

TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NO ECZEMA ATÓPICO

Helena Sanches de Brito¹, Ermelindo Tavares², Joana Parente², João Aranha³, Maria João Silva³

¹Interna da Formação Específica de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

³Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Distrital de Santarém EPE, Santarém, Portugal

RESUMO – O eczema atópico é uma dermatose inflamatória comum, que afecta até 20% das crianças e 3% dos adultos nos países industrializados. A maioria dos doentes apresenta doença ligeira a moderada que é eficazmente controlada com terapêutica tópica. Os casos graves ou persistentes podem requerer períodos de terapêutica sistémica, a qual pode ser agrupada em convencional e biológica. Os medicamentos sistémicos convencionais estão associados a toxicidade potencial que limita o seu uso continuado e frequentemente não fornecem respostas terapêuticas adequadas. Mais recentemente os biológicos foram propostos para o tratamento do eczema atópico grave, podendo constituir uma opção menos tóxica e mais dirigida ao mecanismo etiopatogénico. Contudo, até à data nenhum biológico foi aprovado para o tratamento do eczema atópico. A sua utilização *off-label* é recomendável apenas nas formas graves refractárias aos tratamentos convencionais. Apresenta-se uma revisão da literatura sobre a utilização da terapêutica biológica no eczema atópico grave.

PALAVRAS-CHAVE – Dermatite atópica; Terapêutica biológica; Anticorpos monoclonais; Etanercept; Adalimumab; Efalizumab; Alefacept; Rituximab; Mepolizumab; Omalizumab; Ustecinumab.

BIOLOGIC THERAPY IN ATOPIC ECZEMA

ABSTRACT – Atopic eczema is a common inflammatory skin disease, affecting up to 20% of children and 3% of adults in industrialized countries. Most cases of atopic eczema are mild to moderate and will be adequately managed with topical therapy. Persistent or severe cases may require periods of systemic treatment, which can be broadly grouped into conventional and biologic agents. Conventional systemic agents are associated with potential toxicities that limit the continued use and often do not provide adequate therapeutic responses. More recently, biologic agents have been proposed for the treatment of severe atopic eczema, holding promise for a more targeted and less toxic approach. However, none of the biologics have been approved for atopic eczema therapy yet. At present, its *off-label* use is advisable only in severe atopic eczema refractory to conventional treatments. In this report, the authors comprehensively review the literature regarding the use of biologic therapy in severe EA.

KEY-WORDS – Dermatitis, atopic; Antibodies, monoclonal; Biological therapy; Infliximab; Etanercept; Adalimumab; Efalizumab; Alefacept; Rituximab; Mepolizumab; Omalizumab; Ustecinumab.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Dezembro/December 2013; Aceite/Accepted – Janeiro/January 2014

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Artigo de Revisão

Correspondência:

Dr.ª Helena Sanches de Brito

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Distrital de Santarém

Avenida Bernardo Santarém

2005-177 Santarém

Portugal

E-mail: helenatoda@gmail.com

Tel.: +351 964733284

INTRODUÇÃO

O eczema atópico (EA) é uma dermatose inflamatória comum, que afecta até 20% das crianças e 3% dos adultos nos países desenvolvidos^{1,2}. Está frequentemente associado à presença de rinite, asma e conjuntivite alérgicas e persiste para além da infância em 40 a 60% dos doentes².

O EA grave tem um importante impacto na qualidade de vida³. Os sistemas de pontuação validados para avaliar a gravidade do EA incluem o EASI (*Eczema Area Scoring Index*), SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) e POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*)⁴.

Muitos dados indicam que o EA é uma doença genética com expressão variável que é fortemente influenciada por factores imunológicos e ambientais⁵. Os doentes com EA apresentam simultaneamente uma disfunção da barreira epidérmica e uma inflamação sistémica com activação do sistema imunitário. Na fase aguda da doença ocorre activação predominantemente de células T helper do tipo 2 (Th2), com produção de interleucinas (IL)-4, IL-5 e IL-13, e na fase crónica observa-se um padrão inflamatório predominantemente Th1⁶. Palmer et al⁷ demonstraram que uma proporção significativa de doentes com EA apresenta mutações no gene da filagrina, a qual para além de funcionar como proteína estrutural na camada córnea, é degradada em pequenos aminoácidos higroscópicos conhecidos como factor de hidratação natural^{8,9}. A falta desta proteína conduz a xerose e alteração da função de barreira cutânea, observados em doentes com EA. Deste modo, o tratamento do EA deve ser dirigido quer à alteração da barreira epidérmica quer à desregulação imunitária.

A maioria dos doentes com EA é eficazmente tratada com medidas gerais e terapêutica tópica. Os corticóides tópicos constituem a terapêutica de primeira linha para a maioria dos doentes, sendo os inibidores tópicos da calcineurina (tacrolimus e pimecrolimus) considerados agentes de segunda linha. Os casos moderados a graves que não são adequadamente controlados com terapêutica tópica podem requerer fototerapia ou terapia sistémica. As terapêuticas sistémicas podem ser agrupadas em convencionais e biológicas.

Os agentes sistémicos convencionais utilizados no tratamento do EA incluem os corticosteróides, ciclosporina, metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetil¹⁰. Estão associados a toxicidade potencial que limita o seu uso continuado e frequentemente não conduzem a respostas terapêuticas satisfatórias.

