

Controlo a longo prazo da dermatite atópica em doentes sob terapêutica com dupilumab – Um estudo multicêntrico

Long-term control of atopic dermatitis in patients treated with dupilumab – A multicentric study

Data de receção / Received in: 29/03/2022

Data de aceitação / Accepted for publication in: 08/09/2022

Rev Port Imunoalergologia 2023; 31 (1): 31-43

Rita Limão¹ , Rita Brás¹ , Marta Neto¹ , Rosa Anita Fernandes² , Cristina Lopes Abreu² ,
Célia Costa¹ , Joana Cosme¹ , Fátima Duarte¹ , Ana Mendes¹ , Amélia Spínola Santos¹ ,
Manuel Branco Ferreira^{1,3} , Elisa Pedro¹ , Anabela Lopes¹ 

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria – Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

² Unidade de Imunoalergologia, Hospital Pedro Hispano – Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal

³ Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa; Lisboa, Portugal

Este trabalho recebeu o 2.º prémio para melhor comunicação oral na sessão “Alergia cutânea” na 42.ª Reunião Anual da SPAIC.

Contribuição dos autores: Todos os autores declaram que participaram na conceção e desenho, na obtenção e análise dos resultados e na redação do manuscrito.

RESUMO

Fundamentos: A dermatite atópica (DA) afeta significativamente a qualidade de vida dos doentes. **Objetivos:** Avaliar o controlo da doença a longo prazo em doentes com DA sob dupilumab (DUP) e a aplicabilidade e relevância do *Atopic dermatitis control tool* (ADCT) neste contexto. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo de doentes com DA seguidos em consulta de Imunoalergologia em 2 centros hospitalares, que completaram pelo menos 6 meses de DUP. O controlo da doença foi avaliado através do ADCT. Foram avaliadas correlações entre o ADCT e a duração da DA, scores de avaliação clínica SCORAD, EASI, DLQI, escalas numéricas (NRS) do prurido e sono, IgE total e eosinofilia. Analisamos a evolução destes scores e biomarcadores ao longo do tratamento relativamente ao valor basal (T0) e as diferenças entre os doentes bem e mal controlados relativamente a estas variáveis. **Resultados:** Foram incluídos 29 doentes, 51,7% do género feminino, idade média de 35,6 anos, duração mediana da DA

<http://doi.org/10.32932/rpia.2023.03.101>

de 29 anos e duração média do DUP de 14 meses. De acordo com o ADCT, 12 doentes (41%) reportaram mau controlo da DA. Globalmente verificou-se uma redução significativa no EASI, SCORAD, NRS-prurido, NRS-sono e DLQI desde T0 até ao momento de avaliação do ADCT. O grupo dos doentes bem controlados de acordo com o ADCT apresentou redução significativa no valor mediano do SCORAD, EASI e DLQI independentemente da duração do tratamento. A mediana de IgE total diminuiu significativamente aos 6 e 12 meses de DUP. Doentes com mau controlo da DA, de acordo com o ADCT, apresentaram valores de IgE total basal inferiores e doentes com IgE total basal mais elevada tiveram uma melhoria mais acentuada no DLQI sob DUP. **Conclusões:** Neste estudo, 41% dos doentes reportaram mau controlo da DA de acordo com o ADCT. Verificou-se uma correlação positiva entre ADCT e SCORAD e DLQI avaliados no mesmo momento temporal. Valores de IgE total basal inferiores associaram-se a mau controlo da DA, de acordo com o ADCT.

Palavras-chave: Dermatite atópica, atopic dermatitis control tool, biomarcadores, dupilumab, tratamento.

© 2023 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Background: Atopic dermatitis (AD) significantly affects patients' quality of life. **Objectives:** To assess long-term disease control in AD patients receiving dupilumab (DUP) treatment and the applicability and relevance of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT) in this context. **Methods:** A retrospective observational study of patients with AD followed in an immunology outpatient clinic in 2 Hospital Centers, who completed at least 6 months of DUP. Disease control was assessed using the ADCT in a single moment. Correlations between ADCT and AD duration, severity assessment scores SCORAD, EASI, DLQI, numerical scales (NRS) of pruritus and sleep, total IgE and eosinophilia were evaluated. We analyzed the evolution of these scores and biomarkers over the course of treatment in relation to baseline (T0) and the differences between well and poorly controlled patients for these variables. **Results:** 29 patients were included, 51.7% female, mean age of 35,6 years, median AD duration of 29 years and mean duration of DUP of 14 months. According to ADCT, 12 patients (41%) reported poor AD control. Globally, there was a significant reduction in EASI, SCORAD, NRS-pruritus, NRS-sleep, and DLQI from T0 to the time of ADCT assessment. Patients well-controlled according to ADCT had a significant reduction in the median score of SCORAD, EASI, and DLQI irrespective of the duration of treatment. Median total IgE significantly decreased at 6 and 12 months of DUP. Patients with poor AD control according to the ADCT had lower baseline total IgE values and patients with higher baseline total IgE had a greater improvement in DLQI under DUP. **Conclusions:** In this study, 41% of patients reported poor AD control according to the ADCT. There was a positive correlation between ADCT and SCORAD and DLQI evaluated at the same time point. Lower baseline total IgE values were associated with poor AD control according to ADCT.

Keywords: Atopic dermatitis, atopic dermatitis control tool, biomarkers, dupilumab, treatment.

© 2023 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é a doença inflamatória crónica cutânea mais frequente, afeta até 20% das crianças e 2-8% dos adultos na maioria dos países do mundo (1). Do estudo multicêntrico de Odhiambo *et al.* estimou-se que, em Portugal, a prevalência de sintomas de DA nas faixas etárias dos 6-7 anos e 13-14 anos foi de 9,3% e 5,2%, respetivamente (2).

