

# Tratamento sistémico do eczema atópico grave em idade pediátrica

## *Systemic treatment of severe atopic eczema in children*

Data de receção / Received in: 25/11/2018

Data de aceitação / Accepted for publication in: 16/01/2019

Rev Port Imunoalergologia 2019; 27 (3): 205-218

Sónia Rosa<sup>1</sup>, Maria João Sousa<sup>2</sup>, Paula Leiria Pinto<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central – CHULC

<sup>2</sup>Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Gaia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Éspinho – EPE

<sup>3</sup>Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central – CHULC

### RESUMO

O eczema atópico (EA) é uma doença inflamatória crónica muito frequente em idade pediátrica. Na maioria dos casos o controlo clínico é alcançado com o recurso a hidratação adequada (emolientes) e a medicação tópica (corticosteroides tópicos, inibidores da calcineurina tópicos) embora exista um subgrupo de doentes com EA grave que não responde ao tratamento convencional ou que tem recidivas após a redução do mesmo. Quando não se verifica uma melhoria sintomática apesar de uma boa adesão ao tratamento e de um plano terapêutico adequado, pode considerar-se a utilização de imunomoduladores e de outros agentes sistémicos. Este trabalho tem por objetivo rever a informação disponível na literatura sobre o tratamento sistémico do EA grave em idade pediátrica.

**Palavras-chave:** Agentes biológicos, azatioprina, ciclosporina, eczema atópico, idade pediátrica, imunomoduladores, metotrexato, micofenolato de mofetil, tratamento sistémico.

### ABSTRACT

*Atopic eczema (AE) is a chronic inflammatory disease very common in children. In most cases, clinical control is achieved with adequate hydration (emollients) and topical treatment (topical corticosteroids, topical calcineurin inhibitors) but there is a subgroup of patients with severe AE unresponsive to treatment or who experience relapse after reduction of anti-inflammatory*

<http://doi.org/10.32932/rpia.2019.07.016>

*topical treatment. When there is no clinical improvement despite a good compliance and an adequate treatment plan, immunomodulators and other systemic agents could be considered. This paper aim is to review the information available in the literature on systemic treatment of severe AE in children.*

**Keywords:** Atopic eczema, azathioprine, biologic agents, children, cyclosporine, immunomodulators, methotrexate, mycophenolate mofetil, pediatric population, systemic treatment.

## INTRODUÇÃO

O eczema atópico (EA), também designado por dermatite atópica, é a patologia cutânea crónica mais frequente em idade pediátrica, podendo afetar 10-15% das crianças com menos de 5 anos<sup>1</sup>.

As lesões de EA surgem habitualmente nos primeiros 6 meses de vida, tendo-se observado que em 60% dos casos o início das queixas ocorre durante os primeiros 12 meses e que em 90% das crianças o diagnóstico é efetuado até aos 5 anos<sup>2,3</sup>.

O quadro clínico melhora progressivamente com a idade, com remissão completa das lesões aos 3 anos em 44% das crianças com EA de início precoce<sup>3</sup>. Apenas 10-30% dos doentes mantém lesões na idade adulta. A patogénese do EA não está ainda completamente esclarecida, parecendo resultar de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais<sup>4</sup>.

Na maioria dos doentes com EA a utilização diária de emolientes, a evicção de agentes irritantes e o tratamento das exacerbações com o recurso a corticosteroides tópicos (CT) ou a inibidores das calcineurina tópicos (ICT) são suficientes para assegurar o controlo clínico do mesmo<sup>1,5,6</sup>.

Estima-se que em 10% dos doentes com EA possam surgir lesões graves e refratárias ao tratamento convencional, com um impacto muito negativo na sua qualidade de vida<sup>7</sup>. Nestes casos, antes de avançar para o tratamento sistémico, é fundamental confirmar o diagnóstico de EA, excluindo possíveis diagnósticos diferenciais, e avaliar a adesão à terapêutica, incluindo o cumprimento rigoroso das medidas de hidratação cutânea por parte do doen-

te e dos seus cuidadores, uma vez que as falhas na adesão aos cuidados cutâneos são a principal causa de eczema refratário ou de difícil controlo<sup>5</sup>. Devem também ser identificados eventuais fatores de agravamento, como alérgenos ambientais ou alimentares, contacto com agentes irritantes ou infeções cutâneas subjacentes que necessitem de tratamento<sup>8</sup>.

O objetivo deste artigo é a revisão da informação disponível na literatura sobre o tratamento sistémico do EA grave em idade pediátrica.

## TRATAMENTO SISTÉMICO DO ECZEMA ATÓPICO

A definição de EA grave não é consensual. Estão publicadas na literatura várias escalas que avaliam a gravidade do EA e que foram elaboradas para utilização em ensaios clínicos, sendo difíceis de aplicar na prática diária<sup>1</sup>. As escalas de gravidade mais frequentemente utilizadas são o SCORAD (Scoring atopic dermatitis), EASI (Eczema area and severity index), IGA (Investigator's global assessment) e o SASSAD (Six area, six sign atopic dermatitis severity score)<sup>9</sup>. A Academia Europeia de Dermatovenereologia considera o EA como grave quando o índice SCORAD é superior a 50, embora a decisão de iniciar imunossuppressores sistémicos também seja fortemente ditada pelos sintomas subjetivos dos doentes (prurido intenso, sonolência e ansiedade)<sup>5,10</sup>.

Assim, o tratamento sistémico do EA está indicado nos doentes em que foram excluídos outros diagnósticos diferenciais, que têm uma boa adesão ao tratamento ins-

tituído e que apesar de um regime terapêutico otimizado não alcançam o controlo adequado dos sinais e sintomas, com a conseqüente repercussão negativa na sua qualidade de vida, ou seja, em doentes com EA moderado a grave refratário ao tratamento convencional<sup>1,5,8</sup>.

Na população pediátrica existe uma grande variabilidade na abordagem do EA grave que advém da escassez de evidência publicada na literatura, o que dificulta a uniformização da prática clínica.

