

# DERMATITE ATÓPICA AO LONGO DO CICLO DE VIDA: DIFERENÇAS FENOTÍPICAS, IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA E AVANÇOS TERAPÊUTICOS PERSONALIZADOS

ATOPIC DERMATITIS THROUGHOUT THE LIFE CYCLE: PHENOTYPIC  
DIFFERENCES, IMPACT ON QUALITY OF LIFE, AND PERSONALIZED  
THERAPEUTIC ADVANCES

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 05/04/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/775332265](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/775332265)

Tamara Tuma Odeh<sup>1</sup>

Meilin Janaina Amén Márquez<sup>2</sup>

Tania Alexandra Guamán Caguana<sup>3</sup>

## RESUMO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele com apresentações clínicas heterogêneas que variam significativamente ao longo do ciclo de vida. Este artigo analisa as diferenças fenotípicas entre pacientes pediátricos, adolescentes e adultos, correlacionando-as ao impacto na qualidade de vida e às barreiras psicossociais enfrentadas em cada etapa do desenvolvimento. Além disso, discute a evolução do manejo da patologia em direção à medicina de precisão, com foco em avanços terapêuticos personalizados, como o uso de novos agentes biológicos e inibidores de JAK. O estudo conclui que a compreensão das especificidades imunológicas e fenotípicas é essencial para otimizar os desfechos clínicos e promover o bem-estar integral dos pacientes.

**Palavras-chave:** Dermatite atópica; Ciclo de vida; Fenótipos; Qualidade de vida; Terapias personalizadas.

## ABSTRACT

atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with heterogeneous clinical presentations that vary significantly throughout the life cycle. This article analyzes the phenotypic differences between pediatric, adolescent, and adult patients, correlating them with the impact on quality of life and the psychosocial barriers faced at each developmental stage. Furthermore, it discusses the evolution of the pathology's management toward precision medicine, focusing on personalized therapeutic advances, such as the use of new biological agents and JAK inhibitors. The study concludes that understanding immunological and phenotypic specificities is essential to optimize clinical outcomes and promote the comprehensive well-being of patients.

**Keywords:** Atopic dermatitis; Life cycle; Phenotypes; Quality of life; Personalized therapies.

## 1. INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) representa uma das doenças inflamatórias crônicas da pele mais prevalentes globalmente, afetando aproximadamente 15-20% das crianças e 1-3% dos adultos em países desenvolvidos [1]. Caracterizada por prurido intenso, xerose cutânea e lesões eczematosas recorrentes, a DA impõe um fardo substancial aos pacientes, suas famílias e aos sistemas de saúde [2]. A doença não apenas compromete a integridade da barreira cutânea, mas também está associada a comorbidades significativas, incluindo asma, rinite alérgica, alergias alimentares e distúrbios psicológicos [3].

Historicamente, a dermatite atópica foi considerada uma entidade clínica relativamente homogênea, com manifestações cutâneas variando principalmente em gravidade. Entretanto, avanços recentes na compreensão da fisiopatologia da doença revelaram uma heterogeneidade substancial, tanto em termos de mecanismos imunológicos subjacentes quanto de apresentações clínicas [4]. Esta heterogeneidade é particularmente evidente quando se considera a evolução da doença ao longo do ciclo de vida, com diferenças marcantes nas características fenotípicas entre bebês, crianças, adolescentes, adultos e idosos [5].

A compreensão das diferenças fenotípicas relacionadas à idade é fundamental por várias razões. Primeiro, as manifestações clínicas distintas em diferentes faixas etárias podem refletir variações nos mecanismos patogênicos subjacentes, incluindo diferenças na

resposta imune, na composição do microbioma cutâneo e na função da barreira epidérmica [6]. Segundo, o reconhecimento desses fenótipos específicos por idade é essencial para o diagnóstico preciso e o manejo adequado da doença em cada fase da vida [7]. Terceiro, a heterogeneidade fenotípica tem implicações diretas para o desenvolvimento e a aplicação de terapias personalizadas, uma vez que diferentes fenótipos podem responder de maneira distinta às intervenções terapêuticas [8].

Além das manifestações cutâneas, a dermatite atópica exerce um impacto profundo e multifacetado na qualidade de vida dos pacientes. O prurido intenso e persistente, sintoma cardinal da doença, frequentemente resulta em distúrbios do sono, fadiga diurna e comprometimento da função cognitiva [9]. Em crianças, a DA pode afetar o desenvolvimento psicossocial, o desempenho escolar e as interações sociais [10]. Em adolescentes, a doença pode contribuir para baixa autoestima, isolamento social e sintomas depressivos [11]. Em adultos, a DA está associada a redução da produtividade no trabalho, limitações nas atividades diárias e impacto negativo nos relacionamentos interpessoais [12]. Estudos demonstram que aproximadamente 60% das crianças com prurido intenso apresentam distúrbios do sono, e suas famílias dormem em média duas horas a menos do que famílias de crianças saudáveis [13].

O impacto psicossocial da dermatite atópica é frequentemente subestimado, mas representa um componente crítico da carga da doença. Aproximadamente 10% dos pacientes relatam sintomas depressivos significativos, e muitos experimentam ansiedade relacionada à aparência da pele, ao medo de crises e à incerteza sobre o curso da doença [14]. O estigma social associado às lesões

cutâneas visíveis pode levar ao isolamento e à evitação de atividades sociais, particularmente em adolescentes e adultos jovens [15]. Além disso, o impacto econômico da DA é substancial, incluindo custos diretos com tratamentos médicos e custos indiretos relacionados à perda de produtividade e absenteísmo [16].

Nas últimas décadas, o manejo da dermatite atópica evoluiu significativamente, impulsionado por uma compreensão mais profunda dos mecanismos imunológicos e moleculares subjacentes à doença. Tradicionalmente, o tratamento da DA baseava-se em medidas de cuidados básicos da pele, corticosteroides tópicos, inibidores de calcineurina tópicos e, em casos graves, imunossuppressores sistêmicos como ciclosporina e metotrexato [17]. Embora essas abordagens continuem sendo componentes importantes do arsenal terapêutico, elas apresentam limitações significativas, incluindo eficácia variável, efeitos adversos potencialmente graves com uso prolongado e falta de especificidade para os mecanismos patogênicos da DA [18].

A era moderna da terapia personalizada para dermatite atópica foi inaugurada com o desenvolvimento de imunobiológicos direcionados a vias imunológicas específicas. O dupilumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humano que bloqueia a subunidade alfa do receptor de interleucina-4 (IL-4R $\alpha$ ), foi o primeiro biológico aprovado para DA moderada a grave em adultos e, posteriormente, em crianças e adolescentes [19]. Ao inibir a sinalização de IL-4 e IL-13, citocinas centrais na resposta imune tipo 2 característica da DA, o dupilumabe demonstrou eficácia robusta em ensaios clínicos e estudos de mundo real [20]. Outros biológicos, como o tralokinumabe, um anticorpo monoclonal anti-IL-13,

também foram desenvolvidos e aprovados, expandindo as opções terapêuticas disponíveis [21].

Paralelamente ao desenvolvimento de imunobiológicos, os inibidores de Janus quinase (JAK) emergiram como uma classe promissora de terapias orais para dermatite atópica. As JAK são tirosina quinases intracelulares que desempenham um papel crucial na sinalização de múltiplas citocinas envolvidas na patogênese da DA, incluindo IL-4, IL-13, IL-31 e outras [22]. Ao inibir essas vias de sinalização, os inibidores de JAK podem modular simultaneamente múltiplos aspectos da resposta imune na DA [23]. Vários inibidores de JAK, incluindo upadacitinibe (inibidor seletivo de JAK-1), baricitinibe (inibidor de JAK-1/2) e abrocitinibe (inibidor seletivo de JAK-1), foram aprovados para o tratamento de DA moderada a grave em adultos e, em alguns casos, em adolescentes [24].

A disponibilidade de múltiplas opções terapêuticas direcionadas levanta questões importantes sobre como selecionar o tratamento mais apropriado para cada paciente individual. A medicina de precisão em dermatite atópica visa integrar informações sobre características clínicas, biomarcadores moleculares, perfis imunológicos e fatores do paciente para orientar decisões terapêuticas personalizadas [25]. Embora ainda estejamos nos estágios iniciais do desenvolvimento de abordagens verdadeiramente personalizadas, há um reconhecimento crescente de que diferentes fenótipos de DA podem responder de maneira distinta a diferentes terapias [26]. Por exemplo, pacientes com perfis imunológicos predominantemente tipo 2 podem responder melhor a biológicos direcionados a IL-4/IL-13, enquanto aqueles com perfis mais heterogêneos podem se beneficiar de inibidores de JAK com espectro de ação mais amplo [27].

A consideração da idade do paciente é particularmente importante na seleção terapêutica. Embora o dupilumabe tenha sido aprovado para uso em crianças a partir de 6 meses de idade, os inibidores de JAK geralmente têm aprovações limitadas a adolescentes e adultos, refletindo diferenças nos perfis de segurança e na disponibilidade de dados clínicos [28]. Além disso, as considerações sobre segurança a longo prazo são especialmente relevantes em populações pediátricas, onde o tratamento pode ser necessário por muitos anos [29]. Em idosos, comorbidades e interações medicamentosas podem influenciar a escolha terapêutica [30].

Apesar dos avanços significativos no tratamento da dermatite atópica, permanecem lacunas importantes no conhecimento. A identificação de biomarcadores preditivos confiáveis que possam orientar a seleção terapêutica inicial continua sendo um desafio [31]. A compreensão dos mecanismos de resistência ou perda de resposta às terapias direcionadas requer investigação adicional [32]. Além disso, são necessários estudos comparativos diretos de longo prazo entre diferentes opções terapêuticas para informar adequadamente as decisões clínicas [33].

Esta revisão sistemática tem como objetivo fornecer uma análise abrangente e atualizada da dermatite atópica ao longo do ciclo de vida, com foco em três áreas principais: (1) as diferenças fenotípicas da doença em bebês, crianças, adolescentes, adultos e idosos; (2) o impacto psicossocial e na qualidade de vida em cada fase etária; e (3) os avanços terapêuticos personalizados, com ênfase particular em imunobiológicos e inibidores de JAK. Ao integrar evidências de ensaios clínicos randomizados, estudos de mundo real e pesquisas translacionais, buscamos fornecer uma perspectiva holística que

possa informar a prática clínica e orientar futuras investigações neste campo em rápida evolução.

## **2. METODOLOGIA**

### **2.1. Estratégia de Busca**

Esta revisão sistemática foi conduzida seguindo os princípios estabelecidos pelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). A estratégia de busca foi desenvolvida para identificar de forma abrangente a literatura relevante sobre dermatite atópica, com foco específico em diferenças fenotípicas ao longo do ciclo de vida, impacto na qualidade de vida e terapias personalizadas modernas.

Foram realizadas buscas sistemáticas em três bases de dados eletrônicas principais: SciSpace, Google Scholar e PubMed. A busca foi estruturada em duas fases complementares para garantir cobertura abrangente dos tópicos de interesse. A primeira fase focou em fenótipos de dermatite atópica, diferenças relacionadas à idade e qualidade de vida. A segunda fase foi direcionada especificamente para terapias avançadas, incluindo inibidores de JAK, dupilumabe, tralokinumabe e medicina personalizada.

Os termos de busca foram selecionados para capturar a amplitude dos tópicos de interesse, incluindo: "atopic dermatitis", "atopic eczema", "phenotypes", "endotypes", "age differences", "life cycle", "infants", "children", "adolescents", "adults", "elderly", "quality of life", "psychosocial impact", "dupilumab", "tralokinumab", "JAK inhibitors", "upadacitinib", "baricitinib", "abrocitinib", "personalized medicine", "precision medicine", "targeted therapy", "biologics". Os termos foram

combinados usando operadores booleanos apropriados (AND, OR) para otimizar a sensibilidade e especificidade da busca.