A DA é frequentemente a primeira manifestação da doença alérgica. Estima-se que 50% dos casos surjam no primeiro ano de vida e 85% dos doentes desenvolvam sintomas nos primeiros 5 anos de vida. Esta não é uma patologia exclusiva da faixa etária pediátrica e aproximadamente 1 em 4 adultos com DA reportam o início dos sintomas durante a idade adulta (3), existindo casos reportados com início \geq 60 anos, estimando-se uma prevalência de DA de 2-3% na população idosa (4).

A sua fisiopatologia é complexa, envolvendo fatores genéticos (por exemplo, mutações do gene da filagrina) e ambientais (como alérgenos e alterações do microbioma cutâneo). Tem por base uma disfunção da imunidade inata e adaptativa com inflamação predominantemente T2 (5).

Caracteriza-se clinicamente por lesões cutâneas papulovesiculares intensamente pruriginosas que evoluem para descamação, alteração da pigmentação e posterior liquenificação, afetando significativamente, de forma negativa, a qualidade de vida dos doentes. O diagnóstico de DA é clínico e baseia-se nos critérios sugeridos por Hanifin and Rajka (6).

O tratamento da DA deve ser orientado de acordo com a sua gravidade, tendo por base a instituição de medidas gerais, como a utilização diária de emolientes e a terapêutica farmacológica, como a aplicação de corticoides e/ou imunossuppressores tópicos nas zonas de lesões ativas, em esquema de alívio e/ou proativo. No caso das exacerbações agudas pode haver indicação para a utilização de corticoides orais por curtos períodos de tempo. Nos casos de maior gravidade, sem controlo com a terapêutica de 1.^a e 2.^a linha, os imunossuppressores

sistémicos posicionam-se na 3.^a linha, sendo que o único tratamento *on label* na Europa nesta categoria é a ciclosporina, aprovada para o tratamento de adultos com DA, podendo ser usada *off label* em idade pediátrica. O metotrexato e a azatioprina podem ser considerados como alternativas *off label* (7).

O tratamento da DA tem vindo a evoluir para uma medicina de precisão/personalizada. Um grande avanço científico e clínico surgiu com o desenvolvimento do dupilumab, um anticorpo monoclonal totalmente humano que tem como alvo a subunidade alfa do recetor da IL-4, desta forma inibindo a sinalização IL-4/IL-13, citocinas-chave nas doenças inflamatórias T2, como a DA. Atualmente está aprovado para o tratamento da DA moderada a grave em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e para o tratamento da DA grave em crianças dos 6 aos 11 anos, que são candidatos a terapêutica sistémica (8).

A avaliação e monitorização do tratamento com dupilumab inclui uma observação médica, com avaliação da gravidade e atividade da doença através dos scores EASI (*Eczema area and severity index*) e SCORAD (*SCORing atopic dermatitis*), e avaliação da qualidade de vida através do questionário DLQI (*Dermatological life quality of life index*) (9).

Os ensaios clínicos e os estudos de vida real demonstraram uma melhoria significativa dos scores de gravidade e qualidade de vida dos doentes com DA moderada a grave sob tratamento com dupilumab (10,11), sendo que, até à data, não existem biomarcadores inflamatórios e imunológicos que possam prever boa ou má resposta ao tratamento (12).

Recentemente foi desenvolvida uma outra ferramenta para avaliação do controlo da DA, testada e validada nos Estados Unidos da América, o *Atopic dermatitis control tool* (ADCT) (13, 14), com versão traduzida e validada para português de Portugal. É constituída por 6 perguntas que permitem avaliar as dimensões de controlo da DA identificadas como relevantes por doentes e médicos, nomeadamente gravidade dos sintomas da DA, frequên-

cia de episódios intensos de prurido, extensão do incómodo relacionado com a DA, impacto da DA no sono, nas atividades diárias e no humor ou nas emoções. Atualmente a avaliação do ADCT ocorre por um método visual e uma avaliação numérica. O método visual implica que a doença não esteja controlada se uma das respostas do doente se situar na área de caixas azuis da tabela ADCT (15) (Anexo I).

Por ser um questionário breve e de fácil leitura, foi concebido para facilitar, na prática clínica diária, um diálogo pertinente entre doentes e médicos sobre o controlo da DA, permitindo melhorar a monitorização da doença.

O estudo aqui descrito teve como objetivos avaliar o controlo da doença a longo prazo em doentes com DA sob tratamento com dupilumab e avaliar a aplicabilidade e relevância da ferramenta ADCT neste contexto.

MÉTODOS

Desenho do estudo, população e colheita de dados

Estudo observacional retrospectivo que incluiu doentes com DA seguidos em consulta de Imunoalergologia em dois centros hospitalares portugueses. Os doentes completaram pelo menos 6 meses de tratamento com dupilumab numa dose inicial de 600mg (2 injeções de 300mg) seguida por 300mg administrados em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea (8).

O controlo da doença foi avaliado através do questionário ADCT num único momento temporal. Considerou-se mau controlo uma pontuação ≥ 7 pontos ou uma resposta na área de caixas azuis na tabela ADCT, de acordo com a interpretação recomendada e validada (15); (Anexo I).

Foram avaliadas correlações entre o ADCT e a duração da doença, scores de gravidade SCORAD e EASI, escalas numéricas (NRS) do prurido e sono, escala de qualidade de vida DLQI, IgE total e número total de eosinófilos no sangue periférico. Foram ana-

lisadas a evolução dos scores de gravidade da doença e de qualidade de vida, bem como a evolução dos biomarcadores IgE total e eosinófilos ao longo do tratamento com dupilumab em relação ao valor basal, definido como T0.