Mais recentemente, os agentes biológicos foram propostos para a doença grave e refractária, podendo constituir uma opção terapêutica mais dirigida e menos tóxica. Os biológicos representam um grupo relativamente novo de medicamentos produzidos por processos biomoleculares, que inclui anticorpos monoclonais e proteínas de fusão¹¹. Nos últimos anos foram publicados diversos casos clínicos e estudos não-controlados sobre o efeito destes fármacos no EA moderado a grave refractário às outras terapêuticas tópicas e/ou sistémicas. Contudo, ainda não estão disponíveis estudos representativos, randomizados e controlados por placebo avaliando a sua eficácia e segurança no EA.

Apresenta-se uma revisão da literatura sobre a utilização de terapêutica biológica no EA.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa da literatura utilizando a base de dados PubMed® de publicações nas línguas inglesa, francesa, portuguesa e espanhola, utilizando as seguintes palavras-chave: eczema atópico, dermatite atópica, terapêutica sistémica, terapêutica biológica, biológicos, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, alefacept, rituximab, mepolizumab, omalizumab e ustecinumab. A base de dados foi consultada pela última vez no dia 1 de Dezembro de 2013. Adicionalmente, foi realizada uma pesquisa nas revistas da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia de publicações reportando a utilização de terapêutica biológica no EA.

Nesta revisão foram apenas considerados os biológicos mais recentes, tendo sido excluídos os dados relativos à utilização do interferão γ e imunoglobulina endovenosa no EA.

Tabela 1 - Biológicos avaliados no eczema atópico.

BIOLÓGICOS NO ECZEMA ATÓPICO	
Inibidores do TNF-α	
<ul style="list-style-type: none"> • Infiximab • Etanercept 	
Inibidores das células T/B	
<ul style="list-style-type: none"> • Células T: Alefacept • Células B: Rituximab 	
Inibidores da via IL-5/IgE	
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-IL-5: Mepolizumab • Anti-IgE: Omalizumab 	
Inibidor de IL-12 e IL-23	
<ul style="list-style-type: none"> • Ustecinumab 	

RESULTADOS

A Tabela 1 sumariza os agentes biológicos avaliados nos estudos publicados, sistematizados de acordo com o seu mecanismo de acção.

1. Inibidores do TNF- α

O TNF- α e as citocinas dele dependentes estão envolvidos no EA, tendo sido demonstrada a presença de níveis elevados de TNF- α nas lesões e soro destes doentes durante a fase crónica da doença¹². Desta forma, o bloqueio desta molécula efectora constitui um alvo terapêutico plausível no EA crónico.

Os inibidores do TNF- α incluem o infiximab, etanercept e adalimumab. Até à data, os relatos publicados referem-se à experiência apenas com infiximab e etanercept.

Efeitos adversos. A terapia anti-TNF- α está associada ao aumento do risco de infecções e neoplasias

malignas. Dos 14 doentes com EA tratados com inibidores do TNF- α , um desenvolveu reacção infusional com *flushing* e dispneia ao infiximab¹³, um desenvolveu reacção urticariforme ao etanercept¹⁴ e um desenvolveu piodermite recorrente a *Staphylococcus aureus* *meticilino*-resistente durante a terapêutica com etanercept¹⁴.

1.1 Infiximab

O infiximab é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico dirigido contra o TNF- α , aprovado para o tratamento da artrite reumatóide, doença de Crohn, colite ulcerosa, espondilite anquilosante, psoríase em placas e artrite psoriática¹⁵.

Eficácia no EA. Num estudo prospectivo, o infiximab foi administrado a nove doentes com EA moderado ou grave, resistente à terapia convencional, na dose de 5mg/kg por via endovenosa (EV) nas semanas 0, 2, 6, 14, 22, 30 e 38. Os doentes foram seguidos por 46 semanas. Observou-se melhoria significativa de todos os parâmetros clínicos durante a terapia de indução (melhoria clínica média de 53% na semana 2), contudo uma resposta sustentada foi observada em apenas dois dos nove doentes durante a terapêutica de manutenção¹³. Cassano *et al*¹⁶ relataram um doente com EA grave refractário com boa resposta ao infiximab. Foram administradas duas doses EV, a primeira na dose de 3mg/kg e a segunda de 5mg/kg 6 semanas depois, tendo-se verificado melhoria nos valores de SCORAD superior a 50% quatro semanas após o tratamento.

São necessários estudos adicionais com maior número de doentes para uma avaliação definitiva. A Tabela 2 resume as publicações que descrevem o tratamento do EA com infiximab.

Tabela 2 - Resumo dos trabalhos publicados: infiximab no eczema atópico.

RESUMO DOS TRABALHOS PUBLICADOS – INFIXIMAB NO ECZEMA ATÓPICO						
	Ano	N	Idade	Posologia	Evolução	Efeitos adversos
Jacobi A <i>et al</i> ¹³	2005	9	19-60	5mg/kg nas semanas 0, 2, 6, 14, 22, 30, 38	Terapia de indução: 9/9 com melhoria clínica significativa na semana 2 Terapia de manutenção: 2/9 com melhoria mantida na semana 46	Reacção infusional (1) cefaleias (2) náuseas (1)
Cassano N <i>et al</i> ¹⁶	2006	1	30	1 dose de 3mg/kg e outra dose de 5mg/kg 6 semanas depois	Melhoria clínica significativa na semana 4, mantida por 3 anos	Ø
TOTAL		10	Adultos		10/10 com melhoria clínica significativa inicial, mantida em 3/10	

Ø – sem efeitos adversos

Artigo de Revisão

Tabela 3 - Resumo dos trabalhos publicados: etanercept no eczema atópico.