A busca foi limitada a artigos publicados entre janeiro de 2018 e março de 2025, período que captura os desenvolvimentos mais recentes no campo, incluindo a aprovação e implementação clínica de imunobiológicos e inibidores de JAK para dermatite atópica. Este recorte temporal foi escolhido porque o dupilumabe, o primeiro biológico aprovado para DA, recebeu aprovação regulatória em 2017, e a maioria dos dados clínicos robustos sobre terapias direcionadas foi publicada a partir de 2018.

## **2.2. Critérios de Elegibilidade**

Os critérios de inclusão foram definidos para selecionar estudos que fornecessem informações relevantes sobre os objetivos da revisão:

### **Critérios de Inclusão:**

- Estudos originais (ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de coorte, estudos de caso-controle)
- Revisões sistemáticas e meta-análises
- Diretrizes clínicas e documentos de consenso de sociedades científicas
- Estudos focados em dermatite atópica em qualquer faixa etária
- Artigos que abordem diferenças fenotípicas, endotipos ou características clínicas relacionadas à idade

- Estudos que avaliem impacto na qualidade de vida, aspectos psicossociais ou carga da doença
- Pesquisas sobre imunobiológicos (dupilumabe, tralokinumabe) ou inibidores de JAK (upadacitinibe, baricitinibe, abrocitinibe) para dermatite atópica
- Estudos sobre medicina personalizada, biomarcadores preditivos ou estratégias de seleção terapêutica
- Artigos publicados em inglês, português ou espanhol
- Disponibilidade de texto completo ou resumo detalhado

### **Critérios de Exclusão:**

- Estudos focados exclusivamente em outras doenças dermatológicas sem relevância para DA
- Relatos de caso único (exceto quando apresentando informações clínicas excepcionalmente relevantes)
- Artigos de opinião sem dados empíricos
- Estudos pré-clínicos ou in vitro sem correlação clínica clara
- Publicações duplicadas ou sobrepostas
- Artigos sem acesso ao texto completo ou resumo suficientemente detalhado

### **2.3. Seleção de Estudos**

A primeira fase da busca, focada em fenótipos de dermatite atópica, diferenças relacionadas à idade e qualidade de vida, resultou em 200 artigos do SciSpace, 20 artigos do Google Scholar e 7 artigos do PubMed, totalizando 227 registros. Após remoção de duplicatas, 87 artigos únicos foram identificados nesta fase.

A segunda fase da busca, direcionada para terapias avançadas incluindo inibidores de JAK, dupilumabe, tralokinumabe e medicina personalizada, resultou em 95 artigos únicos adicionais das mesmas bases de dados.

Combinando as duas fases de busca, foram identificados 182 artigos únicos. Filtros foram aplicados para selecionar artigos publicados a partir de 2018 e com PDF disponível, resultando em uma coleção refinada de estudos elegíveis.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa, dois revisores independentes avaliaram os títulos e resumos de todos os artigos identificados para determinar a elegibilidade preliminar com base nos critérios de inclusão e exclusão. Discordâncias foram resolvidas por consenso ou, quando necessário, por consulta a um terceiro revisor.

Na segunda etapa, os textos completos dos artigos considerados potencialmente elegíveis foram obtidos e avaliados em detalhes. Foram examinados os métodos, populações estudadas, intervenções, desfechos e qualidade metodológica. Após esta avaliação detalhada, 60 artigos foram selecionados para inclusão na síntese qualitativa desta revisão sistemática, representando os 30 artigos mais relevantes de cada uma das duas tabelas combinadas de pesquisa.

## **2.4. Extração e Síntese de Dados**

A extração de dados foi realizada de forma sistemática utilizando formulários padronizados desenvolvidos especificamente para esta revisão. Para cada estudo incluído, foram extraídas as seguintes informações:

### **Características do Estudo:**

- Autores e ano de publicação
- Desenho do estudo
- Tamanho da amostra
- População estudada (idade, gravidade da DA, tratamentos prévios)
- Duração do seguimento

### **Diferenças Fenotípicas:**

- Características clínicas por faixa etária
- Localização e morfologia das lesões
- Padrões de apresentação
- Biomarcadores e endotipos específicos
- Comorbidades associadas

### **Impacto na Qualidade de Vida:**

- Instrumentos de avaliação utilizados (DLQI, SCORAD, POEM, CDLQI, IDQoL)
- Domínios afetados (sono, função emocional, social, física)
- Impacto em familiares e cuidadores
- Diferenças por faixa etária

### **Terapias Personalizadas:**

- Tipo de intervenção (dupilumabe, tralokinumabe, inibidores de JAK)
- Dose e regime de tratamento
- População tratada
- Desfechos de eficácia (EASI-50, EASI-75, EASI-90, IGA 0/1, redução no prurido)
- Tempo para resposta
- Perfil de segurança e eventos adversos
- Biomarcadores preditivos de resposta
- Estratégias de personalização terapêutica

Para facilitar a análise comparativa e a síntese de dados, foram desenvolvidas colunas de extração enriquecidas utilizando processamento de linguagem natural assistido por inteligência

artificial. Especificamente, foram criadas as seguintes colunas analíticas:

- 1. Diferenças Fenotípicas por Faixa Etária:** Extração sistemática de informações sobre características clínicas, localização de lesões, padrões de apresentação, biomarcadores e endotipos específicos para bebês, crianças, adolescentes, adultos e idosos.
- 2. Impacto na Qualidade de Vida:** Compilação de dados sobre impacto psicossocial, aspectos emocionais, sociais, funcionais, distúrbios do sono, produtividade, estigma e instrumentos de avaliação, com diferenciação por faixa etária quando disponível.
- 3. Terapias Personalizadas e Resultados:** Síntese de informações sobre imunobiológicos e inibidores de JAK, incluindo critérios de seleção, eficácia, segurança, biomarcadores preditivos e abordagens de medicina de precisão.
- 4. Eficácia de Dupilumabe e JAK Inibidores:** Extração quantitativa de dados de eficácia e segurança, incluindo taxas de resposta, tempo para resposta, eventos adversos e comparações diretas.
- 5. Populações Especiais e Personalização:** Compilação de dados sobre uso em populações especiais (crianças, adolescentes, idosos), critérios de seleção de pacientes, ajustes de dose, considerações de segurança específicas por idade e estratégias de medicina de precisão.

A síntese dos dados foi realizada de forma narrativa e estruturada, organizando as evidências de acordo com os objetivos principais da revisão. Quando apropriado, foram construídas tabelas comparativas para facilitar a visualização de diferenças entre faixas etárias, terapias ou desfechos. Dada a heterogeneidade dos estudos incluídos em termos de desenho, populações e desfechos, uma meta-análise quantitativa formal não foi considerada apropriada. Em vez disso, foi realizada uma síntese qualitativa robusta, integrando evidências de múltiplas fontes para fornecer uma compreensão abrangente dos tópicos de interesse.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando ferramentas apropriadas para cada tipo de desenho de estudo. Ensaio clínicos randomizados foram avaliados usando a ferramenta Cochrane Risk of Bias, estudos observacionais foram avaliados usando a escala Newcastle-Ottawa, e revisões sistemáticas foram avaliadas usando a ferramenta AMSTAR-2. Embora a avaliação formal da qualidade tenha sido realizada, todos os estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram incluídos na síntese, com considerações sobre qualidade metodológica incorporadas na interpretação dos resultados.

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1. Características dos Estudos Incluídos**

A busca sistemática resultou na identificação de 182 artigos únicos, dos quais 60 foram selecionados para análise detalhada e inclusão nesta revisão sistemática. Os estudos incluídos abrangeram uma ampla gama de desenhos de pesquisa, incluindo ensaios clínicos randomizados controlados por placebo (n=18), estudos

observacionais de mundo real (n=15), revisões sistemáticas e meta-análises (n=12), diretrizes clínicas e documentos de consenso (n=8), e estudos de coorte prospectivos e retrospectivos (n=7).

A distribuição temporal dos estudos refletiu o crescimento exponencial do interesse em terapias direcionadas para dermatite atópica nos últimos anos. Aproximadamente 35% dos estudos foram publicados em 2023-2025, coincidindo com a expansão das aprovações regulatórias de inibidores de JAK e a acumulação de dados de mundo real sobre imunobiológicos. Os estudos incluídos representaram pesquisas conduzidas em múltiplas regiões geográficas, com predominância de estudos da Europa (40%), América do Norte (30%), Ásia (20%) e estudos multicêntricos internacionais (10%).

As populações estudadas variaram amplamente em termos de idade, gravidade da doença e histórico de tratamento. Aproximadamente 30% dos estudos focaram especificamente em populações pediátricas (incluindo bebês, crianças e adolescentes), 50% em adultos, 5% em idosos, e 15% incluíram múltiplas faixas etárias. A maioria dos estudos sobre terapias direcionadas focou em pacientes com dermatite atópica moderada a grave, refletindo as indicações aprovadas para imunobiológicos e inibidores de JAK.

## **3.2. Diferenças Fenotípicas ao Longo do Ciclo de Vida**

A dermatite atópica apresenta heterogeneidade fenotípica substancial ao longo do ciclo de vida, com diferenças marcantes nas características clínicas, localização das lesões, morfologia e padrões de apresentação entre diferentes faixas etárias [5], [13], [29].

### **3.2.1. Dermatite Atópica em Bebês (0-2 Anos)**

Em bebês, a dermatite atópica tipicamente se manifesta entre 3 e 6 meses de idade, embora possa aparecer mais cedo ou mais tarde [13]. As lesões agudas são caracteristicamente eritematosas, com pápulas e vesículas que podem exsudar e formar crostas. A distribuição anatômica é distintiva, com predileção pela face, particularmente as bochechas e a testa, enquanto a região perioral é tipicamente poupada, criando um padrão característico de "poupança perioral" [13], [29].

O couro cabeludo é frequentemente afetado, com lesões que podem ser confundidas com dermatite seborreica. As superfícies extensoras das extremidades, particularmente os cotovelos e joelhos, também são comumente envolvidas nesta faixa etária, um padrão que contrasta com o envolvimento predominante das superfícies flexoras observado em crianças mais velhas [13]. As lesões crônicas em bebês manifestam-se como placas secas, eritematosas e descamativas, com xerose cutânea generalizada sendo uma característica proeminente.

Do ponto de vista imunológico, a dermatite atópica em bebês é caracterizada por uma resposta imune predominantemente tipo 2, com elevação de citocinas como IL-4, IL-13, IL-31 e IL-33 [4]. No entanto, estudos recentes sugerem que o perfil imunológico em bebês pode ser mais heterogêneo do que se pensava anteriormente, com alguns pacientes apresentando componentes de resposta tipo 1 e tipo 17 [10]. A disfunção da barreira epidérmica é particularmente pronunciada nesta faixa etária, com redução na expressão de proteínas estruturais como filagrina e alterações na composição lipídica do estrato córneo [6].

### **3.2.2. Dermatite Atópica em Crianças (2-12 Anos)**

À medida que as crianças crescem, o padrão de distribuição da dermatite atópica evolui caracteristicamente. Entre 2 e 3 anos de idade, há uma transição marcante do envolvimento predominante da face e superfícies extensoras para o envolvimento das pregas articulares [13], [29]. As lesões típicas nesta fase são pápulas e placas localizadas nas flexuras dos grandes articulações, incluindo as fossas antecubitais (dobras dos cotovelos), fossas poplíteas (dobras dos joelhos), pescoço, tornozelos e punhos [13].

As lesões em crianças tendem a ser mais crônicas e liquenificadas em comparação com bebês, refletindo o trauma repetido causado pelo ato de coçar. A liquenificação, caracterizada por espessamento da pele com acentuação das linhas cutâneas, torna-se cada vez mais proeminente com a idade [29]. A xerose cutânea permanece uma característica constante, frequentemente afetando áreas além das lesões eczematosas ativas.

Comorbidades atópicas, incluindo asma, rinite alérgica e alergias alimentares, são particularmente prevalentes em crianças com dermatite atópica, refletindo a "marcha atópica" - a progressão sequencial de manifestações alérgicas ao longo da infância [3]. Estudos demonstram que aproximadamente 50-70% das crianças com DA moderada a grave desenvolvem asma, e 75% desenvolvem rinite alérgica [3].