Neste sentido, foi feita uma avaliação clínica incluindo todos os scores referidos antes do início do tratamento com dupilumab e no momento da avaliação do ADCT, realizada entre os 6 e 12 meses de tratamento com dupilumab em 12 doentes (41,4%) e depois dos 12 meses em 17 doentes (58,6%). A avaliação laboratorial foi feita em T0 e depois aos 6 e 12 meses de terapêutica com dupilumab. Por fim, os doentes foram divididos em dois grupos, bem controlados e mal controlados, de acordo com o ADCT, e foi avaliada a diferença entre grupos no que diz respeito à duração da DA, scores de avaliação da gravidade e qualidade de vida e evolução dos biomarcadores.

Análise estatística

As variáveis categóricas são apresentadas como frequências e percentagens e as variáveis contínuas como médias e desvios-padrão (variáveis com distribuição normal) ou medianas e amplitude interquartil (variáveis com distribuição assimétrica). A distribuição normal foi confirmada pelo teste de Shapiro-Wilk ou pela análise dos valores de assimetria e achatamento. Para a análise bivariada foram utilizados os teste T-student ou Mann-Whitney para comparação de variáveis entre os grupos de doentes bem e mal controlados de acordo com o ADCT, e os testes T-emparelhado ou Wilcoxon para avaliação da evolução dos biomarcadores e scores de gravidade e qualidade de vida ao longo do tratamento com dupilumab. Para avaliar a correlação entre o ADCT e os biomarcadores e scores de avaliação da DA foram usados o coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman, conforme apropriado. Valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística foi realizada com recurso ao software IBM-SPSS (versão 25.0).

RESULTADOS

Características da população e controlo da DA

Foram incluídos 29 doentes, 15 (51,7%) do género feminino, com idade média de $35,6 \pm 12$ anos [17-61]. A idade média do diagnóstico da DA foi de $6,1 \pm 8,91$ anos [1-30] e a duração mediana da doença de 29 anos (AIQ 17) [14-47]. A duração média de tratamento com dupilumab foi de $14 \pm 6,68$ meses [6-28], sendo que 12 doentes (41,4%) cumpriram menos de 1 ano de tratamento. A coorte de doentes selecionada é proveniente de uma consulta de Imunoalergologia de dois centros hospitalares, com um endofenótipo de DA bem definido, com inflamação predominantemente T2, presença de sensibilização alérgica e com outras doenças atópicas associadas (Tabela 1).

A pontuação média do ADCT foi de $3,96 \pm 3,2$ [0-12]. Nesta amostra, 12 doentes (41,4%) reportaram mau controlo da DA de acordo com o ADCT, sendo que, no momento desta avaliação, 6 (50%) tinham completado menos de 1 ano de dupilumab, com uma duração média de tratamento de $12 \pm 7,8$ meses neste subgrupo

de doentes. Não se verificou uma diferença significativa na mediana do ADCT entre os doentes com menos e mais de 1 ano de tratamento com dupilumab, no entanto salienta-se a percentagem mais elevada de doentes bem controlados no grupo que completou mais de 1 ano de tratamento (64,7%), em comparação com o grupo que não atingiu 1 ano (50%). Curiosamente, o grupo de doentes sob dupilumab há mais de 1 ano apresentou uma mediana de EASI basal inferior aos doentes com menos de 1 ano de tratamento (22,2 vs 41,3), podendo a diferença da gravidade basal da DA influenciar o resultado do controlo da doença (Tabela 2).

Evolução dos scores de avaliação da gravidade da DA e dos biomarcadores ao longo do tratamento com dupilumab

Globalmente verificou-se uma redução significativa no EASI, SCORAD, NRS-prurido, NRS-sono e DLQI desde o início do tratamento com dupilumab (T0) até ao momento em que foi avaliado o controlo da DA através da ferramenta ADCT, referido como o momento atual

Tabela 1. Caracterização demográfica e clínica da população do estudo

Género feminino / masculino, n (%)		15 (51,7) / 14 (48,3)
Idade, média \pm DP [mín-máx], anos		$35,6 \pm 12$ [17-61]
Idade ao diagnóstico da DA, média \pm DP [mín-max], anos		$6,1 \pm 8,91$ [1-30]
Duração da DA, mediana; AIQ [mín-máx], anos		29; 17 [14-47]
Duração do DUP, média \pm DP [mín-max], meses < 1 ano de DUP / > 1 ano DUP, n (%)		$14 \pm 6,68$ [6-28] 12 (41,4) / 17 (58,6)
Outras doenças atópicas, n (%)	Rinite alérgica	27 (93,1)
	Conjuntivite alérgica	11 (38)
	Asma alérgica	19 (65,5)
	Alergia alimentar	6 (20,7)
Sensibilização alérgica*, n (%)	Ácaros	29 (100)
	Pólenes	21 (72,4)
	Epitélios	18 (62,1)
	Fungos	7 (24,1)

AIQ: amplitude interquartil; DA: dermatite atópica; DP: desvio-padrão; DUP: dupilumab; * testes cutâneos em picada positivos (pápula \geq 3mm)

Tabela 2. Evolução do valor mediano do SCORAD, EASI e DLQI desde T0 até ao momento atual de acordo com o controlo da doença definido pelo ADCT e com a duração do tratamento com dupilumab

		SCORAD (T0 > atual)	P*	EASI (T0 > atual)	P*	DLQI (T0 > atual)	P*
<1 ano DUP (n=12)	Mau controlo (n=6)	77,7 > 40,2	0,028	41,3 > 10	0,028	16 > 4	0,028
	Bom controlo (n=6)	73 > 25,6	0,043	46,2 > 6,2	0,048	14 > 1	0,043
≥1 ano DUP (n=17)	Mau controlo (n=6)	69,1 > 13,5	0,048	23,6 > 2,6	0,109	19 > 4	0,041
	Bom controlo (n=11)	69,5 > 18,6	0,005	19,9 > 1,9	0,008	21 > 1,5	0,008

DLQI: *Dermatological life quality of life index*; DUP: dupilumab; EASI: *eczema area and severity index*; SCORAD: *SCORing atopic dermatitis*; * valores $p < 0,05$ considerados estatisticamente significativos.

