilag, Ely-Lilly, Novartis, UCB, LeoPharma, Amgen, Sandoz.

Mayra Ianhez: Participação como palestrante da Sanofi, Abbvie, Janssen, Novartis, Galderma, Theraskin, Pfizer e em conselhos consultivos da Sanofi, Abbvie, Janssen, Novartis e Galderma.

Paulo Antônio Oldani Félix: Consultor e palestrante para Abbvie, Sanofi, Pfizer, Janssen-Cilag, Ely-Lilly, Novartis, UCB, LeoPharma, Amgen, Sandoz.

Renan Bonamigo: Nenhum.

Roberto Takaoka: Consultor da Pfizer e Johnson & Johnson.

Rosana Lazzarini: Nenhum.

Silmara Cestari: Conselho consultivo e palestrante da Abbvie, Biolab, Grupo L'Oreal, Johnson & Johnson, Leo Pharma, Libbs, Mustela-Expanciense, Sanofi, Pfizer.

Silvia Assumpção Soutto Mayor: Conselho consultivo para Sanofi e palestrante para Abbvie, Pfizer, Sanofi, Libbs, Mustela-Expanciense

Tania Cestari: Nenhum.

Zilda Najjar Prado de Oliveira: Nenhum.

Agradecimentos

Ao Prof. Bernardo Gontijo (*in memoriam*), por toda uma vida dedicada à Dermatologia brasileira, e por todo auxílio e apoio no consenso anterior sobre o manejo terapêutico da dermatite atópica, da Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Referências

1. Vermeulen FM, Gerbens LAA, Schmitt J, Deleuran M, Irvine AD, Logan K, et al. The European TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce survey: prescribing practices in Europe for phototherapy and systemic therapy in adult patients with moderate-to-severe atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2020;183:1073-82.
2. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, et al. Update "Systemic treatment of atopic dermatitis" of the S2k-guideline on atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19:151-68.
3. Drucker AM, Lam M, Flohr C, Thyssen JP, Kabashima K, Bissonnette R, et al. Systemic therapy for atopic dermatitis in older adults and adults with comorbidities: a scoping review and International Eczema Council Survey. *Dermatitis*. 2022;33:200-6.
4. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: update of a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022;158:523-32.
5. homeforeczema.org [Internet]. UK: Harmonizing Outcome Measures for Eczema (HOME). [citado em 4 abr. 2023]. Disponível em: <http://www.homeforeczema.org/>.
6. Williams HC, Schmitt J, Thomas KS, Spuls PI, Simpson EL, Apfelbacher CJ, et al. The HOME Core outcome set for clinical trials of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:1899-911.
7. de Villiers MR, de Villiers PJ, Kent AP. The Delphi technique in health sciences education research. *Med Teach*. 2005;27:639-43.
8. Junger S, Payne SA, Brine J, Radbruch L, Brearley SG. Guidance on Conducting and Reporting DELphi Studies (CREDES) in palliative care: recommendations based on a methodological systematic review. *Palliat Med*. 2017;31:684-706.
9. Avery AJ, Savelyich BS, Sheikh A, Cantrill J, Morris CJ, Fernando B, et al. Identifying and establishing consensus on the most important safety features of GP computer systems: e-Delphi study. *Inform Prim Care*. 2005;13:3-12.
10. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, Zaniboni MC, Oliveira ZNP, Rivitti-Machado MC, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94:67-75.
11. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Valle GA, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:1409-31.
12. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Valle GA, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:1904-26.
13. De Bruin-Weller M, Biedermann T, Bissonnette R, Deleuran M, Foley P, Girolomoni G, et al. Treat-to-target in atopic dermatitis: an International Consensus on a set of core decision points for systemic therapies. *Acta Derm Venereol*. 2021;101:adv00402.
14. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156:659-67.
15. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336:1106-10.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336:1049-51.
17. Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, Arden-Jones MR, Barbarot S, Deleuran M, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:623-33.
18. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1980;92:44-7.
19. Vakharia PP, Chopra R, Silverberg JI. Systematic review of diagnostic criteria used in atopic dermatitis randomized controlled trials. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:15-22.
20. Williams HC, Burney PG, Strachan D, Hay RJ, The UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994;131:397-405.
21. Vincent R, Chalmers JR, McWilliams C, Thomas KS, Dodd S, Rogers N, et al. Assessing uptake of the Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) core outcome set and recommended instruments. *Br J Dermatol*. 2020;183:566-8.
22. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, et al. American Academy of Dermatology Guidelines: awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86:1335-6.
23. Campanati A, Bianchelli T, Gesuita R, Foti C, Malara G, Micali G, et al. Comorbidities and treatment patterns in adult patients with atopic dermatitis: results from a nationwide multicenter study. *Arch Dermatol Res*. 2022;314:593-603.
24. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121:604-12.