A escolha do agente de primeira linha vai depender do licenciamento do fármaco e da situação clínica individual, tendo em linha de conta os antecedentes pessoais do doente, eventuais comorbidades e a preferência e experiência clínica do médico<sup>1,11</sup>. Num estudo levado a cabo por Proudfoot *et al.*, que avaliou o padrão de prescrição de agentes sistêmicos para o tratamento do EA em crianças, englobando oito países europeus, verificou-se uma grande variabilidade na prescrição de imunossuppressores sistêmicos, com uma maior utilização, por ordem de frequência, de ciclosporina, corticosteroides sistêmicos e azatioprina<sup>11</sup>. O recurso a corticosteroides sistêmicos no EA grave, apesar de frequente, não está recomendado, devido aos possíveis efeitos secundários e a um perfil desfavorável de risco/benefício<sup>1,5</sup>.

No Quadro I estão representadas as várias opções para o tratamento sistêmico do EA que serão descritas ao longo do artigo.

## IMUNOSSUPRESSORES SISTÊMICOS

A revisão da literatura publicada demonstrou que a ciclosporina (CSA), a azatioprina (AZA), o metotrexato (MTX) e o micofenolato de mofetil (MMF) são os imunossuppressores mais utilizados e eficazes no controlo do EA em idade pediátrica<sup>1,12</sup>.

Existe uma escassez de estudos controlados comparando os diferentes imunomoduladores sistêmicos, o que torna difícil a determinação da eficácia relativa das opções disponíveis<sup>1</sup>. A ciclosporina é o único imunomodulador

aprovado no tratamento do EA grave na Europa na população adulta, pelo que, em idade pediátrica, todos os fármacos mencionados são de utilização *off label* e a sua prescrição é guiada pela experiência no tratamento de outras doenças inflamatórias graves<sup>6</sup>.

Antes de se iniciar o tratamento com agentes imunomoduladores, deve efetuar-se uma avaliação clínica e laboratorial, tendo em consideração a exclusão de doenças infecciosas ativas, que vai depender do fármaco utilizado e que está resumida no Quadro I<sup>5,6</sup>. Uma vez alcançada e preservada a resposta clínica, deve proceder-se a uma redução da dose do imunossupressor, de modo a utilizar-se sempre a dose mínima eficaz. Os cuidados cutâneos de base, como a utilização de emolientes e a evicção de agentes irritantes, devem ser mantidos durante a terapêutica imunossupressora, de forma a facilitar a sua descontinuação e a limitar a sua duração.

### Ciclosporina A (CSA)

A CSA é o único imunossupressor sistêmico aprovado na Europa para o tratamento das formas graves de EA na população adulta por um período de 12 meses, não tendo aprovação na população pediátrica<sup>7</sup>. O tratamento contínuo com CSA não deverá exceder os dois anos<sup>6</sup>.

Este imunomodulador pertence ao grupo dos inibidores da calcineurina e o seu mecanismo de ação inclui a inibição da ativação e da proliferação dos linfócitos T e a inibição da produção de IL-2<sup>1,5</sup>. A primeira descrição da sua utilização no tratamento do EA refratário foi publicada em 1991 por Allen *et al.*<sup>13</sup> e vários estudos posteriores, efetuados na população pediátrica, vieram demonstrar a eficácia da CSA na melhoria das lesões cutâneas de EA e na redução do prurido, contribuindo assim para uma qualidade de vida mais satisfatória nos casos de EA refratário.

Numa revisão sistemática de 11 ensaios clínicos, verificou-se que a CSA é eficaz e bem tolerada na população pediátrica<sup>14</sup>. Nos estudos incluídos observou-se uma melhoria da gravidade do EA após 6 a 8 semanas de tratamento. Os dados sobre as recidivas após a descon-

**Quadro I.** Fármacos sistémicos para o tratamento do eczema atópico<sup>1,6</sup>

	<b>Ciclosporina</b>	<b>Azatioprina</b>
<b>Tempo até resposta clínica (semanas)</b>	2	8-12
<b>Tempo até recidiva (semanas)</b>	<2	>12
<b>Dose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adulto: 4-5mg/Kg/dia</li> <li>- Pediátrica: 3-5mg/kg/dia</li> <li>- 2 administrações diárias – <i>po</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adulto: 2-3mg/kg/dia</li> <li>- Pediátrica: 2-3mg/kg/dia</li> <li>- Dose única diária – <i>per os</i></li> </ul>
<b>Avaliação inicial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pressão arterial</li> <li>- Função renal</li> <li>- Análise sumária de urina</li> <li>- Perfil lipídico</li> <li>- HC</li> <li>- Função hepática</li> <li>- Magnésio, potássio</li> <li>- Ácido úrico</li> <li>- Teste da tuberculina/IGRA</li> <li>- VIH (se indicado)</li> <li>- Beta-hCG (se indicado)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TPMT basal</li> <li>- HC</li> <li>- Função renal</li> <li>- Função hepática</li> <li>- VHB e VHC</li> <li>- Teste da tuberculina/IGRA</li> <li>- VIH (se indicado)</li> <li>- Beta-hCG (se indicado)</li> </ul>
<b>Monitorização tratamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Todas as consultas: pressão arterial</li> <li>- Função renal e hepática, HC, magnésio, potássio: 2/2 semanas durante 2-3 meses, depois mensalmente</li> <li>- Se ↑ da dose: análises 2-4 semanas depois</li> <li>- Beta-hCG (se indicado)</li> <li>- Teste da tuberculina/IGRA anual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HC, função renal e hepática:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2x/mês durante 2 meses</li> <li>- depois: 1x/mês</li> <li>- sempre que há ↑ da dose</li> </ul> </li> <li>- Beta-hCG (se indicado)</li> <li>- Teste da tuberculina/IGRA anual</li> </ul>
<b>Efeitos adversos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gravidez categoria C</li> <li>- Insuficiência renal</li> <li>- Hipertensão</li> <li>- Cefaleia, tremor, parestesia</li> <li>- Hipertricose</li> <li>- Hiperplasia gengival</li> <li>- Náuseas, vómitos, diarreia</li> <li>- Sintomas <i>flu-like</i>: mialgias, letargia</li> <li>- Hipertrigliceridemia</li> <li>- Hipomagnesemia</li> <li>- Hipercalemia</li> <li>- Hiperbilirrubinemia</li> <li>- Risco aumentado de infeção</li> <li>- Risco de neoplasia: cutânea, linfoproliferativa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gravidez categoria D</li> <li>- Mielossupressão</li> <li>- Risco aumentado de infeções</li> <li>- Náuseas, vómitos, diarreia</li> <li>- Reação de hipersensibilidade</li> <li>- Pancreatite</li> <li>- Hepatite</li> <li>- Risco de neoplasia: cutânea, linfoproliferativa</li> </ul>