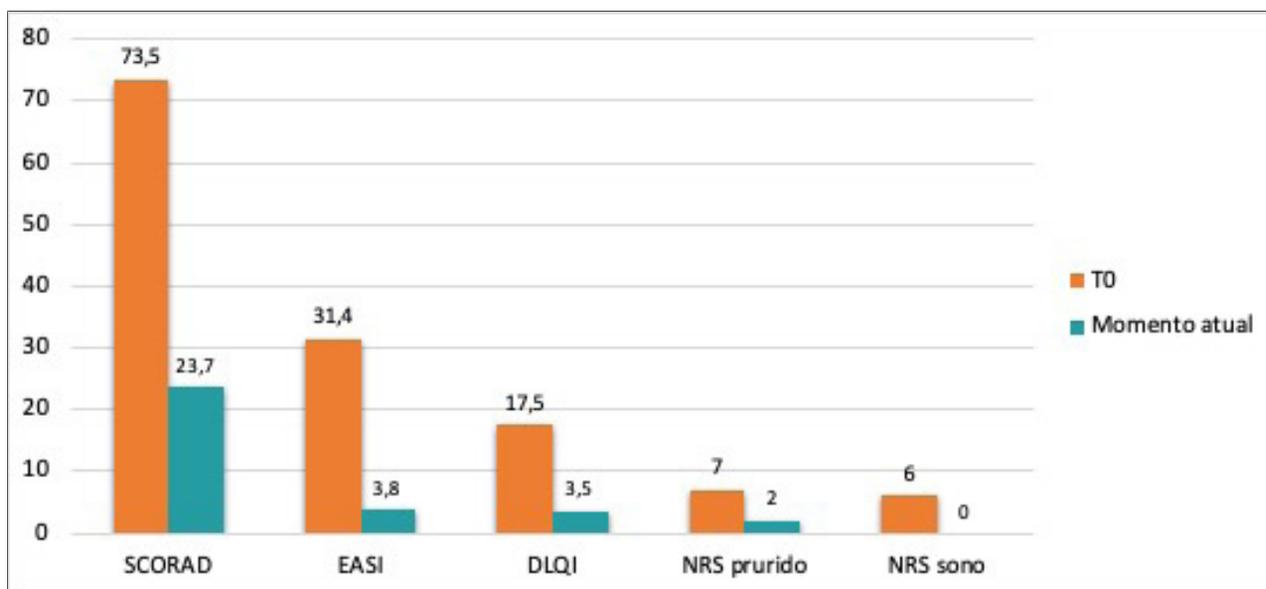


Figura 1. Evolução dos scores de avaliação da gravidade da DA ao longo do tratamento com dupilumab

($p < 0,001$) (Figura 1). Dividindo os doentes por grupos, com menos ou mais de 1 ano de tratamento com dupilumab e com mau ou bom controlo da DA de acordo com o ADCT, e analisando a evolução dos scores EASI, SCORAD e DLQI, verificou-se uma redução significativa do valor mediano destes scores em todos os grupos, com exceção da evolução do EASI no grupo de doentes sob

dupilumab há mais de 1 ano que se consideraram mal controlados, cuja redução não foi estatisticamente significativa (Tabela 2).

Avaliando os biomarcadores, o valor mediano da IgE total antes do início do dupilumab foi de 12668 U/mL (mínimo 6313 U/mL, máximo 24192 U/mL) e a mediana de IgE total diminuiu significativamente aos 6 (T6) e 12

(T12) meses de terapêutica, relativamente a T0 (Figura 2). Não se verificou o mesmo no valor de eosinófilos, ou seja, a mediana de eosinófilos não diferiu significativamente em relação ao basal nos diferentes *timepoints* (Figura 3).

Avaliação das diferenças entre grupos (bem vs mal controlados) de acordo com a pontuação do ADCT

Os doentes bem controlados de acordo com o ADCT apresentaram valores atuais tendencialmente mais baixos