RESUMO DOS TRABALHOS PUBLICADOS – ETANERCEPT NO ECZEMA ATÓPICO						
	Ano	N	Idade	Posologia	Evolução	Efeitos adversos
Buka RL et al ¹⁸	2005	2	Crianças	Doente 1: 50mg 2 vezes/semana (12 semanas) Doente 2: 12,5mg (0.4 mg/kg/dose) 2 vezes/semana (8 semanas)	2/2 com melhoria ligeira temporária mas agravamento após interrupção	Erupção urticariforme (1), Piodermite recorrente a MRSA (1)
Rullan P et al ¹⁷	2009	2	37; 44	Doente 1: 25 mg 2 vezes/semana (2 semanas), depois 50 mg 2 vezes/semana (11 meses) Doente 2: 50mg 2 vezes/semana (8 meses)	2/2 com remissão completa, mantida por 26-31 meses após interrupção	∅
TOTAL		4	2 Crianças 2 Adultos		2/4 com melhoria clínica significativa	

∅ – sem efeitos adversos; MRSA – *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistente

1.2 Etanercept

O etanercept é uma proteína de fusão dimérica recombinante TNFR/IgG1, aprovada para o tratamento da artrite reumatóide, artrite idiopática juvenil, espondilite anquilosante, psoríase em placas e artrite psoriática¹⁵.

Eficácia no EA. Rullan P et al¹⁷ relataram a utilização de etanercept via subcutânea (SC) em dois adultos com EA crónico (50mg, duas administrações por semana). Verificou-se resolução clínica completa durante os 8-11 meses de tratamento, com remissão mantida por 26-31 meses após a interrupção da terapêutica. Em contraste, o etanercept não esteve associado a qualquer melhoria clínica em dois doentes pediátricos com EA, mas as doses utilizadas (25 e 12,5mg, duas vezes por semana) foram inferiores às usadas tipicamente no tratamento da psoríase¹⁸.

A Tabela 3 resume as publicações que descrevem o tratamento do EA com etanercept.

2. Inibidores das células T/B

As células T desempenham um papel patogénico chave no EA, tendo sido demonstrada a presença de um número elevado de células T nas lesões de EA¹⁹. Assim, compreende-se que agentes que reduzem a activação das células T tenham sido testados no EA.

Como nota histórica é de referir que o efalizumab, um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-CD11a que inibe a activação e recrutamento de células T para a pele sem causar depleção das populações de células T, foi estudado e mostrou eficácia no EA em alguns estudos²⁰⁻²³, no entanto foi suspenso devido ao risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva²⁴.

Embora as células B não estejam directamente implicadas na patogénese do EA, tem sido proposto que

a desregulação do complexo imunitário no EA pode envolver as células B directa ou indirectamente. Tal pode dever-se à capacidade de apresentação de alérgenos às células T e à diferenciação em plasmócitos produtores de IgE, que está caracteristicamente muito aumentada no EA grave¹⁰.

2.1 Alefacept

Alefacept é uma proteína de fusão *lymphocyte function-associated antigen (LFA)-3 (CD58)/IgG1* totalmente humanizada, que inibe selectivamente a activação das células T e induz a apoptose das células T memória. Não está disponível na Europa, estando aprovada pela *Food and Drug Administration (FDA)* no tratamento da psoríase em placas moderada a grave¹¹.

Eficácia no EA. O tratamento de dez doentes com EA moderado a grave com alefacept 15mg por via intramuscular (IM) semanal durante 12 semanas levou a melhoria significativa dos sintomas em todos os doentes a partir da quarta injeção. A melhoria média do EASI foi de 78% na semana 12 e 86% na semana 22, sugerindo uma eficácia sustentada do alefacept²⁵. Outro grupo²⁶ relatou uma melhoria clínica moderada a marcada em seis de nove doentes com EA grave tratados com alefacept IM semanal durante 16 semanas, na dose de 30mg nas primeiras oito semanas, seguido de 15mg ou 30mg nas oito semanas seguintes (os doentes que apresentaram redução do EASI igual ou superior a 50% na semana tiveram a sua dose semanal reduzida para 15mg, os restantes mantiveram a dose semanal de 30mg). Dois doentes apresentaram melhoria clínica significativa às 18 semanas, apresentando um deles uma redução do EASI superior a 50% e o outro superior a 90%. Três dos nove doentes apresentaram agravamento da doença. Não estão disponíveis estudos a longo prazo.

Tabela 4 - Resumo dos trabalhos publicados: alefacept no eczema atópico.

RESUMO DOS TRABALHOS PUBLICADOS – ALEFACEPT NO ECZEMA ATÓPICO						
	Ano	N	Idade	Posologia	Evolução	Efeitos adversos
Simon D et al ²⁵	2008	10	19-51	15mg/semana (12 semanas)	10/10 com melhoria clínica significativa, mantida por 10 semanas após a interrupção	∅
Moul DK et al ²⁶	2008	9	Adultos, idade média 52	30 mg/semana (8 semanas), depois 15 ou 30 mg/semana (8 semanas)	6/9 com melhoria clínica (significativa em 2/9, ligeira em 4/9) 3/9 com agravamento clínico	Infecções <i>minor</i> (4)
TOTAL		19	Adultos		12/19 com melhoria clínica significativa	

∅ – sem efeitos adversos

Efeitos adversos. O tratamento foi bem tolerado. Quatro doentes apresentaram efeitos adversos *minor*, incluindo herpes zoster, durante o tratamento²⁶.