EA: Eczema atópico; HC: hemograma completo; VIH: vírus da imunodeficiência humana; IGRA: *Interferon gamma release assay*; hCG: gonadotrofina coriónica humana; TPMT: tiopurina metiltransferase; VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C; sc: subcutânea; po: *per os*; im: intramuscular

Metotrexato	Micofenolato de mofetil	Dupilumab
8-12	8-12	4-6
>12	> 12	>8
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adulto: 5-25mg/sem</li> <li>- Pediátrica: 0,2-0,7mg/kg/sem</li> <li>- Administração semanal: <i>po</i>, <i>sc</i> ou <i>im</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adulto: 1-2g /dia</li> <li>- Pediátrica: 20-50mg/kg/d</li> <li>- 2 administrações diárias – <i>po</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 300 mg</li> <li>- 2/2 semanas</li> <li>- Administração: <i>sc</i></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- HC</li> <li>- Função renal</li> <li>- Função hepática</li> <li>- VHB e VHC</li> <li>- Teste da tuberculina/IGRA</li> <li>- VIH (se indicado)</li> <li>- Beta-hCG (se indicado)</li> <li>- Radiografia tórax</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HC</li> <li>- Função renal</li> <li>- Função hepática</li> <li>- Teste da tuberculina/IGRA</li> <li>- VIH (se indicado)</li> <li>- Beta-hCG (se indicado)</li> </ul>	Sem dados
<ul style="list-style-type: none"> <li>- HC e função hepática:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1x/semana durante 2-4 semanas</li> <li>- 1 semana após ↑ de dose</li> <li>- depois 2/2 semanas durante 1 mês</li> <li>- depois: a cada 2-3 meses</li> </ul> </li> <li>- Função renal cada 6-12 meses</li> <li>- Beta-hCG se indicado</li> <li>- Teste da tuberculina/IGRA anual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HC e função hepática:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2/2 semanas por 1 mês</li> <li>- depois: 1x/mês durante 3 meses</li> <li>- depois: a cada 2-3 meses</li> </ul> </li> <li>- Beta-hCG se indicado</li> <li>- Teste da tuberculina/IGRA anual</li> </ul>	Sem dados
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gravidez categoria X (teratogénico)</li> <li>- Aumento das enzimas hepáticas</li> <li>- Citopenias</li> <li>- Pneumonite intersticial</li> <li>- Fibrose pulmonar</li> <li>- Estomatite ulcerativa</li> <li>- Náuseas, vômitos, diarreia</li> <li>- Mal-estar, fadiga</li> <li>- Arrepios, febre</li> <li>- Tontura</li> <li>- Risco de infeção</li> <li>- Úlcera e hemorragia GI</li> <li>- Fotossensibilidade</li> <li>- Alopecia</li> <li>- Risco de neoplasia: cutânea, linfoproliferativa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gravidez categoria X (teratogénico)</li> <li>- Diarreia, náuseas, vômitos, cólica abdominal</li> <li>- Leucopenia, anemia, trombocitopenia</li> <li>- Urgência e frequência miccional, disúria, piúria estéril</li> <li>- Risco aumentado de infeções</li> <li>- Leucoencefalopatia multifocal progressiva</li> <li>- Hipercolesterolemia</li> <li>- Hipofosfatemia</li> <li>- Hipercalemia</li> <li>- Hipocalemia</li> <li>- Febre, cefaleia, mialgia</li> <li>- Insónia</li> <li>- Edema periférico</li> <li>- Hipertensão</li> <li>- Risco de neoplasia: cutânea, linfoproliferativa</li> </ul>	Sem dados

tinuação do fármaco são limitados e foram avaliados em apenas três estudos, com reaparecimento das lesões em 50% dos doentes cerca de duas semanas após a suspensão do fármaco<sup>1,14</sup>.

Os efeitos adversos da CSA incluem maior suscetibilidade a infeções, nefrotoxicidade, hipertensão arterial, tremor, hipertricose, cefaleias, hiperplasia gengival e um risco aumentado de neoplasia cutânea e de linfoma, podendo ocorrer independentemente da dose utilizada<sup>1,15</sup>. A nefrotoxicidade e a hipertensão arterial são os efeitos secundários mais frequentes, exigindo uma monitorização cuidada durante o tratamento<sup>1,8</sup>. O tratamento com CSA não deve ser combinado com a fototerapia, pelo risco aumentado de neoplasia cutânea, e deve ser utilizada proteção solar adequada durante o mesmo<sup>5,6</sup>.

A CSA está disponível na forma de solução oral de 100 mg/ml e de cápsulas moles de 25, 50 e 100mg, devendo ser administrada em duas tomas diárias. Existe uma grande variabilidade nas doses utilizadas pelos diferentes autores (3 a 6mg/kg/dia), pelo que o regime terapêutico deve ser individualizado e basear-se na gravidade das lesões e nas comorbilidades existentes<sup>1,7</sup>. A utilização de uma dose inicial mais alta (4 a 5mg/kg/dia) leva a um controlo clínico mais rápido, melhorando substancialmente a qualidade de vida do doente<sup>1,7</sup>. Uma vez alcançada a resposta clínica, a dose utilizada deve ser reduzida em 0,5 a 1mg/kg/dia a cada 2 semanas, até se atingir a dose mínima eficaz<sup>1,6,7</sup>. Os níveis séricos de ciclosporina não necessitam de ser controlados regularmente durante o tratamento<sup>6</sup>.