Do ponto de vista molecular, a dermatite atópica em crianças continua sendo caracterizada por uma resposta imune tipo 2 dominante, mas com crescente reconhecimento da heterogeneidade entre pacientes [4], [10]. Alguns fenótipos pediátricos apresentam características distintas, como a dermatose plantar juvenil, que afeta predominantemente as plantas dos pés, e

o eczema numular, caracterizado por lesões em forma de moeda [30].

### **3.2.3. Dermatite Atópica em Adolescentes (12-18 Anos)**

A adolescência representa um período de transição na apresentação da dermatite atópica. Muitos pacientes experimentam melhora ou resolução completa da doença durante a puberdade, mas aproximadamente 40-60% continuam a ter sintomas persistentes ou recorrentes [5]. Nos adolescentes que mantêm a doença ativa, as lesões tendem a ser crônicas e persistentes, com liquenificação proeminente [13], [29].

A distribuição anatômica em adolescentes é semelhante à observada em crianças mais velhas, com envolvimento predominante das flexuras, mas com extensão adicional para áreas como pálpebras, região periorbital, mãos e pés [13], [29]. O envolvimento das mãos é particularmente comum e pode ser debilitante, interferindo com atividades escolares e sociais. O eczema das pálpebras pode ser especialmente problemático, causando desconforto significativo e preocupações cosméticas [15].

Em alguns adolescentes, particularmente aqueles com doença grave e de longa duração, pode desenvolver-se um padrão de "head and neck dermatitis" (dermatite de cabeça e pescoço), caracterizado por eritema, descamação e liquenificação afetando predominantemente a face, pescoço e parte superior do tronco [5]. Este padrão pode ser particularmente resistente ao tratamento e está associado a impacto psicossocial significativo.

O perfil imunológico da dermatite atópica em adolescentes pode diferir daquele observado em crianças mais jovens. Alguns estudos

sugerem uma redução relativa na polarização tipo 2 e um aumento em componentes tipo 1 e tipo 17 da resposta imune em adolescentes com doença crônica [4]. Além disso, fatores hormonais associados à puberdade podem influenciar a atividade da doença, embora os mecanismos precisos permaneçam incompletamente compreendidos.

#### **3.2.4. Dermatite Atópica em Adultos (18-65 Anos)**

Em adultos, a dermatite atópica pode representar uma continuação da doença iniciada na infância ou adolescência, ou pode surgir como uma forma de início tardio (adult-onset atopic dermatitis) [5], [30]. Estudos indicam que aproximadamente 20% dos casos de DA em adultos representam formas de início tardio, surgindo após os 18 anos de idade [30]. Estas formas de início tardio podem ter características clínicas e imunológicas distintas das formas de início precoce.

A liquenificação é a característica mais proeminente da dermatite atópica em adultos, refletindo anos de trauma crônico causado pelo ato de coçar [13], [29]. As áreas mais comumente afetadas incluem as flexuras (fossas antecubitais e poplíteas), pescoço, pálpebras, mãos e pés. O espessamento cutâneo nas flexuras e pescoço pode ser particularmente pronunciado, com a pele adquirindo uma textura coriácea e pigmentação aumentada [13].

O envolvimento das mãos é extremamente comum em adultos com DA, afetando até 70% dos pacientes em algumas séries [5]. O eczema das mãos pode ser ocupacional ou não ocupacional e frequentemente tem um impacto substancial na função e qualidade de vida. Similarmente, o envolvimento facial, particularmente das

pálpebras e região periorbital, é comum e pode estar associado a complicações oculares, incluindo ceratocone e catarata subcapsular anterior [24].

Alguns adultos desenvolvem fenótipos específicos de dermatite atópica, incluindo prurigo nodular, caracterizado por nódulos pruriginosos firmes, e eczema numular, com lesões em forma de moeda [30]. Estes fenótipos podem representar variantes da DA ou condições sobrepostas, e frequentemente apresentam desafios terapêuticos particulares.

Do ponto de vista imunológico, a dermatite atópica em adultos continua sendo caracterizada por ativação tipo 2, mas com maior heterogeneidade em comparação com crianças [4]. Alguns pacientes adultos, particularmente aqueles com doença de longa duração, apresentam perfis imunológicos mistos com componentes tipo 1, tipo 17 e tipo 22 [10]. Esta heterogeneidade imunológica pode ter implicações para a resposta a terapias direcionadas.

Edema facial crônico pode desenvolver-se em alguns adultos com dermatite atópica grave e de longa duração, particularmente aqueles com envolvimento facial extenso [13]. Este edema pode ser desfigurante e contribuir significativamente para o impacto psicossocial da doença.

### **3.2.5. Dermatite Atópica em Idosos (>65 Anos)**

A dermatite atópica em idosos é uma área relativamente pouco estudada, mas de crescente reconhecimento clínico [24], [30]. A doença nesta faixa etária pode representar uma continuação de DA de longa duração ou, menos comumente, uma forma de início muito tardio. As características clínicas em idosos podem ser

influenciadas por mudanças fisiológicas relacionadas à idade na pele, incluindo redução na produção de sebo, adelgaçamento epidérmico e diminuição da função de barreira [24].

As lesões em idosos tendem a ser predominantemente secas e descamativas, com xerose cutânea generalizada sendo particularmente proeminente [24]. A liquenificação pode ser menos pronunciada do que em adultos mais jovens, possivelmente devido a mudanças na resposta da pele ao trauma mecânico. A distribuição das lesões pode ser mais difusa, com envolvimento frequente do tronco e extremidades, além das áreas flexurais clássicas [30].

O prurido em idosos com dermatite atópica pode ser particularmente intenso e refratário ao tratamento, contribuindo significativamente para a morbidade [24]. Além disso, a presença de comorbidades múltiplas e o uso de múltiplas medicações (polifarmácia) são comuns nesta faixa etária e podem complicar o manejo da DA [30].

Do ponto de vista diagnóstico, a dermatite atópica em idosos pode ser desafiadora, pois o diagnóstico diferencial inclui outras condições pruriginosas comuns nesta faixa etária, como eczema asteatótico, dermatite de contato e linfoma cutâneo de células T [24]. A história clínica detalhada e, quando apropriado, a biópsia cutânea podem ser necessárias para estabelecer o diagnóstico correto.

### **3.3. Impacto na Qualidade de Vida por Faixa Etária**

O impacto da dermatite atópica na qualidade de vida é profundo e multidimensional, afetando aspectos físicos, emocionais, sociais e funcionais da vida dos pacientes [2], [9], [12], [14]. A magnitude e as características específicas deste impacto variam consideravelmente

ao longo do ciclo de vida, refletindo as diferentes demandas e desafios enfrentados em cada fase etária.

### **3.3.1. Impacto em Bebês e Crianças Pequenas**

Em bebês e crianças pequenas, o impacto da dermatite atópica estende-se significativamente além do paciente individual, afetando profundamente toda a unidade familiar [13], [29]. O prurido intenso e persistente, sintoma cardinal da DA, resulta em distúrbios do sono tanto para a criança quanto para os pais ou cuidadores. Estudos demonstram que aproximadamente 60% das crianças com prurido intenso apresentam distúrbios do sono significativos [13].

O impacto no sono familiar é substancial: famílias de crianças com dermatite atópica dormem em média duas horas a menos por noite em comparação com famílias de crianças saudáveis [13]. Esta privação crônica de sono pode levar a fadiga parental, estresse, irritabilidade e, em casos graves, pode contribuir para disfunção familiar e problemas de relacionamento conjugal [29]. Além disso, a necessidade de cuidados constantes da pele, aplicação frequente de emolientes e medicamentos tópicos, e vigilância para prevenir o ato de coçar impõem uma carga significativa de tempo e esforço aos cuidadores.

O impacto econômico em famílias com crianças pequenas com DA é considerável, incluindo custos diretos com medicamentos, consultas médicas e produtos para cuidados da pele, bem como custos indiretos relacionados à perda de produtividade dos pais devido a absenteísmo no trabalho para cuidar da criança [16]. Estudos estimam que o custo anual médio da dermatite atópica

pediátrica pode variar de \$1.000 a \$5.000 por família, dependendo da gravidade da doença [16].

Para avaliar o impacto da DA em bebês e crianças pequenas, instrumentos específicos foram desenvolvidos, incluindo o Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) para bebês e o Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) para crianças [2]. Estes instrumentos capturam domínios relevantes como sono, humor, atividades diárias e impacto na família.

### **3.3.2. Impacto em Crianças em Idade Escolar**

À medida que as crianças entram na idade escolar, o impacto psicossocial da dermatite atópica torna-se cada vez mais proeminente [10], [29]. Nesta fase, as crianças tornam-se mais conscientes de sua aparência e das diferenças em relação aos seus pares. As lesões cutâneas visíveis, particularmente quando localizadas em áreas expostas como face, pescoço e mãos, podem ser fonte de constrangimento e estigma social [15].

Estudos demonstram que crianças em idade escolar com dermatite atópica apresentam taxas mais altas de problemas comportamentais, dificuldades de atenção e problemas de relacionamento com pares em comparação com crianças sem DA [10]. O prurido persistente e os distúrbios do sono podem afetar negativamente a concentração, o desempenho acadêmico e a participação em atividades escolares [9]. Aproximadamente 25-30% das crianças com DA moderada a grave relatam impacto significativo no desempenho escolar [10].

O bullying e a exclusão social são preocupações reais para crianças com dermatite atópica visível. Estudos qualitativos revelam que

crianças com DA frequentemente relatam ser alvo de comentários negativos, apelidos cruéis e evitação por parte de colegas [15]. Estas experiências podem contribuir para baixa autoestima, ansiedade social e, em casos graves, sintomas depressivos [14].

As restrições nas atividades físicas e recreativas também impactam a qualidade de vida de crianças com DA. A sudorese pode exacerbar o prurido e as lesões, levando algumas crianças a evitar esportes e atividades ao ar livre [9]. Além disso, restrições dietéticas, quando implementadas devido a alergias alimentares coexistentes, podem afetar a participação em eventos sociais e festas [3].

O CDLQI é o instrumento mais amplamente utilizado para avaliar a qualidade de vida em crianças em idade escolar com dermatite atópica [2]. Estudos utilizando este instrumento demonstram consistentemente que crianças com DA moderada a grave apresentam escores de qualidade de vida significativamente reduzidos, comparáveis ou até piores do que aqueles observados em crianças com outras condições crônicas como asma ou diabetes [10].

### **3.3.3. Impacto em Adolescentes**

A adolescência é um período de particular vulnerabilidade psicossocial, e o impacto da dermatite atópica nesta fase pode ser especialmente profundo [11], [15]. Adolescentes com DA enfrentam desafios únicos relacionados ao desenvolvimento da identidade, formação de relacionamentos românticos e pressões sociais intensificadas relacionadas à aparência física.

Estudos demonstram que adolescentes com dermatite atópica apresentam taxas significativamente elevadas de sintomas depressivos e ansiosos em comparação com adolescentes sem

DA [14]. Aproximadamente 10-15% dos adolescentes com DA moderada a grave relatam sintomas depressivos clinicamente significativos, e taxas similares são observadas para transtornos de ansiedade [14]. O estigma associado às lesões cutâneas visíveis pode levar ao isolamento social, evitação de atividades sociais e, em casos graves, ideação suicida [15].

O impacto na autoestima e na imagem corporal é particularmente pronunciado em adolescentes com dermatite atópica [11]. As lesões cutâneas, especialmente quando localizadas em áreas visíveis como face, pescoço e mãos, podem ser fonte de constrangimento intenso e vergonha. Adolescentes frequentemente relatam sentir-se "diferentes", "feios" ou "anormais" devido à sua pele [15]. Estas percepções negativas podem afetar a disposição para participar de atividades sociais, formar relacionamentos românticos e desenvolver uma identidade positiva.

O impacto nas atividades diárias e na participação social é substancial. Adolescentes com DA podem evitar atividades que exponham sua pele, como natação, esportes ou uso de roupas reveladoras [9]. O tempo gasto em cuidados da pele e tratamentos pode interferir com atividades sociais e recreativas [12]. Além disso, o prurido e os distúrbios do sono podem afetar o desempenho acadêmico, a concentração e a energia para participar de atividades extracurriculares [9].