A Tabela 4 resume as publicações que descrevem o tratamento do EA com alefacept.

2.2 Rituximab

Rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico com actividade anti-CD20, um antigénio de superfície dos linfócitos B. A ligação do rituximab ao seu ligando induz lise celular¹⁰. Está aprovado para o tratamento de linfoma não-Hodgkin, leucemia linfocítica crónica e artrite reumatóide¹⁵.

Eficácia no EA. Seis doentes com EA grave, sem resposta à terapêutica tópica, foram tratados com duas administrações EV de rituximab 1000mg, nos dias 0 e 14²⁷. Os doentes foram seguidos por 24 semanas. Todos apresentaram melhoria clínica significativa dentro de quatro a oito semanas. Verificou-se ainda melhoria dramática dos parâmetros histológicos da espongiose, acantose e infiltrado dérmico, incluindo o número de células T e B. As células B periféricas baixaram para níveis indetectáveis mas as células B cutâneas baixaram apenas cerca de 50%. A expressão de IL-5 e IL-13 reduziu após o tratamento. Os níveis de IgE específico de alérgeno não foram alterados, mas uma ligeira redução nas concentrações totais de IgE no sangue resultou numa diminuição rápida e sustentada da inflamação cutânea em todos os doentes, mantendo-se este efeito por cinco meses em cinco dos seis doentes, sugerindo um papel importante para as células B na patogénese do EA. No entanto um outro estudo com dois doentes com EA grave, tratados apenas com rituximab 500mg nos dias 0 e 14, não conseguiu confirmar essa melhoria significativa a longo-prazo²⁸. Um grupo português^{29,30} reportou melhoria clínica significativa numa doente de 30 anos de idade, proposta para tratamento

com rituximab EV 1000 mg nos dias 0 e 14, que interrompeu o tratamento após a primeira infusão por se ter obtido um resultado positivo no teste da gravidez. Após a administração única de rituximab verificou-se uma melhoria significativa do EA, mantida durante 10 meses. Nessa altura por agravamento clínico foi realizado um segundo ciclo terapêutico de rituximab, com rápida resposta clínica. O uso durante a gravidez, apesar de não intencional, não se associou a complicações no desenvolvimento do feto.

Em 2013, *Sánchez-Ramón et al*³¹ relataram melhoria clínica significativa e mantida em quatro de seis doentes tratados sequencialmente com omalizumab e rituximab. Os doentes com lesões afectando entre 50 e 75% da superfície corporal começaram o tratamento com omalizumab, enquanto os doentes com lesões afectando mais de 75% da superfície corporal foram inicialmente tratados com rituximab em alta dose. Quatro doentes começaram o tratamento com omalizumab, tendo sido realizado o *switch* para rituximab em alta dose na primeira recorrência. Nas seguintes recorrências, foram administrados ciclos de rituximab em baixa dose ou omalizumab. Observou-se melhoria clínica significativa a partir do segundo mês de tratamento, mantida a longo-prazo em três dos quatro doentes. Dois doentes foram inicialmente medicados com rituximab em alta-dose. Na primeira recorrência receberam rituximab em baixa-dose e nas seguintes recorrências foram tratados com omalizumab. Ambos apresentaram melhoria clínica após dois meses de tratamento, mantida a longo-prazo num dos doentes.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos relatados durante a terapêutica com rituximab incluíram reacção anafiláctica³¹, mononucleose e neutropenia³¹, reacção infusional, com mal-estar e calafrios²⁸, infecções respiratórias, urinárias e cutâneas^{27,31}, dor no membro inferior²⁷, otite média²⁷, náuseas e vômitos²⁷.

Artigo de Revisão

Tabela 5 - Resumo dos trabalhos publicados: rituximab no eczema atópico.

RESUMO DOS TRABALHOS PUBLICADOS – RITUXIMAB NO ECZEMA ATÓPICO						
	Ano	N	Idade	Posologia	Evolução	Efeitos adversos
Simon D et al ²⁷	2008	6	19-63	1000mg nos dias 0 e 14	6/6 com melhoria clínica significativa dentro de 4 semanas, mantida na semana 24	Dor na perna (1), infecção respiratória superior (1), otite média (1), náuseas e vômitos (1)
Sedivá A et al ²⁸	2008	2	Adultos	500mg nos dias 0 e 14	2/2 com melhoria ligeira temporária, mantida até semana 10	Reacção infusional (1)
Ponte P et al ^{29,30} (Portugal)	2010	6	30 e 40	1000mg nos dias 0 e 14	1 (grávida) com melhoria clínica significativa após uma infusão, mantida por 10 meses 1 sem melhoria clínica	∅
Sánchez-Ramón S et al ³¹	2013	16	29-44	Omalizumab: 450mg de 2/2 semanas durante 3 meses. Rituximab: 4 infusões semanais de 375 mg/m ² , seguidas de 2 infusões semanais de 1000mg. 4 doentes começaram com omalizumab, 2 doentes começaram com rituximab.	6/6 com melhoria clínica após 2 meses de tratamento, mantida a longo prazo em 4/6	Rituximab: reacção anafiláctica (1), infecções respiratórias e urinárias (1), infecções urinárias e cutâneas (1), mononucleose e neutropenia (1). Omalizumab: ∅
TOTAL		19	Adultos		13/16 com melhoria clínica significativa	

∅ – sem efeitos adversos

A Tabela 5 resume as publicações que descrevem o tratamento do EA com rituximab.