25. Gilaberte Y, Perez-Gilaberte JB, Poblador-Plou B, Bliker-Bueno K, Gimeno-Miguel A, Prados-Torres A. Prevalence and comorbidity of atopic dermatitis in children: a large-scale population study based on real-world data. *J Clin Med*. 2020;9:1632.
26. Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD, Roekevisch E, Lee-flang MMG, Spuls PI. Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018;178:1288–96.
27. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol*. 2014;170:501–13.
28. Jaworek A, Szafraniec K, Jaworek M, Matusiak L, Wojas-Pelc A, Szepletowski JC. Itch relief in atopic dermatitis: comparison of narrowband ultraviolet B radiation and cyclosporine treatment. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:adv00291.
29. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int*. 2013;62:151–61.
30. Choi JY, Owusu-Ayim M, Dawe R, Ibbotson S, Fleming C, Foerster J. Narrowband ultraviolet B phototherapy is associated with a reduction in topical corticosteroid and clinical improvement in atopic dermatitis: a historical inception cohort study. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46:1067–74.
31. Musters AH, Mashayekhi S, Harvey J, Axon E, Lax SJ, Flohr C, et al. Phototherapy for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;10(10):CD013870.
32. Pacifico A, Iacovelli P, Damiani G, Ferraro C, Cazzaniga S, Conic RRZ, et al. 'High dose' vs 'medium dose' UVA1 phototherapy in Italian patients with severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:718–24.
33. Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, Laaper-Ertmann M, Bou-sena MT, Sigurdsson V, et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:77–84.
34. Kemény L, Varga E, Novak Z. Advances in phototherapy for psoriasis and atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:1205–14.
35. Ben Mordehai Y, Barzilai A, Dalal A, Pavlotsky F. Long-term narrowband UV-B efficacy in moderate to severe atopic dermatitis. *Dermatitis*. 2022;33:282–6.
36. Dayal S, Pathak K, Sahu P, Jain VK. Narrowband UV-B phototherapy in childhood atopic dermatitis: efficacy and safety. *An Bras Dermatol*. 2017;92:801–6.
37. Xiao H, Gu X, Huang Y, Zhu W, Shen M. Phototherapy for atopic dermatitis: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022;38:233–40.
38. Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:511–20.
39. Perez HC, Benavides X, Perez JS, Pabon MA, Tschen J, Maradei-Anaya SJ, et al. Basic aspects of the pathogenesis and prevention of non-melanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: a review. *Int J Dermatol*. 2017;56:370–8.
40. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Narrowband ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;2012–6. Jun 23;357(9273).
41. [Internet]. Manual Prático de Fototerapia 2020. Sociedade Brasileira de Dermatologia. [citado em 4 abr. 2023]. Disponível em: <<https://issuu.com/sbd.br/docs/sbd-manual.pratico.fototerapia-2020v3>>.
42. Freitas THPd, Souza DAFd. Systemic corticosteroids in dermatological practice Part I – Main adverse effects. *An Bras Dermatol*. 2007;82:63–70.
43. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353:1711–23.
44. Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt LT Jr. Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. *Dermatol Ther*. 2007;20:187–205.
45. Yu SH, Drucker AM, Leibold M, Silverberg JL. A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:733–40.
46. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess*. 2000;4:1–191.
47. Megna M, Napolitano M, Patrino C, Villani A, Balato A, Monfrecola G, et al. Systemic treatment of adult atopic dermatitis: a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7:1–23.
48. Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2021;76:1053–76.
49. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9:CD013206.
50. Ferrini S, Moretta A, Biassoni R, Nicolini A, Moretta L. Cyclosporin-A inhibits IL-2 production by all human T-cell clones having this function, independent of the T4/T8 phenotype or the coexpression of cytolytic activity. *Clin Immunol Immunopathol*. 1986;38:79–84.
51. Yilmaz DE, Kirschner K, Demirci H, Himmerkus N, Bachmann S, Mutig K. Immunosuppressive calcineurin inhibitor cyclosporine A induces proapoptotic endoplasmic reticulum stress in renal tubular cells. *J Biol Chem*. 2022;298:101589.
52. van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JMPA, Christoffers WA, Kievit W, de Jong EMGJ, et al. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2015;172:1621–7.
53. Harper JL, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol*. 2000;142:52–8.
54. Venkataramanan R, Starzl TE, Yang S, Burckart GJ, Ptachcinski RJ, Shaw BW, et al. Biliary excretion of cyclosporine in liver transplant patients. *Transplant Proc*. 1985;17:286–9.
55. Flohr C, Rosala-Hallas A, Jones AP, Beattie P, Baron S, Browne F, et al. Efficacy and safety of ciclosporin versus methotrexate in the treatment of severe atopic dermatitis in children and young people (TREAT): a multicentre, parallel group, assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2023. doi:10.1093/bjd/ljad281. Epub ahead of print. PMID: 37722926.
56. van der Schaft J, van Zuilen AD, Deinum J, Bruijnzeel-Koomen CA, Bruin-Weller MS. Serum creatinine levels during and after long-term treatment with cyclosporine A in patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:963–7.
57. Vestergaard C, Wollenberg A, Thyssen JP. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) Position Paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:426–7.
58. consultas.anvisa [Internet]. Consultas. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [citado em 4 abr. 2023]. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510157360015/?substancia=1999>>.
59. Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic J, Mooranian A, Al-Salami H, et al. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Mol Biol Rep*. 2020;47:4699–708.