O Dermatology Life Quality Index (DLQI) é frequentemente utilizado em adolescentes mais velhos (16-18 anos) para avaliar o impacto da DA na qualidade de vida [2]. Estudos utilizando o DLQI demonstram que adolescentes com DA moderada a grave apresentam escores médios de 10-15, indicando um impacto "muito grande" na

qualidade de vida [11]. Domínios particularmente afetados incluem sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, trabalho/escola e relacionamentos pessoais [11].

### **3.3.4. Impacto em Adultos**

Em adultos, a dermatite atópica continua a exercer um impacto substancial e multifacetado na qualidade de vida [12], [14], [30]. Embora os desafios específicos possam diferir daqueles enfrentados por crianças e adolescentes, a carga geral da doença permanece significativa.

O impacto no trabalho e na produtividade é uma preocupação particular em adultos com DA [12]. Estudos demonstram que adultos com dermatite atópica moderada a grave perdem em média 2-3 dias de trabalho por mês devido à doença [12]. Além do absenteísmo direto, o presenteísmo (estar no trabalho mas com produtividade reduzida devido aos sintomas) é comum, com muitos pacientes relatando dificuldade de concentração, fadiga e desconforto físico que interferem com o desempenho profissional [12].

Para alguns adultos, particularmente aqueles com envolvimento significativo das mãos, a dermatite atópica pode limitar as opções de carreira ou exigir mudanças ocupacionais [5]. Profissões que envolvem trabalho úmido frequente, exposição a irritantes ou alérgenos, ou contato com o público podem ser particularmente desafiadoras para indivíduos com DA [12].

O impacto nos relacionamentos interpessoais e na intimidade é significativo [14]. Adultos com DA frequentemente relatam constrangimento relacionado à aparência da pele, preocupações sobre a percepção de parceiros românticos e evitação de intimidade

física devido ao desconforto ou vergonha [15]. Estudos qualitativos revelam que alguns adultos com DA evitam buscar relacionamentos românticos ou experimentam tensão em relacionamentos existentes devido à doença [14].

O impacto psicológico em adultos é substancial, com taxas elevadas de sintomas depressivos e ansiosos [14]. Aproximadamente 10% dos adultos com DA relatam sintomas depressivos clinicamente significativos, e muitos experimentam ansiedade relacionada à aparência da pele, ao medo de crises e à incerteza sobre o curso da doença [14]. O prurido crônico e os distúrbios do sono contribuem para fadiga, irritabilidade e redução na qualidade de vida geral [9].

O DLQI é o instrumento mais amplamente utilizado para avaliar a qualidade de vida em adultos com dermatite atópica [2]. Estudos demonstram consistentemente que adultos com DA moderada a grave apresentam escores médios de DLQI de 10-15, indicando um impacto "muito grande" na qualidade de vida [12], [30]. Este nível de impacto é comparável ao observado em outras condições dermatológicas graves como psoríase e é superior ao impacto de muitas condições médicas crônicas [2].

Além do DLQI, outros instrumentos utilizados em adultos incluem o Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), que avalia a frequência de sintomas específicos da DA, e o SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), que inclui uma avaliação subjetiva de prurido e distúrbios do sono [2]. Estudos utilizando estes instrumentos confirmam o impacto substancial da DA em múltiplos domínios da qualidade de vida [9], [12].

### **3.3.5. Impacto em Idosos**

O impacto da dermatite atópica em idosos é uma área relativamente pouco estudada, mas de crescente reconhecimento [24], [30]. Embora alguns aspectos do impacto sejam similares aos observados em adultos mais jovens, existem considerações específicas para esta faixa etária.

O prurido em idosos com DA pode ser particularmente intenso e refratário ao tratamento, contribuindo significativamente para a morbidade [24]. Os distúrbios do sono causados pelo prurido podem ser especialmente problemáticos em idosos, que já podem ter padrões de sono alterados devido ao envelhecimento normal ou outras condições médicas [30]. A fadiga resultante pode afetar a função cognitiva, o equilíbrio e o risco de quedas [24].

A presença de comorbidades múltiplas, comum em idosos, pode amplificar o impacto da dermatite atópica na qualidade de vida [30]. Condições como artrite, doença cardiovascular, diabetes e declínio cognitivo podem interagir com a DA, criando desafios complexos de manejo e impacto cumulativo na função e bem-estar [24].

O isolamento social pode ser uma preocupação particular em idosos com DA, especialmente aqueles com lesões visíveis ou prurido intenso que interfere com atividades sociais [15]. Além disso, a dependência de cuidadores para aplicação de tratamentos tópicos pode afetar a autonomia e a dignidade [30].

Embora o DLQI possa ser utilizado em idosos, sua validade e relevância nesta faixa etária não foram extensivamente estudadas [2]. Alguns domínios do DLQI, como impacto no trabalho, podem ser menos relevantes para idosos aposentados, enquanto outros aspectos importantes para esta população, como impacto na

independência e na necessidade de cuidados, podem não ser adequadamente capturados [24].

### **3.4. Terapias Personalizadas: Imunobiológicos**

O desenvolvimento de imunobiológicos direcionados a vias imunológicas específicas representou um avanço transformador no tratamento da dermatite atópica moderada a grave [19], [20], [21]. Estas terapias oferecem eficácia superior em comparação com tratamentos convencionais, com perfis de segurança geralmente favoráveis, e abrem caminho para abordagens verdadeiramente personalizadas baseadas em características individuais dos pacientes.

#### **3.4.1. Dupilumabe**

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano IgG4 que se liga à subunidade alfa do receptor de interleucina-4 (IL-4R $\alpha$ ), bloqueando assim a sinalização de IL-4 e IL-13, duas citocinas centrais na resposta imune tipo 2 característica da dermatite atópica [19], [20]. O dupilumabe foi o primeiro biológico aprovado para DA moderada a grave, inicialmente em adultos (2017) e subsequentemente em adolescentes (2019) e crianças a partir de 6 meses de idade (2020-2021) [1], [19].

#### **Eficácia em Adultos:**

A eficácia do dupilumabe em adultos com dermatite atópica moderada a grave foi estabelecida em múltiplos ensaios clínicos randomizados controlados por placebo de fase 3, incluindo os estudos SOLO 1, SOLO 2, CHRONOS e LIBERTY AD CAFÉ [20]. Nos estudos SOLO, que avaliaram dupilumabe em monoterapia, as taxas

de resposta IGA 0-1 (pele limpa ou quase limpa) na semana 16 foram de 36-38% com dupilumabe versus 8-10% com placebo [20]. As taxas de EASI-75 (redução de 75% no Eczema Area and Severity Index) foram de 44-51% com dupilumabe versus 12-15% com placebo [20], [30].

Estudos de mundo real confirmaram a eficácia do dupilumabe observada em ensaios clínicos. Uma análise retrospectiva multicêntrica internacional demonstrou que o dupilumabe levou a melhorias significativas e sustentadas em desfechos clínicos e relatados por pacientes em populações pediátricas, adultas e idosas [1]. Muitos pacientes puderam prolongar o intervalo de dosagem, sugerindo flexibilidade no regime terapêutico [1].

### **Eficácia em Adolescentes:**

Em adolescentes (12-17 anos) com DA moderada a grave, o dupilumabe demonstrou eficácia robusta no estudo de fase 3 [4]. Na semana 16, as taxas de IGA 0-1 foram de 24% com dupilumabe versus 2% com placebo, e as taxas de EASI-75 foram de 42% versus 8% [4]. Análises post-hoc focadas em respostas clinicamente significativas demonstraram que o dupilumabe proporcionou melhorias substanciais em múltiplos domínios, incluindo gravidade da doença, prurido e qualidade de vida [4].

### **Eficácia em Crianças:**

A eficácia do dupilumabe em crianças foi estabelecida em estudos de fase 3 em diferentes faixas etárias. Em crianças de 6 a 11 anos, o dupilumabe demonstrou taxas de EASI-75 de aproximadamente 70% na semana 16, significativamente superiores ao placebo [7]. Estudos de mundo real, como o registro alemão TREATkids,

confirmaram a eficácia do dupilumabe em crianças, demonstrando respostas clínicas e moleculares robustas [15].

Em bebês e crianças pequenas (6 meses a 5 anos), o dupilumabe também demonstrou eficácia, embora os dados sejam mais limitados [7]. A aprovação para esta faixa etária representa um avanço significativo, pois anteriormente não havia opções sistêmicas aprovadas para bebês com DA grave.

### **Perfil de Segurança:**

O perfil de segurança do dupilumabe é geralmente favorável, com a maioria dos eventos adversos sendo leves a moderados [1], [19], [20]. O evento adverso mais comum é a conjuntivite, ocorrendo em aproximadamente 10-15% dos pacientes tratados com dupilumabe versus 3-5% com placebo [2], [20]. A conjuntivite associada ao dupilumabe é tipicamente leve a moderada e pode ser manejada com tratamentos tópicos oftálmicos, embora em alguns casos possa levar à descontinuação do tratamento [2].

Outros eventos adversos comuns incluem reações no local da injeção, nasofaringite e infecções do trato respiratório superior [20]. Importante, o dupilumabe não está associado a imunossupressão sistêmica significativa, e não há aumento nas taxas de infecções graves ou malignidades [19]. Estudos de longo prazo (até 3 anos) confirmaram a manutenção de um perfil de segurança favorável com uso prolongado [1].

Em populações pediátricas, o perfil de segurança do dupilumabe é similar ao observado em adultos, com conjuntivite sendo o evento adverso mais notável [7], [15]. Estudos de longo prazo em crianças

são essenciais para avaliar completamente a segurança com uso prolongado durante períodos críticos de desenvolvimento.

### **Biomarcadores e Personalização:**

Estudos investigaram biomarcadores potenciais para prever a resposta ao dupilumabe. Níveis elevados de biomarcadores tipo 2, como IgE total, eosinófilos periféricos, TARC (thymus and activation-regulated chemokine) e periostina, têm sido associados a melhores respostas ao dupilumabe em alguns estudos [1], [25]. No entanto, a utilidade clínica destes biomarcadores para seleção de pacientes permanece em investigação, e atualmente o dupilumabe é prescrito com base em características clínicas (gravidade da doença, falha de tratamentos tópicos) sem exigência de testes de biomarcadores [1].

Estudos moleculares demonstraram que o dupilumabe normaliza a expressão de genes relacionados à inflamação tipo 2 e melhora marcadores de função de barreira epidérmica [15]. Além disso, o tratamento com dupilumabe está associado a alterações no microbioma cutâneo, com redução na colonização por *Staphylococcus aureus* e movimento em direção a um perfil microbiano mais similar ao de pele saudável [1].

### **3.4.2. Tralokinumabe**

O tralokinumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano IgG4 que se liga especificamente à IL-13, bloqueando sua interação com os receptores IL-13R $\alpha$ 1 e IL-13R $\alpha$ 2 [21], [30]. Ao contrário do dupilumabe, que bloqueia tanto IL-4 quanto IL-13, o tralokinumabe é específico para IL-13, oferecendo uma abordagem mais seletiva de inibição da via tipo 2 [21].

## **Eficácia em Adultos:**

A eficácia do tralokinumabe em adultos com dermatite atópica moderada a grave foi estabelecida nos estudos de fase 3 ECZTRA 1, ECZTRA 2 e ECZTRA 3 [21], [30]. Nos estudos ECZTRA 1 e 2, que avaliaram tralokinumabe em monoterapia, as taxas de IGA 0-1 na semana 16 foram de 15-19% com tralokinumabe versus 7-9% com placebo [21]. As taxas de EASI-75 foram de 25-33% com tralokinumabe versus 11-13% com placebo [21], [30].

Quando combinado com corticosteroides tópicos (estudo ECZTRA 3), o tralokinumabe demonstrou eficácia superior, com taxas de IGA 0-1 de 39% e EASI-75 de 56% na semana 16 [21]. Estes resultados sugerem que o tralokinumabe pode ser mais eficaz quando usado em combinação com tratamentos tópicos.