3. Inibidores da via IL-5/IgE

A inflamação no EA caracteriza-se por uma expressão de citocinas Th2, incluindo IL-5, e infiltração eosinofílica. A IL-5 é uma citocina que contribui para a eosinofilia através da estimulação da produção, maturação, diferenciação, migração, activação e sobrevivência dos eosinófilos³². Os eosinófilos e seus produtos são encontrados na pele e sangue periférico de muitas dermatoses inflamatórias incluindo EA, podendo desempenhar um papel importante na sua patogénese^{33,34}. O papel dos eosinófilos como células efectoras nas doenças atópicas é controverso, no entanto assume-se que a deposição de proteínas granulosas como a *eosinophilic cationic protein* (ECP), encontradas em níveis elevados no EA, está envolvida na lesão tecidual²⁴.

3.1 Mepolizumab

Mepolizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-IL-5 (IgG1k) que bloqueia a ligação do IL-5 à cadeia α do complexo receptor IL-5 na superfície celular dos eosinófilos. Ainda não está

aprovado para nenhuma indicação terapêutica, mas tem sido estudado nas doenças mediadas por eosinófilos, como a asma, EA, doença gastrointestinal eosinofílica e síndrome hipereosinofílica³⁵.

Eficácia no EA. Um estudo prospectivo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo (18 mepolizumab, 22 placebo), avaliou a eficácia de mepolizumab EV (duas infusões de 750 mg, nos dias 0 e 7) no EA moderado a grave³⁶. Apesar da indução de uma diminuição significativa dos níveis de eosinófilos no sangue periférico ($P < 0,05$), não se verificou melhoria clínica significativa (melhoria do *Physician Global Assessment* $> 50\%$) no grupo tratado com mepolizumab ($P=0,115$). Contudo, uma melhoria clínica modesta ($<50\%$) foi observada em significativamente mais doentes tratados com mepolizumab (13/18, 72%) em comparação com placebo (9/22, 41%) ($P < 0,05$).

Efeitos adversos. Os efeitos adversos referidos neste estudo foram ligeiros e temporários e não diferiram entre os grupos de tratamento e placebo.

3.2 Omalizumab

Apesar de a maioria (70-80%) dos doentes com EA apresentar níveis séricos elevados de IgE37 e de terem

sido demonstradas moléculas de IgE ligadas à superfície de células dendríticas na epiderme e derme da pele lesional^{38,39}, o papel da IgE na patogénese do EA permanece pouco claro¹⁰. Contudo, devido ao papel central da IgE na atopia e à eficácia da terapia anti-IgE na asma e rinite alérgicas³⁵, foram conduzidos estudos para avaliar o efeito do omalizumab no EA grave crónico.

O omalizumab é um anticorpo monoclonal recombinado humanizado anti-IgE que se liga à porção Fc da molécula IgE, impedindo-a de se ligar aos seus receptores nos mastócitos e anulando os efeitos pró-inflamatórios da IgE. Ao inactivar o IgE, diminui a expressão de receptores IgE de alta afinidade *FcεRI* na superfície dos mastócitos, basófilos e células apresentadoras de antígeno (como as células dendríticas), o que conduz à diminuição da activação de células T. Este fármaco produz uma redução rápida e significativa dos níveis séricos de IgE. Actualmente, está aprovado para doentes de idade igual ou superior a seis anos com asma alérgica persistente moderada a grave, com volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) inferior a 80% e valores de IgE total de 30 a 700UI/mL²⁴.

Eficácia no EA. Os primeiros relatos revelaram resultados inconsistentes sobre a eficácia do omalizumab no EA grave. Em 2005, *Krathen et al*⁴⁰ não reportaram qualquer melhoria em três doentes com EA grave tratados com omalizumab (450mg SC em semanas alternadas durante quatro meses), embora a asma coexistente tenha melhorado num doente. Estes doentes apresentavam níveis basais de IgE de 5440, 23000 e 24400UI/mL. Uma vez que a dose de omalizumab é determinada em função do peso corporal e dos níveis de IgE pré-tratamento, é possível que as doses utilizadas nestes doentes tenham sido sub-terapêuticas devido aos níveis basais de IgE muito elevados⁴¹.

Diversos estudos demonstraram melhoria significativa do EA em doentes que receberam omalizumab para o tratamento da asma brônquica grave coexistente⁴²⁻⁴⁴. Num estudo retrospectivo⁴², cinco de 7 doentes tratados com omalizumab SC (em semanas alternadas, na dose de 375mg em seis doentes e 300mg num doente) para a asma apresentaram melhoria clínica no EA co-existente após oito a 12 semanas de tratamento, mantida durante os sete meses de avaliação. Os níveis de IgE nestes doentes variavam de 265 a 2020kU/mL. Num estudo prospectivo controlado e randomizado de 21 doentes com EA e asma alérgica persistente moderada a grave⁴³, todos mostraram melhoria estatisticamente significativa da dermatose, independentemente dos valores basais de IgE sérica.