60. Holliday AC, Moody MN, Berlingeri-Ramos A. Methotrexate: role of treatment in skin disease. *Skin Therapy Lett.* 2013;18:4–9.
61. Grim J, Chladek J, Martinkova J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in non-neoplastic diseases. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:139–51.
62. Samorano LP, Takaoka R, Zaniboni MC, Aoki V. Methotrexate for atopic dermatitis in adults: a prospective study from a reference center in Brazil. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19:294–6.
63. Diani M, Grasso V, Altomare G. Methotrexate: practical use in dermatology. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151:535–43.
64. Hollywood A, O’Keefe C, Boggs J, Feighery C, Collins S. The utility of subcutaneous methotrexate for chronic plaque psoriasis in a real-world setting. *Br J Dermatol.* 2020;182:1290–1.
65. Bedoui Y, Guillot X, Selambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an old drug with new tricks. *Int J Mol Sci.* 2019;20:5023.
66. Arnone M, Takahashi MDF, Carvalho AVE, Bernardo WM, Bressan AL, Ramos AMC, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2019;94:76–107.
67. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41:1049–60.
68. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:824–37.
69. Bressan AL, Silva RS, Fontenelle E, Gripp AC. Immunosuppressive agents in Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2010;85:9–22.
70. Affleck A, Goudie A, Smith R. Fatal, incidental, idiopathic pulmonary fibrosis in a patient receiving long-term low-dose methotrexate for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44:591–2.
71. Pradhan S, Sirka CS, Rout AN, Dash G, Sahu K. Acute methotrexate toxicity due to overdosing in psoriasis: a series of seven cases. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10:64–8.
72. AlJohani NI. Role of folinic acid in methotrexate-based prophylaxis of graft-versus-host disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology.* 2021;26:620–7.
73. Raaby L, Zachariae C, Ostensen M, Heickendorff L, Thielsen P, Gronbaek H, et al. Methotrexate use and monitoring in patients with psoriasis: a consensus report based on a danish expert meeting. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:426–32.
74. Li Z, Radin A, Li M, Hamilton JD, Kajiwara M, Davis JD, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of dupilumab in healthy adult subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9:742–55.
75. Kamal MA, Kovalenko P, Kosloski MP, Srinivasan K, Zhang Y, Rajadhyaksha M, et al. The posology of dupilumab in pediatric patients with atopic dermatitis. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110:1318–28.
76. Akinlade B, Guttman-Yassky E, Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019;181:459–73.
77. Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, van Luijk C, Seegraber M, Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1778–80.
78. Paller AS, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, Gonzalez ME, et al. Laboratory safety from a randomized 16-week phase III study of dupilumab in children aged 6 months to 5 years with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Paediatr Drugs.* 2023;25:67–77.
79. Kreesan FC, Al-Janabi A, Warren RB, Hunter HJA. Real-world experience and laboratory monitoring of dupilumab in patients with moderate to severe atopic dermatitis in a tertiary centre. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11:149–60.
80. gov.br [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Dupixent (dupilumabe): nova indicação. [citado em 4 abr. 2023]. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/dupixent-dupilumabe-nova-indicacao>>.
81. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:2335–48.
82. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, 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. *Lancet.* 2017;389:2287–303.
83. Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, 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 (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol.* 2018;178:1083–101.
84. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156:44–56.
85. Paller AS, Siegfried EC, Thaci D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1282–93.
86. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400:908–19.
87. consultas.anvisa [Internet]. Consultas. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dupixent approval. [citado em 4 abr. 2023]. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351189487201920/?nomeProduto=Dupixent>>.
88. Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148:927–40.
89. Bieber T, Paller AS, Kabashima K, Feely M, Rueda MJ, Terres JAR, et al. Atopic dermatitis: pathomechanisms and lessons learned from novel systemic therapeutic options. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:1432–49.
90. Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:667–77.
91. Ferreira S, Guttman-Yassky E, Torres T. Selective JAK1 Inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: focus on upadacitinib and abrocitinib. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21:783–98.
92. Hoy SM. Baricitinib: a review in moderate to severe atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23:409–20.
93. Bieber T, Katoh N, Simpson EL, Marjolein DB-W, Thaçy D, Torreló A, et al. Safety of baricitinib for the treatment of atopic dermatitis over a median of 1.6 years and up to 3.9 years of treatment: an updated integrated analysis of eight clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2023;34:2161812.
94. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-

- severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* 2020;183:242–55.
95. Reich K, DeLozier AM, Nunes FP, Thyssen JP, Eichenfield LF, Wollenberg A, et al. Baricitinib improves symptoms in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: patient-reported outcomes from two randomized monotherapy phase III trials. *J Dermatolog Treat.* 2022;33:1521–30.
 96. gov.br [Internet]. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Olumiant® (Baricitinibe): nova indicação. [citado em 4 abr. 2023]. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/olumiant-r-baricitinibe-nova-indicacao>>.
 97. Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrbach K, Mickle K, Cappelleri JC, Romero W, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:1797–810.
 98. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2021;397:2151–68.
 99. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HC, Katoh N, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of follow-up data from the measure up 1 and measure up 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2022;158:404–13.
 100. Blauvelt A, Ladizinski B, Prajapati V, Laquer V, Fischer A, Eisman S, et al. Efficacy and safety of switching from dupilumab to upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label extension trial. *Br J Dermatol.* 2022;186:E142–E.
 101. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157:1047–55.
 102. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, Hong HC, Papp KA, Reich K, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:877–84.
 103. Reich K, Teixeira HD, Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397:2169–81.
 104. consultas.anvisa [Internet]. Consultas. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Rinvoq (Upadacitinibe). [citado em 4 abr. 2023]. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#!/medicamentos/25351057673201909/?nomeProduto=RINVOQ>>.
 105. Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergol Int.* 2022;71:40–6.
 106. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396:255–66.
 107. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156:863–73.
 108. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C, et al. Efficacy and safety of oral Janus kinase 1 inhibitor sbrocitinib for patients with atopic dermatitis: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2019;155:1371–9.
 109. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in combination with topical therapy in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: the JADE TEEN randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157:1165–73.
 110. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:104–12.
 111. Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, Deleuran M, Shumack S, Valdez H, et al. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol.* 2022;87:351–8.
 112. Deeks ED, Duggan S. Abrocitinib: first approval. *drugs.* 2021;81:2149–57.
 113. accessdata.fda [Internet]. Abrocitinib FDA approval for adults and pediatric patients 12 years of age and older with refractory, moderate-to-severe AD 2023. [citado em 4 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/213871s001lbl.pdf>.
 114. [Internet] ANVISA. <https://consultas.anvisa.gov.br/#!/bulario/q/?nomeProduto=cibinq>.
 115. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384:1101–12.
 116. Popovic B, Breed J, Rees DG, Gardener MJ, Vinall LM, Kemp B, et al. Structural characterisation reveals mechanism of IL-13-neutralising monoclonal antibody tralokinumab as inhibition of binding to IL-13R α 1 and IL-13R α 2. *J Mol Biol.* 2017;429:208–19.
 117. Duggan S. Tralokinumab: first approval. *Drugs.* 2021;81:1657–63.
 118. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol.* 2021;184:437–49.
 119. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol.* 2021;184:450–63.