Num estudo realizado por Harper *et al.*, que comparou a utilização de CSA administrada de forma intermitente (múltiplos cursos de 12 semanas) com a sua utilização contínua, durante um período de 12 meses, em crianças com EA grave e refratário, verificou-se uma redução da gravidade das lesões e do prurido e uma melhoria do padrão do sono em ambos os grupos, embora estes benefícios tenham sido mais consistentes no braço que fez o tratamento contínuo<sup>16</sup>. Em relação à qualidade de vida, que numa fase inicial aumentou em

ambos os grupos, no final do estudo só foi mantida nos doentes medicados com CSA de forma contínua. Apenas 7 de 21 doentes responderam à administração intermitente de CSA, sendo que em 4 casos foram necessários 2 a 3 cursos de 12 semanas para alcançar o controlo clínico.

Numa análise retrospectiva que avaliou 63 crianças com EA grave tratadas com CSA verificou-se uma resposta clínica significativa após as primeiras 4 semanas de tratamento em 64% da amostra<sup>17</sup>. A utilização de doses baixas (2-3mg/kg/d) foi tão eficaz como a de doses mais altas (5mg/kg/d), embora neste último grupo a resposta clínica tenha sido mais rápida. Nos doentes que não obtiveram melhoria significativa do quadro nas primeiras 4 semanas, a manutenção do tratamento para além desse período não demonstrou qualquer benefício adicional. A taxa de recidiva dos sintomas foi de 52,8% após a suspensão do tratamento<sup>17</sup>.

Com o objetivo de evitar as elevadas taxas de recidiva que se observam quando se reduzem as doses de CSA, Garrido Calmonero *et al.* mantiveram o tratamento intermitente com CSA, que foi administrada apenas aos fins de semana, em 5 crianças com EA grave. Como apenas um dos doentes teve de voltar ao tratamento com CSA diária, os autores concluíram que esta opção terapêutica permitiu uma redução do risco de recidiva com uma dose cumulativa mais baixa<sup>18</sup>.

Quando se inicia o tratamento com CSA em doentes sob outras medicações sistémicas, deve consultar-se a informação atualizada de ambos os fármacos, devido à possibilidade de interação medicamentosa.

### **Azatioprina (AZA)**

A AZA, sintetizada pela primeira vez em 1959 é um análogo da purina que inibe a síntese de ADN e de ARN, afetando preferencialmente as células com elevada taxa de proliferação, como os linfócitos B e T<sup>1,19</sup>. Está aprovada pela FDA para o tratamento da artrite reumatoide e na profilaxia da rejeição de transplantes renais, cardíacos e hepáticos e na doença inflamatória intestinal. É uti-

lizada *off-label* em várias doenças cutâneas inflamatórias como o EA grave<sup>12</sup>.

Vários estudos em idade pediátrica demonstraram uma melhoria nos sintomas cutâneos, no prurido, no padrão do sono, e uma diminuição da colonização cutânea por *Staphylococcus aureus*<sup>5,19,20</sup>.

Está disponível em cápsulas de 25, 50, 75 e 100mg e tem um início de ação lento, com uma melhoria clínica visível entre as 4 e as 8 semanas de tratamento, embora alguns doentes necessitem de 12 semanas para alcançar um benefício clínico completo<sup>1,8,19</sup>.

Na população pediátrica as doses utilizadas oscilam entre os 2,5 a 3,5mg/kg/dia em toma única diária, embora não existam dados suficientes para fazer recomendações sobre a melhor dosagem, a duração do tratamento ou para prever a taxa de recidiva após a descontinuação do mesmo. Uma vez alcançado e mantido o controlo sintomático deve iniciar-se uma redução da dose<sup>1,6</sup>.

O metabolismo da AZA vai depender dos níveis de atividade da tiopurina-S metiltransferase (*thiopurine methyltransferase* – TPMT), uma enzima da via das tiopurinas<sup>1</sup>. A atividade desta enzima é variável entre indivíduos e deve ser determinada antes de se iniciar o tratamento com AZA para identificar os doentes com maior risco de mielossupressão e de hepatotoxicidade<sup>1,8,19</sup>. Os doentes com uma atividade enzimática muito baixa ou ausente apresentam um maior risco de mielossupressão e uma boa resposta clínica com doses mais baixas<sup>1,19</sup>. Foi sugerido que os adultos que apresentam uma maior atividade enzimática têm um maior risco de hepatotoxicidade, devida a uma maior produção de metabolitos tóxicos, embora esta associação não se tenha observado na população pediátrica<sup>1,19,21</sup>.

Com doses mais altas podem observar-se náuseas e vômitos intoleráveis que podem levar à descontinuação da medicação, pelo que se pode optar por doses iniciais mais baixas, de modo a maximizar o benefício terapêutico, limitando os efeitos secundários. Outros efeitos adversos incluem cefaleias, hepatotoxicidade, leucopenia e reações de hipersensibilidade<sup>1,8</sup>. A monitorização labo-

ratorial antes e durante o tratamento é fundamental, nomeadamente a realização de hemograma e de provas de função hepática (Quadro 1).

O tratamento com AZA associou-se a um maior risco de infeções e de aparecimento de linfoma e de carcinoma basocelular em doentes tratados por outras condições, não existindo estudos que demonstrem os mesmos riscos em doentes com EA<sup>1</sup>.

Num estudo retrospectivo levado a cabo por Murphy *et al.*, foram avaliados 91 doentes com idades compreendidas entre os 6 e os 16 anos, tratados com doses de AZA entre 2 a 3,5mg/kg/dia<sup>19</sup>. O doseamento de TPMT foi efetuado em toda a população e o tratamento com AZA foi iniciado em 48 doentes. Destes, 28 tiveram uma excelente resposta clínica, 13 uma boa resposta e 7 uma má resposta, com base nas estimativas parentais. Nenhum dos doentes desenvolveu neutropenia, 3 doentes tiveram aumento assintomático e passageiro das transaminases, um doente teve queixas gastrointestinais, que regrediram com a redução da dose, e uma criança desenvolveu uma reação de hipersensibilidade que levou à suspensão do fármaco. Os autores consideraram a AZA uma opção válida, embora tenham admitido que são necessários mais estudos.

Mais recentemente, verificou-se que um grupo de crianças com EA medicadas com AZA desenvolveram efeitos secundários ligeiros e comparáveis com os de outros estudos, levando à suspensão do tratamento em apenas 6% dos casos. As infeções cutâneas virais (molusco contagioso e verrugas vulgares) foram a complicação mais frequente. A suspensão da medicação deveu-se a situações recorrentes de neutropenia, infeções respiratórias baixas, herpes labial ou a alterações persistentes das transaminases<sup>21</sup>.