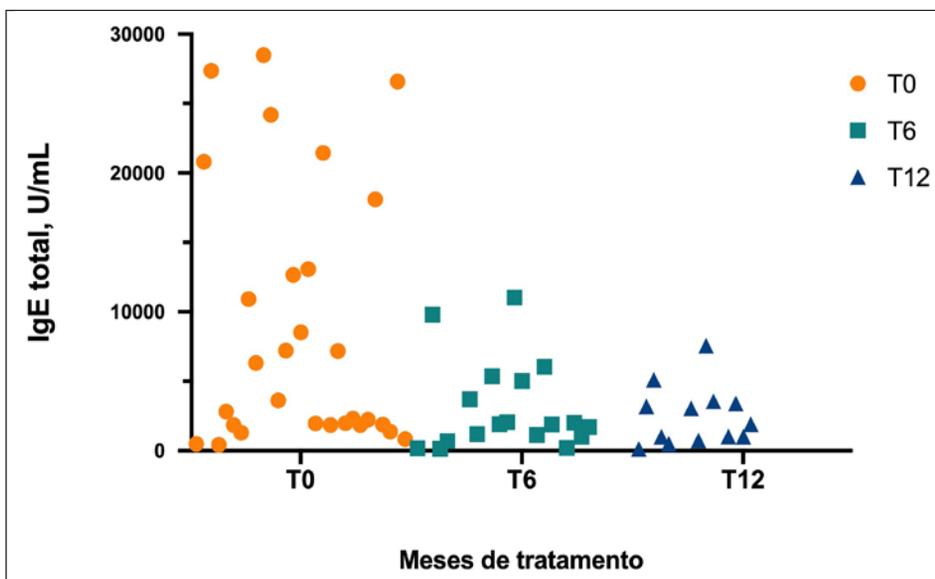


Figura 2. Evolução da IgE total ao longo do tratamento com dupilumab

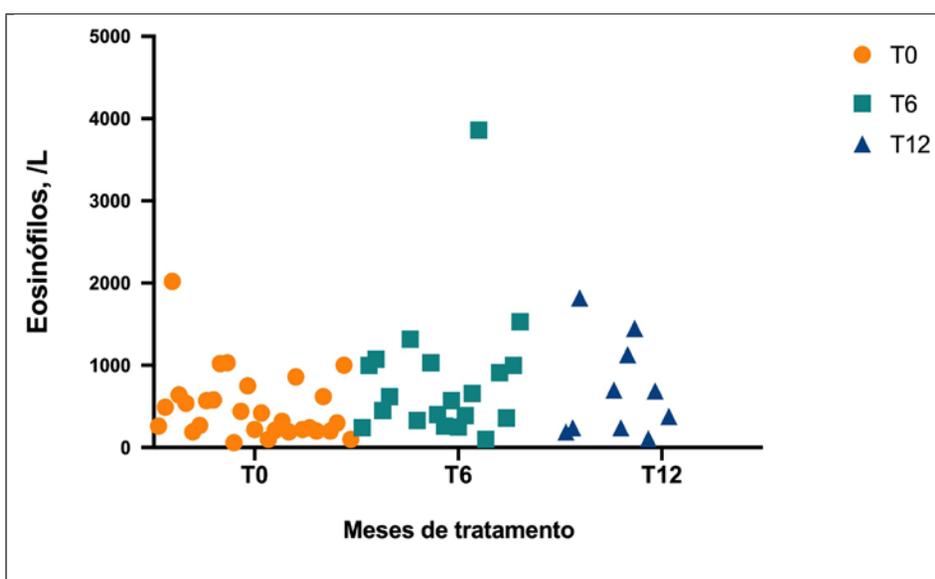


Figura 3. Evolução da contagem de eosinófilos no sangue periférico ao longo do tratamento com dupilumab

de SCORAD, EASI e DLQI, com redução significativa no valor mediano destes scores, independentemente da duração do tratamento (Tabela 2).

Na amostra do estudo verificou-se uma correlação positiva entre o ADCT e o SCORAD ($r=0,452$; $p=0,023$) e DLQI ($r=0,763$; $p<0,001$) avaliados no mesmo momento temporal, mantendo-se esta correlação positiva quando realizada dividindo os doentes por grupos bem e mal controlados. Não se verificou correlação significativa entre o ADCT e o EASI. Da mesma forma, houve uma correlação positiva entre o NRS-prurido e NRS-sono e as perguntas 2 ($r=0,716$; $p<0,001$) e 4 ($r=0,545$; $p=0,005$) do questionário ADCT relativas a episódios intensos de prurido e a problemas em adormecer ou em manter-se a dormir.

O grupo de doentes com mau controlo da doença de acordo com a pontuação do ADCT apresentou valores de IgE total basal inferiores ($p=0,046$) quando comparado com o grupo de doentes com doença controlada. Analisando os outros scores de avaliação clínica, e especificamente a diferença entre os valores no momento da avaliação do ADCT e os valores basais, verificou-se que doentes com IgE total basal mais elevada tiveram uma melhoria mais acentuada no DLQI ao longo do tratamento com dupilumab ($r=0,553$; $p=0,003$). Esta correlação não se verificou para os scores de gravidade e atividade da doença SCORAD e EASI.

Não se verificaram diferenças significativas entre estes grupos relativamente à duração da DA e à gravidade inicial da doença avaliada através do SCORAD, EASI e DLQI em T0.

DISCUSSÃO

O presente estudo utilizou, pela primeira vez em Portugal, a ferramenta ADCT para avaliar o controlo da DA a longo prazo em doentes sob tratamento com dupilumab em dois serviços de Imunoalergologia do nosso país.

No total foram incluídos 29 doentes, sendo que todos cumpriram um período mínimo de 6 meses de tratamen-

to com dupilumab, critério necessário para a aplicação da ferramenta ADCT para avaliar o controlo a longo prazo da DA.

Na coorte de doentes estudados verificou-se um discreto predomínio do género feminino (51,7%), e a idade média do diagnóstico da DA foi de $6,1\pm 8,91$ anos, o que está de acordo com os dados descritos na literatura, sabendo-se que a maioria dos doentes com DA desenvolve os sintomas durante a primeira infância (2, 3, 16).

Os doentes estudados responderam a todas as 6 perguntas do ADCT num único momento temporal para avaliar o controlo da DA após um período mínimo de 6 meses de tratamento com dupilumab. Esta ferramenta, recentemente validada nos EUA, foi desenvolvida para avaliar as diferentes dimensões de controlo da DA identificadas como relevantes por doentes e médicos (13, 14). É reconhecido que o prurido crónico e a privação de sono têm um impacto negativo significativo nestes doentes e afetam diferentes aspetos, como o humor, a atividade sexual, a interação social, as atividades laboral e académica (17, 18).