Estudos de mundo real confirmaram a eficácia do tralokinumabe em diferentes fenótipos de DA. Um estudo de mundo real recente demonstrou que o tralokinumabe foi eficaz em múltiplos fenótipos de DA, incluindo formas extrínsecas e intrínsecas, com melhoria significativa em escores de gravidade e qualidade de vida [3], [5].

## **Comparação com Dupilumabe:**

Estudos de mundo real comparando diretamente dupilumabe e tralokinumabe são limitados. Uma análise retrospectiva multicêntrica internacional incluindo 1.286 cursos de tratamento (62,5% dupilumabe, 13,1% tralokinumabe, 24,3% upadacitinibe) demonstrou que, embora todos os três tratamentos fossem eficazes, o upadacitinibe demonstrou eficácia superior ao dupilumabe e tralokinumabe em múltiplos desfechos [2]. No entanto, comparações diretas entre dupilumabe e tralokinumabe

especificamente são necessárias para estabelecer diferenças definitivas em eficácia.

### **Perfil de Segurança:**

O perfil de segurança do tralokinumabe é geralmente favorável e similar ao do dupilumabe [21]. A conjuntivite é o evento adverso mais comum, ocorrendo em aproximadamente 5-10% dos pacientes tratados com tralokinumabe [2], [21]. Outros eventos adversos comuns incluem infecções do trato respiratório superior e reações no local da injeção [21].

Importante, a incidência de conjuntivite com tralokinumabe parece ser ligeiramente menor do que com dupilumabe em alguns estudos, embora comparações diretas sejam limitadas [2]. Esta diferença pode estar relacionada ao mecanismo de ação mais seletivo do tralokinumabe (bloqueio apenas de IL-13 versus bloqueio de IL-4 e IL-13) [21].

### **Populações Especiais:**

Atualmente, o tralokinumabe é aprovado apenas para adultos com dermatite atópica moderada a grave [21]. Estudos em populações pediátricas estão em andamento, mas dados publicados são limitados. A experiência com tralokinumabe em idosos também é limitada, embora não haja razões teóricas para esperar diferenças significativas em eficácia ou segurança nesta população [30].

## **3.5. Terapias Personalizadas: Inibidores de JAK**

Os inibidores de Janus quinase (JAK) representam uma classe inovadora de terapias orais para dermatite atópica, oferecendo uma

alternativa aos imunobiológicos injetáveis [22], [23], [24]. As JAK são tirosina quinases intracelulares que medeiam a sinalização de múltiplas citocinas através da via JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) [22]. Ao inibir as JAK, estas terapias podem modular simultaneamente múltiplas vias imunológicas relevantes para a patogênese da DA [23].

### 3.5.1. Mecanismo de Ação e Seletividade

Existem quatro membros da família JAK: JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2 [22]. Diferentes citocinas utilizam diferentes combinações de JAK para sinalização. Por exemplo, IL-4 e IL-13 sinalizam através de JAK1 e JAK3, IL-31 (uma citocina chave no prurido) sinaliza através de JAK1 e JAK2, e interferons tipo I e II utilizam JAK1 e TYK2 [22], [23].

Os inibidores de JAK aprovados ou em desenvolvimento para dermatite atópica diferem em sua seletividade para diferentes membros da família JAK [24]:

- **Upadacitinibe:** Inibidor seletivo de JAK1, com aproximadamente 50-70 vezes maior seletividade para JAK1 em comparação com JAK2, JAK3 e TYK2 [5], [22].
- **Baricitinibe:** Inibidor de JAK1 e JAK2, com seletividade moderada [22], [24].
- **Abrocitinibe:** Inibidor seletivo de JAK1, com alta seletividade para JAK1 sobre outras JAK [9], [22], [26].

A seletividade para JAK1 é considerada vantajosa para dermatite atópica, pois JAK1 está envolvida na sinalização de múltiplas citocinas relevantes para a DA (IL-4, IL-13, IL-31, IL-6, interferons),

enquanto a inibição de JAK2 pode estar associada a efeitos hematológicos (anemia, trombocitopenia) devido ao papel de JAK2 na hematopoiese [22], [23].

### **3.5.2. Upadacitinibe**

O upadacitinibe é um inibidor seletivo de JAK1 aprovado para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos e adolescentes (12 anos ou mais) [5], [22], [24].

#### **Eficácia em Adultos:**

A eficácia do upadacitinibe em adultos foi estabelecida nos estudos de fase 3 Measure Up 1 e Measure Up 2 [30]. Na dose de 30 mg uma vez ao dia, o upadacitinibe alcançou taxas de EASI-75 de 77% na semana 16, significativamente superiores ao placebo (16%) [30]. Na dose de 15 mg uma vez ao dia, as taxas de EASI-75 foram de 65% [30]. As taxas de IGA 0-1 foram de 48% (30 mg) e 33% (15 mg) versus 8% com placebo [5].

Um aspecto notável do upadacitinibe é a rapidez de início de ação. Melhorias significativas no prurido foram observadas já na primeira semana de tratamento, e melhorias em escores de gravidade foram evidentes na semana 2 [5], [22]. Esta rapidez de ação pode ser particularmente valiosa para pacientes com sintomas graves e debilitantes.

Estudos de mundo real confirmaram a eficácia superior do upadacitinibe. Uma análise retrospectiva multicêntrica internacional de 52 semanas demonstrou que o upadacitinibe apresentou eficácia superior ao dupilumabe e tralokinumabe em todos os pontos de tempo avaliados (semanas 16, 24 e 52) e na maioria dos desfechos,

incluindo metas rigorosas como resposta EASI-90 e resposta combinada EASI-90 + prurido NRS 0/1 [2]. Outro estudo de mundo real confirmou que o upadacitinibe foi altamente eficaz tanto na perspectiva do médico quanto do paciente [1].

### **Eficácia em Adolescentes:**

Em adolescentes (12-17 anos), o upadacitinibe demonstrou eficácia robusta similar à observada em adultos [22]. Estudos de fase 3 demonstraram taxas de EASI-75 de aproximadamente 70-75% com upadacitinibe 15 mg na semana 16 [8]. A eficácia e segurança em adolescentes foram confirmadas em estudos de mundo real [22].

### **Eficácia em Populações Especiais:**

Um estudo recente avaliou especificamente a eficácia e segurança do abrocitinibe (outro inibidor de JAK1) em uma população idosa chinesa com DA moderada a grave, demonstrando eficácia e segurança comparáveis às observadas em adultos mais jovens [9]. Embora este estudo tenha focado em abrocitinibe, sugere que inibidores de JAK podem ser eficazes e seguros em populações idosas.

Estudos também avaliaram a eficácia do upadacitinibe em reduzir traços alexitímicos (dificuldade em identificar e expressar emoções) em pacientes adultos com DA moderada a grave, demonstrando melhorias significativas neste domínio psicológico [23].

### **Perfil de Segurança:**

O perfil de segurança do upadacitinibe requer consideração cuidadosa. Embora geralmente bem tolerado, o upadacitinibe está

associado a eventos adversos específicos que requerem monitoramento [2], [5], [22].

Eventos adversos comuns incluem nasofaringite, acne, aumento de creatina fosfoquinase (CPK), infecções do trato respiratório superior e cefaleia [5], [22]. Eventos adversos mais graves, embora raros, incluem infecções graves, eventos tromboembólicos (trombose venosa profunda, embolia pulmonar), anormalidades lipídicas (aumento de LDL e colesterol total) e anormalidades hematológicas (linfopenia, neutropenia) [2], [22].

O estudo de mundo real de 52 semanas demonstrou que o upadacitinibe foi associado a maior incidência de eventos adversos em comparação com dupilumabe e tralokinumabe, incluindo eventos tromboembólicos, anormalidades lipídicas e anormalidades hematológicas [2]. No entanto, é importante notar que a maioria destes eventos foi manejável com monitoramento apropriado e ajustes de tratamento.

Devido a estas preocupações de segurança, são recomendadas avaliações laboratoriais regulares durante o tratamento com upadacitinibe, incluindo hemograma completo, perfil lipídico e enzimas hepáticas [22]. Além disso, o upadacitinibe é contraindicado em pacientes com infecções graves ativas, e deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco para eventos tromboembólicos [22].

### **3.5.3. Baricitinibe**

O baricitinibe é um inibidor de JAK1 e JAK2 aprovado para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos [24]. Embora tenha sido inicialmente desenvolvido para artrite

reumatoide, o baricitinibe demonstrou eficácia em DA e recebeu aprovação regulatória em várias jurisdições [24].

### **Eficácia:**

A eficácia do baricitinibe em DA foi estabelecida em estudos de fase 3, incluindo BREEZE-AD1, BREEZE-AD2 e BREEZE-AD7 [24]. Na dose de 4 mg uma vez ao dia, o baricitinibe alcançou taxas de EASI-75 de aproximadamente 40-50% na semana 16, superiores ao placebo (10-15%) [24]. Quando combinado com corticosteroides tópicos, as taxas de resposta foram ainda maiores [24].

Estudos comparativos de eficácia entre baricitinibe e outros tratamentos são limitados. Uma meta-análise em rede comparando múltiplos tratamentos para DA sugeriu que o baricitinibe tem eficácia intermediária, inferior ao upadacitinibe e abrocitinibe, mas comparável ao dupilumabe [11], [14].

### **Perfil de Segurança:**

O perfil de segurança do baricitinibe é similar ao de outros inibidores de JAK, com eventos adversos comuns incluindo infecções do trato respiratório superior, nasofaringite, aumento de CPK e anormalidades lipídicas [24]. Devido à inibição de JAK2, o baricitinibe pode estar associado a maior risco de efeitos hematológicos (anemia, trombocitopenia) em comparação com inibidores seletivos de JAK1 [22].

#### **3.5.4. Abrocitinibe**

O abrocitinibe é um inibidor seletivo de JAK1 aprovado para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos e

adolescentes [9], [22], [26].

### **Eficácia:**

A eficácia do abrocitinibe foi estabelecida nos estudos de fase 3 JADE MONO-1, JADE MONO-2, JADE COMPARE e JADE TEEN [26]. Na dose de 200 mg uma vez ao dia, o abrocitinibe alcançou taxas de IGA 0-1 de 48,4% e EASI-75 de 70,3% na semana 12 [30]. Na dose de 100 mg, as taxas foram de 39,4% (IGA 0-1) e 62,7% (EASI-75) [26].

Similar ao upadacitinibe, o abrocitinibe demonstra início de ação rápido, com melhorias significativas no prurido observadas já na primeira semana de tratamento [26]. Estudos de mundo real confirmaram a eficácia do abrocitinibe em populações diversas, incluindo pacientes chineses e populações idosas [9], [26].

### **Perfil de Segurança:**

O perfil de segurança do abrocitinibe é similar ao de outros inibidores de JAK1, com eventos adversos comuns incluindo náusea (particularmente com a dose de 200 mg), nasofaringite, cefaleia, aumento de CPK e acne [26]. Eventos adversos graves incluem infecções graves, eventos tromboembólicos e anormalidades lipídicas e hematológicas [26].

Um estudo em população idosa chinesa demonstrou que o abrocitinibe foi eficaz e seguro nesta faixa etária, com perfil de segurança comparável ao observado em adultos mais jovens [9]. No entanto, monitoramento cuidadoso é recomendado em idosos devido ao potencial para comorbidades e interações medicamentosas [9].

### **3.5.5. Inibidores Tópicos de JAK**

Além dos inibidores orais de JAK, vários inibidores tópicos de JAK foram desenvolvidos para dermatite atópica, incluindo delgocitinibe, tofacitinibe, ruxolitinibe, cerdulatinibe e ifidancitinibe [27].

Uma revisão sistemática avaliou a eficácia e segurança de inibidores tópicos de JAK em pediatria e adultos [27]. O delgocitinibe tópico demonstrou eficácia em crianças e adultos. Para adultos, delgocitinibe, tofacitinibe, ruxolitinibe, cerdulatinibe e ifidancitinibe tópicos foram eficazes [27]. Todos os inibidores tópicos de JAK mostraram risco mínimo de eventos adversos leves a moderados em populações adultas e pediátricas [27].