*Belloni et al*⁴⁵ avaliaram a eficácia da terapia anti-IgE de baixa dose (10 ciclos de 150mg) no EA. Seis de 11 doentes com níveis séricos de IgE >1000kU/l pré-tratamento apresentaram melhoria clínica (descida do SCORAD superior a 50% em dois doentes e entre 25 e 50% em quatro doentes).

No entanto em 2010, *Heil et al*⁴⁶ publicaram um estudo 2:1 randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, incluindo 20 doentes (13 omalizumab, sete placebo), que não revelou um efeito superior do omalizumab sobre o placebo na melhoria dos sintomas de EA. Outro estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo⁴⁷, incluindo oito doentes de idade pediátrica (quatro omalizumab, quatro placebo) também revelou melhoria clínica semelhante nos dois grupos, apesar de o grupo tratado com omalizumab ter apresentado uma descida significativamente superior dos níveis séricos de IgE livre e citocinas envolvidas na patogénese do EA, incluindo TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*), OX40L (*OX40 ligand*), TARC (*thymus and activation-regulated chemokine*) e IL-9.

Mais recentemente foram publicados estudos relatando melhoria clínica significativa após terapêutica combinada com omalizumab e imunoglobulina endovenosa⁴⁸ e omalizumab e rituximab no EA³¹.

Globalmente os trabalhos demonstraram benefício do omalizumab, observando-se melhoria franca nos sintomas de EA nos primeiros meses de terapêutica (entre um a cinco meses). Níveis extremamente elevados de IgE no EA em comparação com a asma podem limitar a sua utilidade⁴⁰, embora tenha sido demonstrada eficácia em casos com IgE superiores¹⁰. Os dados actuais não permitem distinguir qual o limiar de IgE total para se obter benefício clínico⁴⁴.

Efeitos adversos. Não foram descritos efeitos adversos significativos nos estudos citados. Os mais frequentes foram cefaleias, tonturas, infecções das vias respiratórias superiores, faringite e urticária aguda^{40,49}. A vigilância de 39,510 doentes sob omalizumab para todas as indicações revelou uma taxa de anafilaxia de 0,09%⁵⁰.

A Tabela 6 resume as publicações que descrevem o tratamento do EA com omalizumab.

4. Inibidor de IL-12 e IL-23: Ustecinumab

É um anticorpo monoclonal IgG1κ anti-IL-12/23, totalmente humanizado, aprovado para o tratamento da psoríase em placas e artrite psoriática¹⁵. As citocinas IL-12 e -23 desempenham um papel chave nas doenças inflamatórias imunomediadas, ao promoverem a proliferação das células Th1 e Th17. As células Th1

Artigo de Revisão

Tabela 6 - Resumo dos trabalhos publicados: omalizumab no eczema atópico.

RESUMO DOS TRABALHOS PUBLICADOS – OMALIZUMAB NO ECZEMA ATÓPICO							
	Ano	N	Idade	IgE UI/mL	Posologia	Evolução	Efeitos adversos
Krathen RA et al ⁴⁰	2005	3	34 - 48	5,440 - 24,400 (média 17,600)	450mg de 2/2 semanas, durante 4 meses	Sem melhoria (a asma coexistente melhorou num doente)	∅
Vigo PG et al ⁴²	2006	7	7 - 58 (2 crianças, 5 adultos)	265 - 2,020 (média 1,063)	375mg (300 mg num doente) de 2/2 semanas, durante 7 meses	5/7 com melhoria clínica significativa, evidente após 2 meses e mantida após 7 meses	NE
Lane JE et al ⁴⁹	2006	3	10-13	1,990 - 6,120	150 a 450mg de 2/2 semanas, durante 22 semanas	3/3 com melhoria significativa após 2-6 semanas	∅
Forman SB et al ⁵¹	2007	1	41	7,340	375mg de 2/2 semanas, durante 4 meses	Melhoria franca do prurido após 4 semanas, sem evidência objectiva de melhoria da dermatose	∅
Belloni B et al ⁴⁵	2007	11	Adultos	> 1,000, até 30,000	150mg de 2/2 semanas, durante 5 meses	6/11 com melhoria clínica (redução do SCORAD de 50% em 2/11 e 25-50% em 4/11) 3/11 sem melhoria 2/11 com agravamento	∅
Incorvaia C et al ⁴⁴	2008	1	39	1,304	375mg de 2/2 semanas	Melhoria significativa, remissão completa em 5 meses	NE
Sheinkopf LE et al ⁴³	2008	21	14 - 64 (1 criança, 20 adultos)	18 - 8,396 (média 1521)	150 ou 300mg de 2/2 semanas ou 4/4 semanas, durante 1 a 3 anos	21/21 com melhoria clínica significativa após 4 semanas	Reacção no local da injeção
Chularojanamontri L et al ⁵²	2009	1	32	17,300	300mg de 2/2 semanas, durante 1 mês	Melhoria franca	NE
Caruso C et al ⁵³	2010	1	15	107	300mg de 4/4 semanas, durante 8 meses	Melhoria significativa (redução de SCORAD 50% após 2 meses e 80% após 5 meses)	∅
Amrol D et al ⁵⁴	2010	3	6, 12, 38	1,429 - 36,732	300 e 375mg de 2/2 semanas, durante 3 a 18 meses	3/3 com melhoria clínica significativa (redução do SCORAD > 50%)	∅
Park SY et al ⁵⁵	2010	1	34	9,360	600mg de 2/2 semanas durante 2 meses, seguido de 300mg de 2/2 semanas durante 6 meses	Melhoria significativa a partir do 3º mês, mantida 6 meses após suspensão do tratamento	∅
Heil PM et al ⁴⁶	2010	20 (13 omalizumab, 7 placebo)	18-47	372 ± 205	0,016 mg/kg/IgE de 4/4 semanas, durante 4 meses	Sem melhoria clínica estatisticamente significativa	Reacção no local da injeção (1), vertigens (1), enxaqueca (1)
Ramírez Del Pozo ME et al ⁵⁶	2011	11	12-52	NE	"Doses ajustadas ao peso e níveis de IgE", durante 10 meses	11/11 com melhoria clínica significativa	∅
Barrios JL et al ⁵⁷	2011	1	11	121,000	NE	Melhoria clínica significativa após 4 meses	∅
Thaiwat S et al ⁵⁸	2011	3	23, 35, 40	215-977	300mg de 2/2 semanas ou mensal	3/3 com melhoria clínica significativa, após 2 a 8 ciclos	∅