Pode ser utilizada como agente de segunda linha quando a ciclosporina é ineficaz ou está contraindicada.

### **Metrotexato (MTX)**

O MTX é um análogo do ácido fólico que interfere no metabolismo do mesmo e que inibe a di-hidrofolato



redutase, uma enzima necessária à síntese, reparação e replicação do ADN e ARN<sup>5</sup>. Atua reduzindo a quimiota-xia, a produção de citocinas linfocitárias e inibindo a pro-liferação dos linfócitos T<sup>5,12</sup>.

Está aprovado pela FDA para o tratamento da psori-ase, da micose fungoide e da artrite reumatoide nos adultos e na artrite reumatoide juvenil, sendo utilizado como tratamento de segunda linha *off-label* no EA refratário ao tratamento convencional<sup>1,22</sup>.

A maioria dos estudos que avaliaram a eficácia do MTX no EA foi efetuada em adultos e demonstrou tratar-se de um fármaco seguro, eficaz e bem tolerado por grande parte da população estudada<sup>1,23,24</sup>.

Numa análise envolvendo 40 crianças com EA medi-cadas durante 12 semanas com MTX (7,5 mg/semana) ou com CSA (2,5mg/kg/dia), observou-se que ambos os fármacos foram igualmente eficazes, seguros e bem to-lerados. Embora o MTX apresentasse um início de ação mais lento, o período de latência até à recorrência dos sintomas após a suspensão do tratamento era superior ao do grupo medicado com CSA<sup>25,26</sup>.

Num grupo de 31 crianças, com idades compreendidas entre os 3 e os 18 anos, com EA grave, o MTX foi muito eficaz em 75% da amostra e ineficaz na restante. A dose inicial foi ajustada de acordo com a idade e a melhoria clínica foi observada 8 a 12 semanas após o início do tratamento. Os efeitos secundários reportados (náuseas e aumento das transaminases) não levaram à interrupção do tratamento<sup>27</sup>.

Está a decorrer um ensaio multicêntrico de fase III em crianças com idades compreendidas ente os 2 e os 16 anos, com EA recalcitrante, que vai comparar a adminis-tração de MTX (0,4 mg/kg/semana) com a de CSA (4 mg/ /kg/dia) durante 36 semanas. Tem por objetivo avaliar a eficácia, o tempo necessário para observar uma melhoria clínica e os efeitos secundários de ambos os fármacos<sup>28</sup>.

A dose utilizada em doentes com EA é extrapolada a partir da utilizada em doentes com psoríase: 7,5 a 25 mg/ semana<sup>1</sup>. O MTX está disponível em solução injetável (25, 50 e 100 mg/ml), em solução injetável numa caneta com

várias dosagens e em comprimidos de 2,5 mg, sendo administrado semanalmente.

O seu início de ação é lento, pelo que são necessárias, em média, 10 semanas de tratamento para se observar uma resposta clínica<sup>23,24</sup>. Os dados de vários estudos sugerem que os doentes que não respondem ao MTX ao fim de 12 semanas utilizando uma dose de 15 mg/semana não obtêm qualquer benefício clínico com o aumento da dose ou com o prolongamento do tratamento<sup>1,5,23</sup>.

A dose utilizada deve ser ajustada individualmente e, uma vez alcançado o controlo sintomático, deve ser re-duzida até à dose mínima eficaz e eventualmente descontinuada, com manutenção da remissão clínica através da aplicação de emolientes, agentes tópicos<sup>1,6</sup>.

Os principais efeitos secundários do MTX são rever-síveis com a redução da dose ou com a alteração da via de administração<sup>1</sup>. Os distúrbios gastrointestinais, nomeadamente as náuseas e vômitos, podem complicar a administração por via oral, mas não ocorrem com a administração parentérica. Na população pediátrica não está recomendada a realização de biópsia hepática por rotina, antes ou durante o tratamento, exceto se surgirem alterações laboratoriais que o justifiquem, atendendo à possível hepatotoxicidade<sup>22</sup>. Pode ocorrer mielossupres-são que reverte com a diminuição da dose ou com a descontinuação do tratamento. Recomenda-se a suple-mentação com ácido fólico durante o tratamento com MTX, de modo a reduzir a probabilidade de toxicidade hematológica e gastrointestinal<sup>1</sup>.

### **Micofenolato de mofetil (MMF)**

O MMF é um imunossupressor que bloqueia a biosín-tese das purinas através da inibição da inosina monofosfa-to desidrogenase, afetando sobretudo a proliferação dos linfócitos B e T que, ao contrário das outras células, não possuem mecanismos que compensem este bloqueio<sup>1,29</sup>. O seu principal metabolito ativo, o ácido micofenólico, é rapidamente inativado no fígado e subsequentemente reconvertido na sua forma ativa pela beta-glucoronidase na epiderme e no trato gastrointestinal<sup>29</sup>.



Foi aprovado pela FDA para utilização na profilaxia da rejeição de transplantes de órgãos sólidos e é uma opção terapêutica *off-label* no EA refratário, no lúpus eritematoso sistêmico, na síndrome nefrótica, na uveíte e em vasculites<sup>1,29</sup>.

Os dados sobre a sua eficácia são variáveis e inconsistentes, não sendo possível fazer recomendações sobre a dose ótima a utilizar nem sobre a duração do tratamento em doentes com EA<sup>29,30</sup>. A taxa de remissão após a descontinuação do tratamento também é desconhecida<sup>1</sup>.

O MMF está disponível em cápsulas de 250 e 500 mg e em suspensão oral de 200 mg/ml, sendo administrado em duas tomas diárias. As doses utilizadas nos diferentes estudos variam entre 0,5 - 3 g/dia. Nas crianças mais pequenas pode ser administrado na dose de 40-50 mg/kg/dia e nos adolescentes na dose de 30-40 mg/kg/dia, o que corresponde em ambos os casos a 1200 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (Quadro 1)<sup>1,29</sup>.