Sendo o ADCT, um score de avaliação da DA totalmente subjetivo, é expectável que este se correlacione com outros scores que avaliem exclusivamente sintomas subjetivos quando realizados no mesmo momento temporal, nomeadamente o DLQI, o NRS-prurido e o NRS-sono, o que foi constatado neste grupo de doentes. Verificou-se uma correlação positiva entre o ADCT e o SCORAD realizados no mesmo *timepoint*, uma vez que esta ferramenta de avaliação, para além de avaliar a gravidade e extensão das lesões cutâneas, inclui uma avaliação subjetiva da intensidade do prurido e perturbação do sono. No entanto, não se verificou uma correlação significativa entre o ADCT e o EASI, o que pode ser explicado pelo facto de este ser um score de avaliação unicamente objetivo, ao contrário dos restantes.

Se por um lado, 12 doentes (41%) reportaram um mau controlo da DA tendo em conta a avaliação por ADCT, também se verificou no mesmo grupo de doentes uma redução significativa no EASI, SCORAD, NRS-prurido, NRS-sono e DLQI desde o início do tratamento com

dupilumab até ao momento de avaliação do ADCT (entre os 6 e os 24 meses de tratamento com dupilumab). Quando avaliada a evolução dos *scores* por grupos, de acordo com o controlo da doença e a duração do tratamento, a única redução não significativa foi a do valor mediano do EASI no grupo de doentes sob dupilumab há mais de 1 ano que se consideraram mal controlados. Este resultado pode estar relacionado com o facto de este grupo de doentes apresentar uma mediana de EASI basal inferior quando comparada com o grupo de doentes mal controlados com menos de 1 ano de tratamento (23,6 vs 41,3) (Tabela 2).

Esta incongruência verificada entre a elevada percentagem de doentes não controlados de acordo com o ADCT e a excelente evolução dos *scores* de avaliação da gravidade da doença ao longo do tratamento implica uma reavaliação da interpretação do questionário ADCT. Recorrendo a um exemplo prático e analisando a pergunta 4 do ADCT, correspondente a dificuldades em adormecer ou manter-se a dormir devido à DA, verifica-se que uma resposta de 1-2 noites/semana implica mau controlo da DA (15) (Anexo I). Sabemos que a perturbação do sono é atualmente reportada em 47% a 80% das crianças e em 33% a 90% dos adultos com DA, sendo um fator *major* na diminuição da qualidade de vida nestes doentes. Contudo, as perturbações do sono afetam atualmente quase 1/4 da população mundial e podem ter várias outras causas, nomeadamente depressão, ansiedade e stress pós-traumático (19), factos que podem facilmente enviesar a resposta dos doentes.

Estas são algumas causas que podem explicar o mau controlo da doença encontrado em 41% dos nossos doentes usando o ADCT, que parece não acompanhar a boa resposta clínica ao tratamento com dupilumab avaliada pelos outros *scores*. Esta falta de concordância entre a avaliação subjetiva do doente e a avaliação objetiva do médico sobre o controlo da DA já foi discutida previamente (14, 20) e não existem estudos que relacionem o ADCT com *scores* de gravidade e extensão da DA. Em relação a outras ferramentas de avaliação auto-reporta-

das, o ADCT tem sido relacionado com o DLQI e doentes com doença não controlada estão em maior risco de percecionar a DA como tendo um impacto significativo na qualidade de vida. No entanto, no estudo de Staumont-Sallé *et al*, no grupo de doentes com DA não controlada de acordo com o ADCT, 10% relataram que a DA não teve qualquer impacto na sua qualidade de vida e 28,3% relataram que a DA teve um impacto ligeiro (21).

Para além disso, utilizando unicamente o método numérico para avaliar o controlo da doença através do ADCT, apenas 4 dos doentes estudados (13,8%) apresentaram doença não controlada, pelo que talvez seja necessário rever a interpretação desta ferramenta de avaliação. Nestes 4 doentes não se verificou uma redução significativa no EASI, SCORAD, NRS-prurido, NRS-sono e DLQI desde o início do tratamento com dupilumab (T0) até ao momento atual ($p>0,05$).

Sabemos que a avaliação clínica da DA é difícil, uma vez que devem ser tidos em conta os múltiplos sinais, sintomas e dimensões da doença, e que a avaliação do controlo global da doença é fundamental para a sua monitorização, otimização terapêutica e melhoria da qualidade de vida. O ADCT apresenta várias vantagens neste sentido, sendo um questionário breve, de fácil leitura, autorreportado e de simples interpretação para o doente e para o médico, sendo a sua realização acessível durante uma consulta. Ao contrário de outras ferramentas de avaliação autorreportadas, como as escalas visuais ou analógicas do prurido e do sono, que avaliam apenas uma dimensão desta complexa doença, o ADCT permite avaliar várias dimensões de controlo da DA.

Consideramos como desvantagem o baixo limiar utilizado para definir doença não controlada e, por esse motivo, talvez o ADCT não deva ser utilizado como instrumento de avaliação inicial, mas sim como uma ferramenta de *follow-up*, podendo ser sobretudo útil para a deteção precoce de perda de controlo da DA numa avaliação longitudinal, estando definido que um aumento de 5 ou mais pontos é indicativo de agravamento clinicamente relevante no controlo da DA (15) (Anexo I).

Foram já realizados e publicados estudos que mostraram a evolução de biomarcadores séricos ao longo de 16 semanas de tratamento com dupilumab. Especificamente, no estudo de Guttman-Yassky *et al*, publicado em 2019, o tratamento com dupilumab reduziu significativamente as determinações séricas de biomarcadores da via Th2, incluindo IgE total (22). Também no presente estudo se verificou que a mediana de IgE total diminuiu significativamente aos 6 e 12 meses de terapêutica com dupilumab (Figura 2).