∅ – sem efeitos adversos; NE – não especificado; IVIG – imunoglobulina endovenosa

Artigo de Revisão

Tabela 6 (Cont.) - Resumo dos trabalhos publicados: omalizumab no eczema atópico.

RESUMO DOS TRABALHOS PUBLICADOS – OMALIZUMAB NO ECZEMA ATÓPICO							
	Ano	N	Idade	IgE UI/mL	Posologia	Evolução	Efeitos adversos
Velling P et al ⁵⁹	2011	9	38.1 ± 11.3	3,528 ± 2,723	150 - 450mg de 2/2 semanas durante 12 meses	9/9 com melhoria clínica significativa após 2 meses	Cefaleia (1), reacção no local da injeção (1), náuseas (1)
Luz S et al ⁶⁰ (Portugal)	2011	2	17 e 19	1,290 e 6,390	375mg de 2/2 semanas, durante 8 e 14 meses	2/2 com melhoria clínica significativa após 3 meses	∅
Toledo F et al ⁴⁸	2012	4	15-35 (1 criança e 3 adultos)	2,058-35,346	150mg de 2/2 semanas; em 2 doentes após 2 meses a dose foi aumentada para 300 mg de 2/2 semanas. Terapêutica combinada com IVIG 10 g de 2/2 semanas.	3/4 com melhoria clínica (redução do SCORAD > 50%) após 4-6 semanas, mantida por 7-12 meses. 1/4 sem melhoria	Reacção no local da injeção (1), hipotensão (1), eczema herpeticum (1).
Fernández-Antón Martínez MC et al ⁶¹	2012	9	26-42	1,600 - 24,780	450mg de 3/3 semanas em 7 doentes, 300mg de 2/2 semanas num doente e 600mg de 3/3 semanas noutro doente Duração: 4 a 24 infusões	7/9 com melhoria clínica (significativa em 2, ligeira em 5) 1/9 sem melhoria 1/9 abandonou estudo por reacção infusional	Reacção infusional (1), síncope vasovagal (1)
Kim DH et al ⁶²	2012	10	19-35	1,704 - >5,000	300mg de 2/2 semanas, 8 ciclos	7/10 com melhoria clínica (redução do SCORAD de 50% em 2/10 e 25-50% em 5/10), evidente após 2 meses e mantida 4 meses após suspensão da terapêutica 3/10 sem melhoria	∅
Quist SR et al ⁶³	2013	1	53	>15,000	150mg de 4/4 semanas durante 15 meses, seguido de 300-375mg de 2/2 semanas. Duração: 5 anos	Melhoria clínica significativa após 1 ano, mantida a longo prazo, com remissão completa.	∅
Iyengar SR et al ⁴⁷	2013	8 (4 omalizumab, 4 placebo)	Crianças idade média 7,4)	375 - 1,890	150-375mg de 2/2 ou 4/4 semanas, durante 24 semanas	Sem melhoria clínica estatisticamente significativa.	∅
Sánchez-Ramon S et al ³¹	2013	6	29-44	Média 12,300	Omalizumab: 450mg de 2/2 semanas durante 3 meses. Rituxumab: 4 infusões semanais de 375mg/m ² , seguidas de 2 infusões semanais de 1000mg. 4 doentes começaram com omalizumab, 2 doentes começaram com rituximab.	6/6 com melhoria clínica após 2 meses de tratamento, mantida a longo prazo em 4/6	Rituximab: reacção anafiláctica (1), infecções respiratórias e urinárias (1), infecções urinárias e cutâneas (1), mononu-cleose e neutropenia (1). Omali-zumab: ∅
TOTAL		126	≥ 17 Crianças ≤ 109 Adultos			78/126 com melhoria clínica significativa	

∅ – sem efeitos adversos; NE – não especificado; IVIG – imunoglobulina endovenosa

Artigo de Revisão

Tabela 7 - Resumo dos trabalhos publicados: ustecinumab no eczema atópico.