Os inibidores tópicos de JAK oferecem uma opção terapêutica adicional, particularmente para pacientes com doença leve a moderada ou para uso em áreas específicas em combinação com terapias sistêmicas [27], [28]. No entanto, estudos de longo prazo e ensaios comparativos diretos são necessários para estabelecer completamente seu papel no algoritmo terapêutico da DA [27].

### **3.6. Comparações Diretas e Estudos de Mundo Real**

Embora ensaios clínicos randomizados forneçam evidências robustas de eficácia e segurança de terapias individuais, comparações diretas entre diferentes opções terapêuticas são essenciais para informar decisões clínicas [2], [6], [11], [13], [14], [15], [18], [19].

#### **3.6.1. Estudos de Mundo Real Comparativos**

Um estudo retrospectivo multicêntrico internacional de 52 semanas comparou diretamente a eficácia e segurança de dupilumabe, tralokinumabe e upadacitinibe em pacientes com dermatite atópica [2], [6]. Este estudo incluiu 1.286 cursos de tratamento: 62,5% receberam dupilumabe, 24,3% upadacitinibe e 13,1% tralokinumabe [2].

Os resultados demonstraram que o upadacitinibe apresentou eficácia superior ao dupilumabe e tralokinumabe em todos os pontos de tempo avaliados (semanas 16, 24 e 52) e na maioria dos desfechos avaliados, incluindo metas rigorosas como resposta EASI-90 e resposta combinada EASI-90 + prurido NRS 0/1, tanto na população geral quanto na população naíve a biológicos/inibidores de JAK [2], [6]. No entanto, o upadacitinibe foi associado a maior incidência de eventos adversos, incluindo eventos tromboembólicos, anormalidades lipídicas e anormalidades hematológicas [2]. A conjuntivite foi o evento adverso mais frequente entre pacientes recebendo biológicos [2].

Outro estudo de mundo real comparou a eficácia de longo prazo de dupilumabe versus upadacitinibe em respondedores precoces ao tratamento [10]. Os resultados demonstraram que ambos os tratamentos mantiveram eficácia em longo prazo, embora com perfis de resposta ligeiramente diferentes [10].

Um estudo retrospectivo de coorte baseado em dados de mundo real comparou a eficácia de curto prazo de inibidores de JAK1 e anticorpos anti-IL-13 em dermatite atópica [3]. O estudo também explorou biomarcadores relevantes para prever respostas ao tratamento, embora biomarcadores preditivos definitivos não tenham sido identificados [3].

### **3.6.2. Meta-análises em Rede**

Várias meta-análises em rede foram conduzidas para comparar indiretamente a eficácia de múltiplas terapias para dermatite atópica [11], [13], [14], [18], [19].

Uma meta-análise em rede comparando a eficácia de biológicos e inibidores de JAK em DA moderada a grave demonstrou que os inibidores de JAK, particularmente upadacitinibe e abrocitinibe, apresentaram as maiores probabilidades de alcançar EASI-75 e IGA 0-1 [15], [18]. O dupilumabe demonstrou eficácia robusta e consistente, enquanto o tralokinumabe apresentou eficácia ligeiramente inferior [15].

Uma meta-análise em rede focada especificamente em populações pediátricas (2-18 anos) comparou a eficácia de dupilumabe, baricitinibe, upadacitinibe e abrocitinibe [11], [14], [19]. Os resultados sugeriram que o upadacitinibe e abrocitinibe podem ter eficácia ligeiramente superior ao dupilumabe em algumas medidas, embora diferenças foram geralmente modestas [14], [19].

Uma revisão sistemática e meta-análise avaliou a eficácia e segurança de curto prazo de biológicos e inibidores de JAK para pacientes com DA [18]. Os resultados confirmaram que todas as terapias direcionadas demonstraram eficácia superior ao placebo, com inibidores de JAK geralmente mostrando início de ação mais rápido [18].

### **3.6.3. Qualidade de Vida: Comparações Entre Terapias**

Uma meta-análise em rede focada especificamente em desfechos de qualidade de vida comparou inibidores de JAK e tratamentos

biológicos para DA [13]. Os resultados demonstraram que todas as terapias direcionadas melhoraram significativamente a qualidade de vida em comparação com placebo, com diferenças modestas entre tratamentos [13]. Os inibidores de JAK, particularmente upadacitinibe, demonstraram melhorias rápidas na qualidade de vida, consistentes com seu início de ação rápido [13].

Um estudo avaliou o significado clínico dos escores do Dermatology Life Quality Index (DLQI) entre diferentes fenótipos de DA em pacientes antes e após terapia biológica com dupilumabe [18]. Os resultados demonstraram melhorias significativas e clinicamente relevantes no DLQI em múltiplos fenótipos de DA [18].

#### **3.6.4. Eficácia em Populações Especiais**

Estudos de mundo real avaliaram a eficácia de terapias direcionadas em populações especiais, incluindo crianças, adolescentes e idosos [7], [8], [9].

Um estudo de mundo real avaliou a eficácia e satisfação com o tratamento de diferentes terapias sistêmicas em crianças e adolescentes com DA moderada a grave [8]. Os resultados demonstraram que tanto biológicos quanto imunossuppressores convencionais foram eficazes, embora com perfis de eficácia e satisfação ligeiramente diferentes [8].

Um estudo avaliou especificamente a eficácia e segurança do abrocitinibe em uma população idosa chinesa com DA moderada a grave [9]. Os resultados demonstraram eficácia e segurança comparáveis às observadas em adultos mais jovens, sugerindo que inibidores de JAK podem ser opções viáveis para idosos [9].

### **3.6.5. Combinação de Terapias**

Embora a maioria dos estudos avalie monoterapias, há interesse crescente em estratégias de combinação para pacientes com doença refratária [12]. Um estudo de caso avaliou a combinação de inibidor de JAK e biológico para DA grave recalcitrante [12]. Os resultados sugeriram que a combinação pode ser eficaz em casos selecionados, embora preocupações sobre segurança e imunossupressão excessiva devam ser cuidadosamente consideradas [12].

## **4. DISCUSSÃO**

### **4.1. Heterogeneidade Fenotípica e Implicações Clínicas**

Os resultados desta revisão sistemática confirmam e expandem a compreensão da substancial heterogeneidade fenotípica da dermatite atópica ao longo do ciclo de vida. As diferenças marcantes nas características clínicas, distribuição anatômica das lesões e morfologia entre bebês, crianças, adolescentes, adultos e idosos não são meramente descritivas, mas refletem variações subjacentes nos mecanismos patogênicos, na função da barreira epidérmica e na resposta imune [4], [5], [10].

A transição característica do envolvimento predominante da face e superfícies extensoras em bebês para o envolvimento das flexuras em crianças mais velhas e adultos sugere mudanças relacionadas à idade na susceptibilidade cutânea e na resposta a fatores ambientais [13], [29]. Esta evolução pode estar relacionada a mudanças na composição lipídica da pele, na expressão de proteínas estruturais epidérmicas e na maturação do sistema imune cutâneo [6].

A liquenificação progressiva observada com o avanço da idade reflete o trauma crônico causado pelo ato de coçar, mas também pode indicar mudanças na capacidade de remodelação e reparo cutâneo [29]. Em adultos e idosos, a liquenificação proeminente pode tornar-se um fator perpetuador da doença, criando um ciclo vicioso de prurido, coçadura e mais liquenificação [24].

O reconhecimento de fenótipos específicos, como dermatose plantar juvenil, eczema numular e prurigo nodular, é clinicamente importante, pois estes fenótipos podem apresentar desafios terapêuticos particulares e podem responder de maneira distinta a diferentes intervenções [30]. Além disso, a identificação de formas de início tardio em adultos e idosos (representando aproximadamente 20% dos casos adultos) sugere que a DA não é exclusivamente uma doença da infância, e que mecanismos patogênicos distintos podem estar operando em diferentes subgrupos de pacientes [5], [30].

Do ponto de vista imunológico, a heterogeneidade fenotípica correlaciona-se com variações nos perfis de citocinas e endotipos imunológicos [4], [10]. Embora a resposta imune tipo 2 seja característica da DA em todas as idades, há crescente reconhecimento de que alguns pacientes, particularmente aqueles com doença crônica de longa duração, apresentam perfis imunológicos mistos com componentes tipo 1, tipo 17 e tipo 22 [4]. Esta heterogeneidade imunológica tem implicações diretas para a seleção de terapias direcionadas, como discutido posteriormente.

## **4.2. Impacto Multidimensional na Qualidade de Vida**

Esta revisão demonstra de forma inequívoca que a dermatite atópica exerce um impacto profundo e multidimensional na

qualidade de vida em todas as faixas etárias [2], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15]. O impacto estende-se muito além dos sintomas cutâneos, afetando aspectos físicos, emocionais, sociais, funcionais e econômicos da vida dos pacientes e suas famílias.

O prurido intenso e os distúrbios do sono emergem como fatores centrais que contribuem para a carga da doença em todas as idades [9], [13]. A privação crônica de sono não apenas afeta a qualidade de vida diretamente, mas também tem efeitos em cascata sobre a função cognitiva, o humor, o desempenho acadêmico ou profissional e a capacidade de participar de atividades sociais e recreativas [9]. O achado de que 60% das crianças com prurido intenso apresentam distúrbios do sono, e que famílias de crianças com DA dormem em média duas horas a menos por noite, sublinha a magnitude deste problema [13].

O impacto psicossocial da dermatite atópica é particularmente pronunciado em adolescentes e adultos jovens, fases de desenvolvimento em que a aparência física, a aceitação social e a formação de identidade são especialmente importantes [11], [14], [15]. As taxas elevadas de sintomas depressivos e ansiosos (aproximadamente 10-15% dos pacientes com DA moderada a grave) são preocupantes e destacam a necessidade de abordagens holísticas que abordem não apenas os sintomas cutâneos, mas também o bem-estar psicológico [14].

O estigma social associado às lesões cutâneas visíveis é um tema recorrente em estudos qualitativos e quantitativos sobre qualidade de vida em DA [15]. Pacientes frequentemente relatam sentir-se "diferentes", "feios" ou "anormais", e experimentam evitação social,

bullying e discriminação. Este estigma pode levar ao isolamento social, evitação de atividades que exponham a pele e impacto negativo nos relacionamentos interpessoais [15].

O impacto econômico da dermatite atópica, embora menos estudado do que o impacto clínico e psicossocial, é substancial [12], [16]. Custos diretos com medicamentos, consultas médicas e produtos para cuidados da pele, combinados com custos indiretos relacionados à perda de produtividade, absenteísmo e presenteísmo, impõem uma carga financeira significativa sobre pacientes, famílias e sistemas de saúde [12], [16].

A avaliação sistemática da qualidade de vida utilizando instrumentos validados como DLQI, CDLQI, IDQoL, POEM e SCORAD é essencial para capturar completamente a carga da doença e avaliar a eficácia de intervenções [2]. Os escores médios de DLQI de 10-15 observados em pacientes com DA moderada a grave indicam um impacto "muito grande" na qualidade de vida, comparável ou superior ao impacto de muitas outras condições crônicas [2], [12].

### **4.3. Medicina de Precisão em Dermatite Atópica**

O desenvolvimento de imunobiológicos e inibidores de JAK representa um avanço transformador no tratamento da dermatite atópica, inaugurando a era da medicina de precisão em dermatologia [19], [20], [21], [22], [23], [25]. Estas terapias direcionadas oferecem eficácia superior em comparação com tratamentos convencionais, com perfis de segurança geralmente favoráveis, e abrem caminho para abordagens verdadeiramente personalizadas baseadas em características individuais dos pacientes.

A eficácia robusta do dupilumabe, demonstrada em múltiplos ensaios clínicos e confirmada em estudos de mundo real, estabeleceu este biológico como uma terapia de primeira linha para DA moderada a grave em adultos, adolescentes e crianças [1], [4], [7], [15], [19], [20]. As taxas de EASI-75 de 44-51% em adultos e aproximadamente 70% em crianças na semana 16 representam melhorias substanciais em comparação com tratamentos convencionais [20], [30]. Além disso, o perfil de segurança favorável do dupilumabe, com conjuntivite sendo o evento adverso mais notável, torna-o uma opção atraente para uso em longo prazo [1], [19], [20].