Analisando particularmente o biomarcador IgE total nesta coorte de doentes, o valor mediano de IgE total antes do início do dupilumab foi de 12 668 U/mL, sendo que 34,5% dos doentes (n=10) apresentaram valores superiores a 10 000 U/mL (Figura 2). Sabe-se que doentes com DA apresentam frequentemente elevados níveis de IgE total e que níveis mais elevados deste biomarcador têm sido associados a doença mais grave (23). Este estudo incluiu exclusivamente doentes com DA moderada a grave, todos eles com outras doenças atópicas associadas, com um endofenótipo de DA bem definido, com inflamação predominantemente T2 e níveis de IgE total basal tendencialmente mais elevados pela presença de sensibilização alérgica (Tabela 1).

Até à data não existem biomarcadores inflamatórios e imunológicos que possam prever boa ou má resposta ao tratamento com dupilumab nos doentes com DA. Neste estudo, o grupo de doentes com mau controlo da doença de acordo com o ADCT apresentou valores de IgE total basal inferiores e doentes com IgE total basal mais elevada tiveram uma melhoria mais acentuada no DLQI ao longo do tratamento com dupilumab, sugerindo a IgE total basal como preditor de resposta clínica ao tratamento com dupilumab. No entanto, não se verificou correlação deste biomarcador com os scores de gravidade e atividade da doença SCORAD e EASI, o que torna a afirmação anterior especulativa, tendo em conta a associação encontrada apenas com scores de avaliação subjetiva da DA numa amostra reduzida de doentes com níveis de IgE total muito elevados, sendo necessários mais estudos de vida real neste sentido.

Consideramos como limitações deste estudo o facto de a avaliação do ADCT ter sido realizada em momentos díspares dentro da população estudada e num único momento temporal, não permitindo analisar a evolução deste score ao longo do tratamento com dupilumab, o que pode influenciar a interpretação dos resultados obtidos.

CONCLUSÕES

Confirmamos a eficácia demonstrada deste fármaco em ensaios clínicos e estudos de vida real, com uma redução significativa no EASI, SCORAD, NRS-prurido, NRS-sono e DLQI ao longo do tratamento com dupilumab.

Neste estudo, 41% dos doentes reportaram mau controlo da DA de acordo com o ADCT, não se tendo verificado diferença significativa na mediana da pontuação do ADCT entre os doentes com menos e mais de 1 ano de tratamento com dupilumab.

Nesta coorte de doentes verificou-se uma correlação positiva entre o ADCT e o SCORAD e DLQI avaliados no mesmo momento temporal, sem correlação significativa demonstrada entre o ADCT e o EASI, possivelmente relacionado com o facto de este último ser um score unicamente objetivo, ao contrário dos restantes. Concluímos que, dada a ausência de concordância entre a avaliação subjetiva do doente e a avaliação objetiva do médico sobre o controlo da DA, e tendo em conta o baixo limiar utilizado na interpretação do ADCT para definir doença não controlada, pode ser necessário rever a interpretação desta ferramenta de avaliação, com eventual utilização apenas do método numérico para analisar a resposta dos doentes às seis perguntas do questionário ADCT ou eventual reformulação do método visual.

Por fim, verificou-se neste estudo que valores de IgE total basal inferiores se associaram a mau controlo da DA de acordo com o ADCT e que doentes com IgE total basal mais elevada tiveram uma melhoria mais acentuada no DLQI ao longo do dupilumab, sugerindo de forma

especulativa uma associação entre IgE total basal e resposta clínica ao tratamento com dupilumab, sendo necessários mais estudos neste sentido.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Rita Limão  0000-0002-7228-1097

Rita Brás  0000-0002-3059-786X

Marta Neto  0000-0002-1597-1526

Rosa Anita Fernandes  0000-0003-3291-7502

Cristina Lopes Abreu  0000-0002-3613-4401

Célia Costa  0000-0001-8313-1505

Joana Cosme  0000-0002-2144-3236

Fátima Duarte  0000-0002-0323-9936

Ana Mendes  0000-0003-0106-6493

Amélia Spínola Santos  0000-0002-5032-6354

Manuel Branco Ferreira  0000-0002-4294-7003

Elisa Pedro  0000-0002-1242-3524

Anabela Lopes  0000-0002-6987-1512

Autora correspondente:

Rita Limão

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria
Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte
Avenida Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisboa
E-mail: ritalimaoliveira@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for the treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(5):657-82. doi: 10.1111/jdv.14891.
2. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI, Group IPTS. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC phase three. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1251-8 e1223. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009.
3. Lee HH, Patel KR, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1526-32-5. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.1241.
4. Williamson S, Merritt J, De Benedetto A. Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. *Br J Dermatol* 2020;182(1):47-54. doi: 10.1111/bjd.17896.
5. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin*. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.010.
6. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Suppl) (Stockh)* 1980;92:44-7. doi: 10.2340/0001555924447.
7. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:850-78. doi: 10.1111/jdv.14888.
8. Resumo das características do medicamento dupixent® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pt.pdf.
9. Lopes C, Neto M, Regateiro F, Marcelino J, Costa C, Campina S, et al. Clinical protocol of evaluation of adult patients with atopic dermatitis treated with Dupilumab. *Rev Port Imunoalergologia* 2019;27(1):135-45. doi: 10.32932/rpia.2019.07.011.
10. Fargnoli MC, Esposito M, Ferrucci S, Girolomoni G, Offidani A, Patrizi A, et al. Real-life experience on effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2019;28:1-7. doi: 10.1080/09546634.2019.1682503.
11. Newsom M, Bashyam AM, Balogh EA, Feldman SR, Strowd LC. New and emerging systemic treatments for atopic dermatitis. *Drugs* 2020;80(11):1041-52. doi: 10.1007/s40265-020-01335-7.
12. Ariëns LFM, van der Schaft J, Bakker DS, Balak D, Romeijn MLE, Kouwenhoven T, et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Allergy* 2020;75(1):116-26. doi: 10.1111/all.14080.
13. Pariser DM, Simpson EL, Gadkari A, Bieber T, Margolis DJ, Brown M, et al. Evaluating patient-perceived control of atopic dermatitis: design, validation, and scoring of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT). *Curr Med Res Opin* 2020 Mar;36(3):367-76. doi: 10.1080/03007995.2019.1699516.
14. Simpson E, Eckert L, Gadkari A, Mallya UG, Yang M, Nelson L, et al. Validation of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT®) using a longitudinal survey of biologic-treated patients with atopic dermatitis. *BMC Dermatol* 2019 Nov 6;19(1):15. doi: 10.1186/s12895-019-0095-3.