O MMF é um fármaco bem tolerado. Observam-se distúrbios gastrointestinais, como as náuseas, vômitos e dor abdominal, em 10-30% dos casos e não dependem da dose utilizada. Melhoram habitualmente com a utilização da formulação com revestimento entérico, não tendo um impacto negativo na adesão ao tratamento.

Mais raramente podem surgir alterações hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia) e genituriárias (urgência miccional e disúria)<sup>1</sup>. Tal como com os outros imunossuppressores, existe o risco potencial de desenvolvimento de neoplasia cutânea e de linfoma, embora os casos descritos envolvam doentes polimedicados, tornando difícil a associação entre o MMF e o aparecimento destes quadros<sup>1,29</sup>.

Apesar da inexistência de dados sobre a eficácia e a segurança da utilização do MFF a longo prazo, ficou demonstrado que o tratamento de crianças durante 24 meses consecutivos não se associou a efeitos secundários graves<sup>1</sup>.

Heller *et al.* avaliaram 14 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 16 anos com EA grave medicadas com MMF com doses que variaram entre os 30 e os 50 mg/kg/dia. O fármaco foi bem tolerado por todos

os doentes, não se tendo observado repercussão hematólogica ou hepática. Verificou-se uma boa resposta clínica em mais de metade dos doentes nos primeiros meses de tratamento<sup>29</sup>.

Geralmente observa-se uma resposta clínica, em média, nas primeiras 4 semanas de tratamento, com um efeito máximo entre as 8 e as 12 semanas<sup>29</sup>.

## AGENTES BIOLÓGICOS

### Dupilumab (Anti IL-4 $\alpha$ )

O dupilumab é um anticorpo monoclonal humano, cujo alvo é a subunidade alfa do recetor da IL-4 (IL-4 $\alpha$ ) e que atua através do bloqueio da ação das IL-4 e IL-13. É o único agente biológico aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento do EA grave, mas apenas acima dos 18 anos.

Nos ensaios clínicos realizados em doentes com mais de 18 anos verificou-se uma melhoria clínica das lesões de EA. Observou-se uma redução rápida e substancial do prurido cutâneo a partir da segunda semana de tratamento, o que contribuiu significativamente para uma melhor qualidade de vida dos doentes<sup>30,31</sup>.

Os efeitos secundários mais comumente observados foram nasofaringites, cefaleias e reações ligeiras no local da administração. Têm sido descritos casos de conjuntivite, caracterizada por hiperemia da conjuntiva anterior e do limbo e associada a prurido ocular, ardor, lacrimejo e alguma diminuição da acuidade visual, afetando 8,5 e 50% dos doentes tratados. Foi observada uma melhoria clínica em 53%, com resolução completa das queixas em apenas 30% dos casos, utilizando corticoides e tacrolimus tópicos. Esta complicação levou à descontinuação do dupilumab em alguns doentes, sendo que, num deles, foi possível reintroduzir o fármaco sem recorrência da manifestação<sup>32,33</sup>.

A sua administração em adultos realiza-se por via subcutânea na dose de 300 mg a cada 2 semanas, após uma dose inicial de 600 mg. O custo do tratamento aproxima-se dos 37 mil dólares/ano.

Num ensaio clínico de fase II, que avaliou 78 crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos com EA moderado a grave, foram administradas 5 doses de dupilumab (2 mg/kg e 4 mg/kg). Os resultados foram consistentes com os observados na população adulta, tendo-se verificado uma melhoria clínica e demonstrado que o fármaco também é seguro e eficaz nesta população. A caracterização do perfil terapêutico na população pediátrica será conduzida num ensaio de fase III<sup>34</sup>.

É esperado que possa vir a ser uma opção terapêutica promissora para os casos de EA pediátrico grave que não responda a imunomoduladores.

### **Omalizumab (Anti-IgE)**

O omalizumab é um anticorpo monoclonal IgG humanizado que se liga aos anticorpos IgE circulantes e que está aprovado no tratamento da asma grave e da urticária crónica espontânea. Demonstrou alguma eficácia na redução das queixas cutâneas em pequenas séries de doentes com EA com asma concomitante, medicados com omalizumab por queixas respiratórias graves<sup>7,35-37</sup>. Os estudos efetuados em doentes com EA sem patologia respiratória têm-se revelado dececionantes<sup>5,7</sup>. Em dois ensaios randomizados com grupo-controlo, o omalizumab teve um desempenho semelhante ao do placebo<sup>38,39</sup>.

O estudo ADAPT (*Atopic Dermatitis Anti IgE Pediatric Trial*), é um estudo randomizado em dupla ocultação controlado com placebo que vai avaliar o papel do anti-IgE na abordagem do EA grave em crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 19 anos, com uma IgE total superior a 300 UI/ml e um índice SCORAD superior a 40, cujo protocolo e plano de análise estatística foram publicados recentemente<sup>40,41</sup>.

Face ao exposto, o omalizumab não pode ser recomendado para o tratamento do EA<sup>6</sup>.

### **Ustekinumab (Anti IL-12 e 23)**

É um anticorpo monoclonal IgG1 humano aprovado para o tratamento da psoríase em placas que se liga com elevada especificidade à subunidade p40 da IL-12 e IL-23.

A IL-12 regula a diferenciação dos linfócitos T *naive* em Th1 e os linfócitos CD8+ em linfócitos T citotóxicos, enquanto a IL-23 promove o desenvolvimento e proliferação dos linfócitos T produtores de IL-17.

Foi utilizado pela primeira vez no tratamento do EA em 2012 numa adulta de 21 anos, tendo sido administrado numa dose única de 45 mg por via subcutânea. Verificou-se uma melhoria clínica acentuada nas 2 semanas seguintes e uma remissão completa das lesões em 4 semanas<sup>42</sup>.

Estão publicados os casos clínicos de duas adolescentes de 13 e 16 anos, nas quais foi utilizado ustekinumab por via subcutânea na dose de 45 mg, administrado em duas doses iniciais com 4 semanas de intervalo e posteriormente a cada 12 semanas, seguindo o protocolo do tratamento utilizado na psoríase. Em ambas as situações se verificou uma melhoria clínica ao longo das várias semanas de tratamento<sup>43,44</sup>.