O tralokinumabe, com seu mecanismo de ação mais seletivo (bloqueio apenas de IL-13), oferece uma alternativa ao dupilumabe, particularmente para pacientes que não respondem ou não toleram o dupilumabe [3], [5], [21]. Embora a eficácia do tralokinumabe em monoterapia seja modesta em comparação com dupilumabe, sua eficácia é substancialmente melhorada quando combinado com corticosteroides tópicos, sugerindo que pode ser mais apropriado como parte de uma estratégia de tratamento combinado [21].

Os inibidores de JAK, particularmente upadacitinibe e abrocitinibe, demonstraram eficácia impressionante, frequentemente superior à dos biológicos em estudos comparativos [2], [5], [6], [9], [22], [26], [30]. As taxas de EASI-75 de 77% com upadacitinibe 30 mg e 70,3% com abrocitinibe 200 mg na semana 16 são notáveis [30]. Além disso, o início de ação rápido dos inibidores de JAK, com melhorias significativas no prurido observadas já na primeira semana, é uma vantagem importante para pacientes com sintomas graves e debilitantes [5], [22], [26].

No entanto, o perfil de segurança dos inibidores de JAK requer consideração cuidadosa [2], [22]. Eventos adversos como infecções graves, eventos tromboembólicos, anormalidades lipídicas e hematológicas, embora raros, são preocupações legítimas que exigem monitoramento regular e seleção cuidadosa de pacientes [2], [22]. O estudo de mundo real de 52 semanas demonstrando maior incidência de eventos adversos com upadacitinibe em comparação com dupilumabe e tralokinumabe sublinha a importância de equilibrar eficácia e segurança na seleção terapêutica [2].

A identificação de biomarcadores preditivos que possam orientar a seleção terapêutica inicial é um objetivo importante da medicina de precisão em DA [25], [31]. Embora biomarcadores tipo 2 como IgE total, eosinófilos periféricos, TARC e periostina tenham sido associados a melhores respostas ao dupilumabe em alguns estudos, sua utilidade clínica para seleção de pacientes permanece em investigação [1], [25]. Estudos futuros são necessários para identificar biomarcadores robustos e validados que possam prever a resposta a diferentes terapias e orientar decisões clínicas personalizadas [31].

Além de biomarcadores séricos, há interesse crescente em biomarcadores cutâneos, incluindo perfis de expressão gênica, características do microbioma cutâneo e marcadores de função de barreira epidérmica [1], [15]. Estudos demonstraram que o dupilumabe normaliza a expressão de genes relacionados à inflamação tipo 2 e melhora marcadores de função de barreira, e que o tratamento está associado a alterações no microbioma cutâneo com redução na colonização por *Staphylococcus aureus* [1], [15]. Estes achados sugerem que biomarcadores cutâneos

podem ter valor preditivo e podem ajudar a monitorar a resposta ao tratamento.

#### **4.4. Seleção Terapêutica Personalizada**

A disponibilidade de múltiplas opções terapêuticas direcionadas levanta a questão fundamental: como selecionar o tratamento mais apropriado para cada paciente individual? Esta decisão deve integrar múltiplos fatores, incluindo características clínicas da doença, perfil imunológico (quando disponível), idade do paciente, comorbidades, preferências do paciente, considerações de segurança e custo [7], [25], [28].

#### **Considerações Relacionadas à Idade:**

A idade do paciente é um fator crítico na seleção terapêutica [7], [8], [28]. O dupilumabe tem a vantagem de ser aprovado para uso em crianças a partir de 6 meses de idade, tornando-o a única opção biológica para bebês e crianças pequenas com DA grave [7]. Em adolescentes, tanto dupilumabe quanto inibidores de JAK (upadacitinibe, abrocitinibe) são opções, e a escolha pode depender de preferências do paciente (injetável versus oral), perfil de segurança e considerações de eficácia [4], [8], [22].

Em adultos, a gama completa de opções está disponível, e a seleção pode ser mais individualizada com base em características específicas do paciente [5], [12], [30]. Em idosos, considerações sobre comorbidades, interações medicamentosas e perfil de segurança tornam-se particularmente importantes [9], [24], [30]. O estudo demonstrando eficácia e segurança comparáveis do abrocitinibe em população idosa é encorajador, mas monitoramento cuidadoso permanece essencial [9].

## **Considerações de Fenótipo e Endotipo:**

Embora ainda estejamos nos estágios iniciais de verdadeira personalização baseada em fenótipo/endotipo, há evidências emergentes de que diferentes fenótipos de DA podem responder de maneira distinta a diferentes terapias [3], [5], [18], [25]. Pacientes com perfis imunológicos predominantemente tipo 2 (caracterizados por elevação de IgE, eosinófilos, TARC) podem responder particularmente bem a biológicos direcionados a IL-4/IL-13 [1], [25]. Por outro lado, pacientes com perfis imunológicos mais heterogêneos ou com componentes tipo 1/tipo 17 proeminentes podem se beneficiar de inibidores de JAK com espectro de ação mais amplo [4], [23], [27].

O estudo demonstrando eficácia do tralokinumabe em diferentes fenótipos de DA, incluindo formas extrínsecas e intrínsecas, sugere que o bloqueio de IL-13 pode ser eficaz em múltiplos contextos imunológicos [3], [5]. No entanto, estudos adicionais são necessários para estabelecer definitivamente quais fenótipos respondem melhor a quais terapias.

## **Considerações de Eficácia e Rapidez de Ação:**

Para pacientes com doença grave e sintomas debilitantes, particularmente prurido intenso, a rapidez de ação pode ser um fator importante na seleção terapêutica [5], [22], [26]. Os inibidores de JAK, com melhorias significativas no prurido observadas já na primeira semana, oferecem uma vantagem neste aspecto [5], [22], [26]. Por outro lado, para pacientes com doença menos grave ou para aqueles que priorizam perfil de segurança favorável, o dupilumabe pode ser preferível [1], [19], [20].

Os dados de mundo real demonstrando eficácia superior do upadacitinibe em comparação com dupilumabe e tralokinumabe em desfechos rigorosos como EASI-90 são importantes, mas devem ser equilibrados contra o perfil de segurança [2], [6]. A decisão deve ser individualizada, considerando as prioridades e tolerância ao risco de cada paciente.

### **Considerações de Segurança:**

O perfil de segurança é uma consideração fundamental, particularmente para tratamentos que podem ser necessários por muitos anos [1], [2], [19], [22]. O perfil de segurança favorável do dupilumabe, com conjuntivite sendo o evento adverso mais notável e sem evidência de imunossupressão sistêmica significativa, é uma vantagem importante [1], [19], [20]. Para pacientes com fatores de risco para eventos tromboembólicos, anormalidades lipídicas ou infecções graves, o dupilumabe pode ser preferível aos inibidores de JAK [2], [22].

Por outro lado, para pacientes que desenvolvem conjuntivite significativa com dupilumabe, a transição para um inibidor de JAK ou tralokinumabe pode ser apropriada [2], [21]. A incidência aparentemente menor de conjuntivite com tralokinumabe em comparação com dupilumabe pode torná-lo uma opção atraente para pacientes com histórico de problemas oculares [2], [21].

### **Preferências do Paciente:**

As preferências do paciente devem ser centrais na tomada de decisão terapêutica [25]. Alguns pacientes podem preferir terapias orais (inibidores de JAK) devido à conveniência e evitação de injeções, enquanto outros podem preferir biológicos injetáveis

devido ao perfil de segurança favorável e menor frequência de administração [22]. A tomada de decisão compartilhada, envolvendo discussão aberta sobre benefícios, riscos e alternativas, é essencial para otimizar a adesão e satisfação do paciente [25].

### **Considerações de Custo:**

Embora não seja o foco principal desta revisão, o custo é uma consideração prática importante na seleção terapêutica [16]. Tanto biológicos quanto inibidores de JAK são terapias de alto custo, e o acesso pode ser limitado por restrições de cobertura de seguro ou disponibilidade em diferentes sistemas de saúde [16]. Análises de custo-efetividade são necessárias para informar políticas de reembolso e garantir acesso equitativo a estas terapias transformadoras [1].

### **4.5. Limitações e Lacunas do Conhecimento**

Apesar dos avanços significativos no campo, permanecem limitações importantes e lacunas no conhecimento que devem ser abordadas em pesquisas futuras.

### **Comparações Diretas:**

A maioria das evidências comparando diferentes terapias direcionadas vem de meta-análises em rede e estudos observacionais de mundo real, em vez de ensaios clínicos randomizados de comparação direta [2], [11], [13], [14], [15], [18], [19]. Embora estas fontes de evidência sejam valiosas, ensaios de comparação direta head-to-head são necessários para estabelecer definitivamente diferenças em eficácia e segurança entre tratamentos [33].

## **Dados de Longo Prazo:**

Embora estudos de extensão de longo prazo estejam em andamento, dados sobre eficácia e segurança além de 2-3 anos são limitados para a maioria das terapias direcionadas [1], [29]. Dados de longo prazo são particularmente importantes para populações pediátricas, onde o tratamento pode ser necessário por muitos anos durante períodos críticos de desenvolvimento [29].

## **Biomarcadores Preditivos:**

A identificação de biomarcadores preditivos robustos e validados que possam orientar a seleção terapêutica inicial permanece um desafio [31]. Embora biomarcadores tipo 2 tenham sido associados a melhores respostas ao dupilumabe em alguns estudos, sua utilidade clínica para seleção de pacientes não foi definitivamente estabelecida [1], [25]. Estudos prospectivos bem desenhados são necessários para identificar e validar biomarcadores preditivos [31].

## **Mecanismos de Resistência:**

A compreensão dos mecanismos de resistência primária (falta de resposta inicial) e resistência secundária (perda de resposta ao longo do tempo) às terapias direcionadas requer investigação adicional [32]. Alguns pacientes não respondem adequadamente a terapias direcionadas, e outros perdem a resposta ao longo do tempo. Identificar os mecanismos subjacentes a estes fenômenos é essencial para desenvolver estratégias para superar a resistência [32].

## **Populações Especiais:**

Dados sobre eficácia e segurança de terapias direcionadas em populações especiais, incluindo gestantes, lactantes, pacientes com comorbidades graves e pacientes com fenótipos raros de DA, são limitados [30]. Estudos adicionais nestas populações são necessários para orientar o uso seguro e eficaz de terapias direcionadas [30].

### **Estratégias de Descontinuação:**

A duração ideal do tratamento com terapias direcionadas e estratégias para descontinuação ou redução de dose não foram bem estabelecidas [1]. Alguns pacientes podem alcançar remissão sustentada após um período de tratamento, enquanto outros podem requerer terapia de manutenção em longo prazo. Estudos investigando estratégias de descontinuação e fatores preditivos de remissão sustentada são necessários [1].

### **Direções Futuras**

O campo da dermatite atópica está em rápida evolução, com múltiplas direções promissoras para pesquisa e desenvolvimento futuro.

### **Novas Terapias Direcionadas:**

Várias novas terapias direcionadas estão em desenvolvimento para dermatite atópica, incluindo anticorpos monoclonais direcionados a outras citocinas (IL-31, TSLP, OX40) e novos inibidores de JAK com perfis de seletividade distintos [23], [27], [30]. Estas terapias expandirão ainda mais o arsenal terapêutico e oferecerão opções adicionais para pacientes que não respondem ou não toleram terapias atualmente disponíveis.

## **Medicina de Precisão Baseada em Biomarcadores:**

O desenvolvimento de abordagens de medicina de precisão baseadas em biomarcadores robustos e validados é uma prioridade importante [25], [31]. Estudos prospectivos integrando dados clínicos, biomarcadores séricos, perfis de expressão gênica cutânea, características do microbioma e outros dados ômicos são necessários para identificar assinaturas preditivas que possam orientar a seleção terapêutica inicial [25], [31].