15. © Atopic Dermatitis Control Tool_Versão 1, 06 Mar 2020 Sanofi Group e Regeneron Pharmaceuticals Inc. Todos os direitos reservados.
16. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy* 2018;73(6):1284-1293. doi: 10.1111/all.13401.
17. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Severson E, Block JK, Qureshi AA. The burden of atopic dermatitis: Summary of a report for the national eczema association. *J Invest Dermatol* 2017 Jan;137(1): 26-30. doi: 10.1016/j.jid.2016.07.012.
18. Santos P, Dias G, Junior SC, Cerqueira AM. Qualidade de vida em crianças e adolescentes com dermatite atópica e seus cuidadores. *Rev Port Imunoalergologia* 202;29(1):39-48. doi: 10.32932/rpia.2021.03.052.
19. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med* 2019 Apr;23(4):2324-2332. doi: 10.1111/jcmm.14170.
20. Wei W, Anderson P, Gadkari A, Blackburn S, Moon R, Piercy J, Shinde S, Gomez J, Ghorayeb E. Discordance between physician- and patient-reported disease severity in adults with atopic dermatitis: A US cross-sectional survey. *Am J Clin Dermatol* 2017 Dec;18(6):825-35. doi: 10.1007/s40257-017-0284-y.
21. Staumont-Sallé D, Taieb C, Merhand S, Shourick J. The atopic dermatitis control tool: A high-performance tool for optimal support. *Acta Derm Venereol* 2021;101(12):adv00618. doi: 10.2340/actadv.v101.750.
22. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):155-72. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022.
23. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Atopic dermatitis: Identification and management of complicating factors. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 11;21(8):2671. doi: 10.3390/ijms21082671.



Utilização da ADCT na prática clínica

Para utilizar corretamente a ADCT, o seu doente tem de responder a todas as seis perguntas da ADCT escolhendo a resposta mais adequada.

	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos	4 pontos
1. Durante a última semana, como classificaria os sintomas relacionados com o eczema?	Nenhuns	Ligeiros	Moderados	Fortes	Muito fortes
2. Durante a última semana, em quantos dias teve episódios intensos de comichão causados pelo eczema?	Não	1-2 dias	3-4 dias	5-6 dias	Todos os dias
3. Durante a última semana, de que forma se sentiu incomodado pelo eczema?	Nada	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
4. Durante a última semana, em quantas noites teve problemas a adormecer ou a manter-se a dormir devido ao eczema?	Nenhuma noite	1-2 noites	3-4 noites	5-6 noites	Todas as noites
5. Durante a última semana, até que ponto é que o eczema afetou as suas atividades diárias?	Nada	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
6. Durante a última semana, até que ponto é que o eczema afetou o seu humor ou emoções?	Nada	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente

Calcular a pontuação ADCT

Passo 1: Cada pergunta da ADCT é pontuada entre 0 e 4 pontos, conforme se mostra na tabela acima

Passo 2: A soma das pontuações das seis perguntas da ADCT forma a pontuação total da ADCT

A pontuação mínima é 0, a pontuação máxima é 24

Pontuação total da ADCT do doente: Data de registo:

Interpretação da pontuação total na ADCT

Estado do controlo num momento temporal

Uma pontuação maior indica um menor controlo da DA

A DA de um doente poderá não estar bem controlada se:

- a pontuação total na ADCT corresponder a pelo menos 7 pontos OU
- uma das respostas do doente se situa na área de caixas azuis na tabela da ADCT acima

Altera-se no estado de controlo com o decorrer do tempo

O limiar de alteração intrapessoal significativa corresponde a uma alteração de 5 pontos

- Diminuição de 5 ou mais pontos: indicativa de melhoria clinicamente relevante no controlo da DA
- Aumento de 5 ou mais pontos: indicativo de agravamento clinicamente relevante no controlo da DA

Recomendações para a utilização da ADCT na prática clínica

A DA do seu doente poderá não estar bem controlada se:

- **a respetiva pontuação total na ADCT corresponder a pelo menos 7 pontos** OU
- **uma das respetivas respostas se situar numa caixa azul na tabela da ADCT acima** OU
- **a respetiva pontuação total na ADCT aumentar 5 ou mais pontos desde a utilização anterior da ADCT**

Se estiver preocupado/a que a DA do seu doente não está bem controlada, poderá eventualmente iniciar mais diálogos sobre o controlo ideal da DA.

© Atopic Dermatitis Control Tool_Versão 1, 06 Mar 2020 Sanofi Group e Regeneron Pharmaceuticals Inc. Todos os direitos reservados.

ADCT – Portugal/Portuguese

ADCT_HCP information card_Flashcard - Portugal/Portuguese - Version of 06 Mar 2020 - Mapi.
ID0085-TR-0083 / ADCT_HCP information card_Flashcard_AU1.0-MKTG_por-PT.doc