Na população adulta, foram realizados dois ensaios clínicos em dupla ocultação controlados com placebo, nos quais foi permitida a utilização de CT. Não se verificaram diferenças clinicamente significativas entre o grupo ativo e o grupo placebo e observou-se um efeito placebo importante que os autores atribuem ao impacto psicológico de receber medicação injetável<sup>45,46</sup>.

### **Rituximab (Anti CD 20) e mepolizumab (Anti IL-5)**

O rituximab, um anticorpo monoclonal IgG cujo alvo é o epitopo CD20 dos linfócitos B utilizado no tratamento de doenças linfoproliferativas, da artrite reumatóide e da granulomatose com poliangite, demonstrou efeitos benéficos em seis adultos com EA moderado a grave<sup>47</sup>; no entanto, os resultados não foram consistentes com os outros autores, que não verificaram melhoria clínica do EA em 5 doentes<sup>48,49</sup>.

O mepolizumab, um anticorpo monoclonal anti IL-5 aprovado para o tratamento da asma grave eosinofílica, foi utilizado em 18 adultos com EA, não se tendo registado uma melhoria sintomática significativa quando comparado com o grupo placebo<sup>50</sup>.

**Anti-TNF $\alpha$  (etanercept, adalimumab, infliximab)**

Estão descritos na literatura vários casos clínicos em que o tratamento com inibidores do TNF $\alpha$  induz o aparecimento de lesões de eczema, pelo que é desaconselhada a sua utilização em doentes com EA<sup>51,52</sup>.

**INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE****Apremilaste**

O apremilaste é um inibidor da fosfodiesterase tipo 4, uma enzima presente nos queratinócitos e nos leucócitos, que inativa o monofosfato de adenosina cíclica (cAMP) e o monofosfato de guanosina cíclica (cGMP), diminuindo assim os níveis intracelulares de ambos. Esta inibição vai aumentar os níveis de adenosina monofosfato intracelular nos leucócitos, levando a uma inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias e a um aumento da atividade da IL-10, que atua como citocina anti-inflamatória. Desconhece-se o mecanismo que leva à melhoria das lesões de EA.

Foi aprovado pela FDA em setembro de 2014 para o tratamento da psoríase em placas e da artrite psoriática, sendo administrado por via oral, na forma de comprimido, em duas tomas diárias de 30 mg.

Tem um início de ação rápido, não tem efeitos secundários a longo prazo e não é necessária monitorização laboratorial durante o tratamento. Os principais efeitos adversos observados incluem diarreia, náuseas, infeções das vias aéreas superiores e cefaleias.

Foi utilizado *off-label* num doente de 8 anos com EA grave e refratário, na dose de 30 mg/dia, com melhoria clínica em 2 semanas, não se tendo observado quaisquer efeitos secundários. Esta criança já tinha sido submetida a 5 meses de tratamento com omalizumab na dose de 300 mg a cada 2 semanas, prescrito para a sua asma brônquica, sem qualquer melhoria do quadro cutâneo<sup>53</sup>.

Nos casos clínicos publicados em adultos com EA recalcitrante verificou-se uma melhoria de todas as queixas de EA (xerose cutânea, eritema, descamação e prurido) em 2-4 semanas de utilização<sup>54-56</sup>.

**OUTROS AGENTES SISTÊMICOS**

Os dados disponíveis na literatura são insuficientes para recomendar a utilização de inibidores da calcineurina sistêmicos (tacrolimus), de imunoglobulina endovenosa, estabilizadores da membrana dos mastócitos, antagonistas dos recetores dos leucotrienos ou de anti-histamínicos sistêmicos no tratamento do EA<sup>1,5,7</sup>.

Atualmente, a imunoterapia específica com aeroalergénios não está recomendada como opção terapêutica no EA. Apesar de não estar contraindicada em doentes com EA e alergia respiratória concomitante, a evidência disponível na literatura sobre a sua eficácia em doentes com EA é controversa e baseada em estudos de pequena dimensão, com um efeito placebo significativo<sup>6,57,58,59</sup>.

São necessários estudos randomizados e controlados que forneçam evidência da eficácia da imunoterapia específica no tratamento do EA.

**CONCLUSÃO**

A abordagem das formas moderadas a graves de EA resistente ao tratamento com agentes tópicos passa pelo recurso a fármacos de administração sistémica que, neste momento, são todos de utilização *off-label* em idade pediátrica.

São necessários estudos prospetivos no grupo etário pediátrico que avaliem a eficácia, a segurança, a dose eficaz e a duração adequada do tratamento com os diferentes imunomoduladores. Relativamente aos agentes biológicos, também são necessários mais estudos randomizados e controlados que permitam demonstrar a sua segurança e eficácia numa entidade nosológica com uma fisiopatologia complexa que dificilmente pode ser elucidada recorrendo a citocinas isoladas.

**Conflito de interesses**

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

Contacto:

Sónia Rosa  
Hospital de Dona Estefânia,  
Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa  
soniacrosa@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Sidbury R, Dawn DM, David C, Kelly MC, Timothy GB, James NB, *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:327-49.
2. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in general population. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:35-9.
3. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, Wahn U, Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
4. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic Dermatitis. *Middleton's Allergy: Principles and practice. Eighth Edition*;34:540-64.
5. Simon D, Bieber T. Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy* 2014;69:46-55.
6. 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.
7. Bieber T, Straeter B. Off-label prescriptions for atopic dermatitis in Europe. *Allergy* 2015;70:6-11.
8. Flohr C, Irvine AD. Systemic therapies for severe atopic dermatitis in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:774-774.e6.
9. Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PloS one* 2011;6:e17520.
10. Darsow UI, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, *et al.* ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:317-28.
11. Proudfoot LE, Powell AM, Ayis S, Barbarot S, Baselga Torres E, Deleuran M, *et al.* The European TREATment of severe atopic eczema in children Taskforce (TREAT) survey. *Br J Dermatol* 2013;169:901-9.
12. Simon D. Systemic therapy of atopic dermatitis in children and adults. *Curr Probl Dermatol* 2011; 41:156-64.
13. Allen B. A multicenter double-blind placebo-controlled crossover to assess the efficacy and safety of cyclosporin A in adult patients with severe refractory atopic dermatitis. Athens (Greece): Royal Society of Medicine Services Ltd; 1991.
14. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:606-19.
15. Czech W, Brautigam M, Weidinger G, Schopf E. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:653-9.
16. 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.
17. Hernández-Martín A, Noguera-Morel L, Bernardino-Cuesta B, Torrelo A, Pérez-Martin MA, Aparicio-López C, *et al.* Cyclosporine A for severe atopic dermatitis in children. efficacy and safety in a retrospective study of 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:837-42.
18. Garrido Colmenero C, Blasco Morente G, Tercedor Sánchez J. Oral cyclosporine weekend therapy: A new maintenance therapeutic option in patients with severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2015;32:551-2.
19. Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002; 147:308-15.
20. Hon KL, Ching GK, Leung TF, Chow CM, Lee KK, Ng PC. Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathioprine for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults. *J Dermatolog Treat* 2009;20:141-5.
21. Fuggle NR, Bragoli W, Mahto A, Glover M, Martinez AE, Kinsler VA. The adverse effect profile of oral azathioprine in pediatric atopic dermatitis, and recommendations for monitoring. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:108-14.
22. Dadlani C, Orlov SJ. Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: review of the dermatologic and rheumatologic literature. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:316-40.
23. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007; 156:346-51.
24. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, Baum S, Amichai B, Solomon M, *et al.* Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:43-9.
25. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 2013; 172:351-6.
26. Tsakok B, Flohr C. Methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2014;170:496.