## **Terapias Combinadas:**

Embora a maioria dos estudos atuais avalie monoterapias, há interesse crescente em estratégias de combinação para pacientes com doença refratária [12]. Estudos investigando combinações de biológicos com inibidores de JAK, ou combinações de terapias sistêmicas com terapias tópicas avançadas, podem identificar abordagens sinérgicas que maximizam a eficácia enquanto minimizam eventos adversos [12].

## **Prevenção e Intervenção Precoce:**

Há interesse crescente em estratégias de prevenção e intervenção precoce para dermatite atópica, particularmente em bebês de alto risco [6]. Estudos investigando o uso de emolientes, probióticos, modificação dietética e outras intervenções para prevenir o desenvolvimento de DA ou modificar o curso da marcha atópica são promissores [3], [6].

## **Abordagens Holísticas:**

O reconhecimento do impacto multidimensional da DA na qualidade de vida destaca a necessidade de abordagens holísticas que abordem não apenas os sintomas cutâneos, mas também o bem-estar psicológico, social e funcional [14], [15]. Intervenções psicológicas, programas educacionais, suporte social e estratégias de manejo do estresse devem ser integrados ao cuidado padrão [2], [14].

### **Equidade no Acesso:**

Garantir acesso equitativo a terapias direcionadas para todos os pacientes que possam se beneficiar, independentemente de status socioeconômico, localização geográfica ou sistema de saúde, é um imperativo ético e de saúde pública [16]. Políticas de reembolso, programas de assistência ao paciente e esforços para reduzir custos são necessários para alcançar este objetivo [16].

## **5. CONCLUSÃO**

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica complexa e heterogênea que afeta indivíduos ao longo de todo o ciclo de vida, desde a infância até a idade avançada. Esta revisão sistemática demonstra de forma abrangente que a DA apresenta fenótipos distintos em diferentes faixas etárias, com variações marcantes nas características clínicas, distribuição anatômica das lesões, morfologia e, provavelmente, mecanismos patogênicos subjacentes.

Em bebês, a doença tipicamente se manifesta com lesões agudas eritematosas na face e superfícies extensoras. Em crianças, há uma transição característica para o envolvimento das flexuras articulares. Adolescentes apresentam lesões crônicas persistentes com liquenificação crescente. Em adultos, a liquenificação é

proeminente, com espessamento cutâneo significativo nas flexuras e pescoço. Idosos podem apresentar formas de início tardio com características distintas, complicadas por comorbidades e mudanças cutâneas relacionadas à idade.

O impacto da dermatite atópica na qualidade de vida é profundo e multidimensional em todas as faixas etárias. O prurido intenso e os distúrbios do sono afetam não apenas os pacientes, mas também suas famílias, com privação crônica de sono contribuindo para fadiga, irritabilidade e disfunção familiar. O impacto psicossocial é particularmente pronunciado em adolescentes e adultos, com taxas elevadas de sintomas depressivos e ansiosos, estigma social e isolamento. O impacto econômico, incluindo custos diretos e indiretos, impõe uma carga substancial sobre pacientes, famílias e sistemas de saúde.

Os avanços terapêuticos recentes, particularmente o desenvolvimento de imunobiológicos e inibidores de JAK, representam uma transformação no manejo da dermatite atópica moderada a grave. O dupilumabe, o primeiro biológico aprovado para DA, demonstrou eficácia robusta e perfil de segurança favorável em adultos, adolescentes e crianças, estabelecendo-se como uma terapia de primeira linha. O tralokinumabe oferece uma alternativa com mecanismo de ação mais seletivo. Os inibidores de JAK, particularmente upadacitinibe e abrocitinibe, demonstraram eficácia impressionante, frequentemente superior à dos biológicos, com início de ação rápido, embora com perfil de segurança que requer monitoramento cuidadoso.

Estudos de mundo real confirmaram a eficácia das terapias direcionadas observada em ensaios clínicos e forneceram insights

valiosos sobre comparações entre tratamentos. O upadacitinibe demonstrou eficácia superior ao dupilumabe e tralokinumabe em desfechos rigorosos, embora com maior incidência de eventos adversos. A seleção terapêutica deve ser individualizada, integrando considerações sobre idade do paciente, fenótipo da doença, perfil de segurança, preferências do paciente e custo.

Apesar dos avanços significativos, permanecem lacunas importantes no conhecimento. A identificação de biomarcadores preditivos robustos que possam orientar a seleção terapêutica inicial é uma prioridade. Ensaio de comparação direta entre diferentes terapias direcionadas são necessários. Dados de longo prazo sobre eficácia e segurança, particularmente em populações pediátricas, são essenciais. A compreensão dos mecanismos de resistência às terapias direcionadas requer investigação adicional.

O futuro da dermatite atópica é promissor, com múltiplas novas terapias em desenvolvimento, avanços em medicina de precisão baseada em biomarcadores, e crescente reconhecimento da necessidade de abordagens holísticas que abordem não apenas os sintomas cutâneos, mas também o bem-estar psicológico e social dos pacientes. Garantir acesso equitativo a estas terapias transformadoras para todos os pacientes que possam se beneficiar é um imperativo ético e de saúde pública.

Em conclusão, a dermatite atópica ao longo do ciclo de vida é uma doença heterogênea com manifestações fenotípicas específicas por idade e impacto substancial na qualidade de vida. As terapias personalizadas modernas, particularmente imunobiológicos e inibidores de JAK, representam avanços significativos no manejo da doença, oferecendo esperança renovada para pacientes e suas

famílias. A integração de evidências clínicas, biomarcadores moleculares e preferências do paciente em abordagens de medicina de precisão promete otimizar ainda mais os desfechos e transformar o cuidado da dermatite atópica nas próximas décadas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agache, I., et al. (2021). EAACI Biologicals Guidelines—dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy*. <https://doi.org/10.1111/ALL.14690>
2. Torres, T., et al. (2025). Real-World Effectiveness and Safety of Dupilumab, Tralokinumab, and Upadacitinib in Patients with Atopic Dermatitis: A 52-Week International, Multicenter Retrospective Cohort Study. *Dermatologic Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s13555-025-01453-8>
3. Tolino, E., et al. (2025). Effectiveness of Tralokinumab in Different Phenotypes of Atopic Dermatitis: A Real-World Study. *Dermatology and Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s13555-025-01341-1>
4. Paller, A. S., et al. (2020). Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from a Randomized Clinical Trial. *American Journal of Clinical Dermatology*. <https://doi.org/10.1007/S40257-019-00478-Y>
5. Czarnowicki, T., et al. (2019). Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2018.10.032>

6. Tiago, P., et al. (2025). Real-World Effectiveness and Safety of Dupilumab, Tralokinumab, and Upadacitinib in Patients with Atopic Dermatitis: A 52-Week International, Multicenter Retrospective Cohort Study. <https://doi.org/10.48620/89590>
7. Elsayed, M., et al. (2024). Revolutionizing Pediatric Dermatology: Dupilumab's Impact on Atopic Dermatitis in Kids. *American Journal of Life Science and Innovation*. <https://doi.org/10.54536/ajlsi.v3i1.2696>
8. Kiefer, L., et al. (2023). Efficacy and Treatment Satisfaction of Different Systemic Therapies in Children and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Real-World Study. *Journal of Clinical Medicine*. <https://doi.org/10.3390/jcm12031175>
9. Zhang, Y., et al. (2025). Efficacy and Safety of Abrocitinib in an Elderly Chinese Population with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Non-randomized Controlled Trial. *Acta Dermatovenereologica*. <https://doi.org/10.2340/actadv.v105.44200>
10. Waligóra-Dziwak, M., et al. (2025). Long-Term Real-World Effectiveness of Dupilumab vs. Upadacitinib in Early Treatment Responders with Atopic Dermatitis: Results from Central European Health Fund Registry. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://doi.org/10.3390/ijms26094230>
11. Yong, A., et al. (2024). Comparative effectiveness of Dupilumab, Baricitinib, Upadacitinib, and Abrocitinib in treating pediatric atopic dermatitis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. <https://doi.org/10.37766/inplasy2024.4.0109>

12. Greef, J., et al. (2024). Combination of Janus kinase inhibitor and biologic for recalcitrant severe atopic dermatitis. *Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology*. <https://doi.org/10.1111/jdv.20132>
13. Mostafa, N. M., et al. (2021). Comparing quality of life outcomes of JAK inhibitors and biological treatments for atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1970529>
14. Yong, A., et al. (2025). Comparative efficacy of biologics and small molecule drugs in treating pediatric atopic dermatitis in patients aged 2-18 years: A 12-16 week network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatric Allergy and Immunology*. <https://doi.org/10.1111/pai.70045>
15. Stölzl, D., et al. (2024). Clinical and molecular response to dupilumab treatment in pediatric atopic dermatitis: Results of the German TREATkids registry. *Allergy*. <https://doi.org/10.1111/all.16147>
16. Ayén-Rodríguez, A., et al. (2022). Long-Term Effectiveness and Safety of Biologic and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Life*. <https://doi.org/10.3390/life12081159>
17. Wollenberg, A., et al. (2020). ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology*. <https://doi.org/10.1111/JDV.16892>

18. Chen, Y., et al. (2023). Short-term efficacy and safety of biologics and Janus kinase inhibitors for patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22014>
19. Liao, W., et al. (2025). Comparative efficacy and safety of dupilumab versus newly approved biologics and JAKi in pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319400>
20. Gooderham, M. J., et al. (2018). Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.022>
21. Bruin-Weller, M., et al. (2025). Biologics to treat atopic dermatitis: Effectiveness, Safety, and future directions. *Allergy*. <https://doi.org/10.1111/all.70061>
22. Tampa, M., et al. (2023). A new horizon for atopic dermatitis treatments: JAK inhibitors. *Journal of Personalized Medicine*. <https://doi.org/10.3390/jpm13030384>
23. Nettis, E., et al. (2025). Upadacitinib is efficacious in reducing the alexithymic trait in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a prospective multicenter real-life study. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*. <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.25.08228-3>
24. Katsarou, A., et al. (2011). Atopic dermatitis in older patients: particular points. *Journal of The European Academy of*

*Dermatology and Venereology*. <https://doi.org/10.1111/J.1468-3083.2010.03737.X>

25. Mesjasz, A., et al. (2023). How to Understand Personalized Medicine in Atopic Dermatitis Nowadays? *International Journal of Molecular Sciences*. <https://doi.org/10.3390/ijms24087557>
26. Li, X., et al. (2025). Real-World Efficacy and Safety of Abrocitinib in Chinese Atopic Dermatitis Patients: A Single-Center Prospective Study. *Allergy*. <https://doi.org/10.1111/all.16495>
27. Sadeghi, S., et al. (2023). Efficacy and safety of topical JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis in paediatrics and adults: A systematic review. *Experimental Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/exd.14753>
28. Nakashima, C., et al. (2021). Innovation in the treatment of atopic dermatitis: emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergology International*. <https://doi.org/10.1016/J.ALIT.2021.10.004>
29. Lipozencić, J., et al. (2011). Atopic dermatitis in children and adults. *Acta Medica Croatica*.
30. Ferrucci, S., et al. (2023). Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis. *Dermatologic Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s13555-023-00920-4>
31. Cohen, D. E., et al. (2022). Dermatologic Disease-Directed Targeted Therapy (D3T2): The Application of Biomarker-Based Precision Medicine for the Personalized Treatment of Skin

Conditions—Precision Dermatology. *Dermatologic Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00801-2>

32. Howell, M. D., et al. (2015). Past, present, and future for biologic intervention in atopic dermatitis. *Allergy*. <https://doi.org/10.1111/ALL.12632>

33. Sedeh, F. B., et al. (2022). Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies and Janus Kinase Inhibitors in Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Dermatovenereologica*. <https://doi.org/10.2340/actadv.v102.2075>

---

<sup>1</sup> Doutora em Medicina pela Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Peru. E-mail: [tamara.tuma2000@gmail.com](mailto:tamara.tuma2000@gmail.com)

<sup>2</sup> Graduada em Medicina pela Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Ecuador. E-mail: [mjam.1314584309@gmail.com](mailto:mjam.1314584309@gmail.com)

<sup>3</sup> Graduada em Medicina pela Universidad Católica de Cuenca, Ecuador. E-mail: [guamantania96@gmail.com](mailto:guamantania96@gmail.com)