27. Deo M, Yung A, Hill S, Rademaker M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *Int J Dermatol* 2014;53:1037-41.
28. Irvine AD, Jones AP, Beattie P, Baron S, Browne F, Ashoor F, et al. A randomised controlled trial protocol assessing the effectiveness, safety and cost-effectiveness of methotrexate versus ciclosporin in the treatment of severe atopic eczema in children: The treatment of severe atopic eczema trial (TREAT). *Br J Dermatol* 2018 [Epub ahead of print]
29. Heller MI, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007;157:127-32.
30. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014;371:130-9.
31. 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(10086):2287-303.
32. Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, van Luijk C, Seegräber M, de 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.
33. Treister AD, Kraff-Cooper C, Lio PA. Risk Factors for Dupilumab-associated Conjunctivitis in Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol* 2018;154:1208-11.
34. Clinical trials gov. A Study to Determine the Safety and Tolerability of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients aged ≥6 to <18 years with atopic dermatitis (Eczema).
35. Kim DH, Park KY, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:496-500.
36. Ramírez del Pozo ME, Contreras Contreras E, López Tiro J, Gómez Vera J. Omalizumab (an anti-IgE antibody) in the treatment of severe atopic eczema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:416-7.
37. Holm JG, Agner T, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for atopic dermatitis: case series and a systematic review of the literature. *Int J Dermatol* 2017;56:18-26.
38. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double-blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:990-8.
39. Iyengar SR, Hoyte EG, Loza A, et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo- controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:89-93.
40. Chan S, Cornelius V, Chen T, Radulovic S, Wan M, Jahan R, Lack G. Atopic dermatitis anti-IgE paediatric trial (ADAPT): The role of anti-IgE in severe paediatric eczema: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017;18:136.
41. Chen T, Chan S, Lack G, Cro S, Cornelius VR. The role of anti-IgE (omalizumab/Xolair) in the management of severe recalcitrant paediatric atopic eczema (ADAPT): statistical analysis plan. *Trials* 2017;18:231.
42. Puya R, Alvarez-López M, Velez A, Casas Asuncion E, Moreno JC. Treatment of severe refractory adult atopic dermatitis with ustekinumab. *Int J Dermatol* 2012;51:115-24.
43. Wlodek. Use of ustekinumab for severe refractory atopic dermatitis in a young teenager. *Clin Exp Dermatol* 2016;41:625-7.
44. Agusti-Mejias A, Messeguer F, García R, Febrer I. Severe refractory atopic dermatitis in an adolescent patient successfully treated with ustekinumab. *Ann Dermatol* 2013;25:368-70.
45. Khattri S, Brunner PM, Garcet S, Finney R, Cohen SR, Oliva M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2017;26:28-35.
46. Saeki H, Kabashima K, Tokura Y, Murata Y, Shiraishi A, Tamamura R, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. *Br J Dermatol* 2017;177:419-27.
47. Simon D, Hösl S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:122-8.
48. Sedivá A, Kayserová J, Vernerová E, Poloucková A, Capková S, Spisek R, et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1515-6.
49. McDonald BS, Jones J, Rustin M. Rituximab as a treatment for severe atopic eczema: failure to improve in three consecutive patients. *Clin Exp Dermatol* 2016;41:45-7.
50. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Katzer K, Wulf A, Laifaoui J, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2005;60:693-6.
51. Ruiz-Villaverde R, Galán-Gutierrez M. Exacerbation of atopic dermatitis in a patient treated with infliximab. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:743-6.
52. Chan JL, Davis-Reed L, Kimball AB. Counter-regulatory balance: atopic dermatitis in patients undergoing infliximab infusion therapy. *J Drugs Dermatol* 2004;3:315-8.
53. Saporito RC, Cohen DJ. Apremilast use for moderate-to-severe atopic dermatitis in pediatric patients. *Case Rep Dermatol* 2016;8:179-84.
54. Samrao A, Berry TM, Goreski R, Simpson EL. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol* 2012;148:890-7.

55. Farahnik B, Beroukhim K, Nakamura M, Abrouk M, Zhu TH, Singh R, *et al.* Use of an oral phosphodiesterase-4 inhibitor (apremilast) for the treatment of chronic, severe atopic dermatitis: a case report. *Dermatol Online J* 2017;23(5).
56. Abrouk M, Farahnik B, Zhu TH, Nakamura M, Singh R, Lee K, *et al.* Apremilast treatment of atopic dermatitis and other chronic eczematous dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:177-80.
57. Gendelman SR, Lang DM. Sublingual Immunotherapy in the Treatment of Atopic Dermatitis: a Systematic Review Using the GRADE System. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:498.
58. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, *et al.* Sublingual immunotherapy in mite sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-70.
59. Novak N, Bieber T, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Homey B, Werfel T, *et al.* Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:925-31 e4.