RESUMO DOS TRABALHOS PUBLICADOS – USTECINUMAB NO ECZEMA ATÓPICO						
	Ano	N	Idade	Posologia	Evolução	Efeitos adversos
Eyerich S <i>et al</i>	2011	1	18	45 mg nas semanas 0, 4, depois de 12/12 semanas	Melhoria clínica significativa	NE
Puya R <i>et al</i>	2012	1	21	45 mg nas semanas 0, 4, depois de 12/12 semanas (12 meses)	Melhoria clínica significativa na semana 2. Remissão completa na semana 4, mantida na semana 52	NE
Fernández-Antón <i>et al</i>	2013	4	23-29	45 mg nas semanas 0, 4, depois de 12/12 semanas	Melhoria clínica desde a semana 4-16	∅
Agusti-Mejias <i>et al</i>	2013	1	16	45 mg nas semanas 0, 4, depois de 12/12 semanas	Melhoria clínica significativa na semana 4. Remissão completa na semana 16, mantida no 14º mês de tratamento	∅
TOTAL		1	Adultos		7/7 com melhoria clínica significativa	

∅ – sem efeitos adversos; NE – não especificado

predominam no EA crónico e as células Th17 desempenham um papel crítico numa variedade de dermatoses inflamatórias (psoríase, EA, dermatite de contacto)^{64,65}. O número de células Th17 está aumentado nas lesões de EA, sobretudo nas lesões agudas e de forma dependente da gravidade⁶⁶. Outros estudos mostraram resultados conflituosos na correlação entre os níveis circulantes de células Th17 e a gravidade do EA^{66,67}.

Eficácia no EA. Estão publicados três casos clínicos⁶⁸⁻⁷⁰ e um estudo retrospectivo⁷¹, relatando melhoria clínica significativa após administração de ustecinumab SC 45mg nas semanas 0, 4 e posteriormente de 12 em 12 semanas.

A Tabela 7 resume as publicações que descrevem o tratamento do EA com ustecinumab.

CONCLUSÕES

Até à data nenhum biológico foi aprovado para o tratamento do EA. Devido à falta de dados sobre a eficácia e segurança a longo prazo nesta dermatose, actualmente o uso de biológicos é apenas recomendável na doença grave e refractária a outros tratamentos tópicos e/ou sistémicos convencionais¹¹.

Os estudos existentes são limitados e apresentam resultados variáveis. A heterogeneidade da resposta às bioterapias existentes aponta para o envolvimento de várias respostas imunes no EA. Um dos problemas identificados no estadio crónico do EA é a existência de um número excessivo de alvos potenciais, pelo que não existem pontos precisos para ataque terapêutico²⁴. Isto

sugere que é necessário definir alvos mais relevantes para desenvolver novas classes de moléculas mais específicas no tratamento do EA.

São necessários mais estudos, randomizados, duplamente cegos, controlados com placebo e com maior número de doentes, para uma avaliação definitiva do papel das terapêuticas biológicas no EA.

BIBLIOGRAFIA

1. Abramovits W. Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53:S86-S93.
2. Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83:464-70.
3. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermsa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118:226-32.
4. Ricci G, Dondi A, Patrizi A. Useful tools for the management of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2009; 10:287-300.
5. Kang K, Polster AM, Nedorost ST, Stevens SR, Cooper KD. Atopic Dermatitis. In: Bologna L, Jorizzo J, Rapini R, editors. *Dermatology.* Philadelphia: Mosby; 2003.p.199-214.
6. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008; 358:1483-94
7. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SSP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin

Artigo de Revisão

- are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Net Genet.* 2006; 38:441-6.
8. Hoste E, Kemperman P, Devos M, Denecker G, Kezic S, Yau N, et al. Caspase-14 is required for filaggrin degradation to natural moisturizing factors in the skin. *J Invest Dermatol.* 2011; 131:2233-41.
 9. Denecker G, Hoste E, Gilbert B, Hochepeid T, Ovaere P, Lippens S, et al. Caspase-14 protects against epidermal UVB photodamage and water loss. *Nat Cell Biol.* 2007; 9:666-74.
 10. Bremmer MS, Bremmer SF, Baig-Lewis S, Simpson EL. Are biologics safe in the treatment of atopic dermatitis? A review with a focus on immediate hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61:666-76.
 11. Deleuran MS, Vestergaard C. Therapy of severe atopic dermatitis in adults. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012; 10(6):399-406.
 12. Ackermann L, Harvima IT. Mast cells of psoriatic and atopic dermatitis skin are positive for TNF- α and their degranulation is associated with expression of ICAM-1 in the epidermis. *Arch Dermatol Res.* 1998; 290:353-9.
 13. Jacobi A, Antoni C, Manger B, Schuler G, Hertl M. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic eczema. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53:522-8.
 14. Buka RL, Resh B, Roberts B, Cunningham BB, Friedlander S. Etanercept is minimally effective in 2 children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53:358-9.
 15. European Medicines Agency [homepage na internet]. London: European Medicines Agency; c1995-2013; [consultado em 2013 Dez 1]. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu>.
 16. Cassano N, Loconsole F, Coviello C, Vena GA. Infliximab in recalcitrant severe atopic eczema associated with contact allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006; 19:237-40.
 17. Rullan P, Murase J. Two cases of chronic atopic dermatitis treated with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. *J Drugs Dermatol.* 2009; 8:873-6.
 18. Buka RL, Resh B, Roberts B, Cunningham BB, Friedlander S. Etanercept is minimally effective in 2 children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(2):358-9.
 19. Hennino A, Vocanson M, Troussaint Y, Rodet K, Benetière J, Schmitt AM, et al. Skin-infiltrating CD8+ T cells initiate atopic dermatitis lesions. *J Immunol.* 2007; 178:5571-7.
 20. Takiguchi R, Tofte S, Simpson B, Harper E, Blauvelt A, Hanifin J, et al. Efalizumab for severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56:222-7.
 21. Ibler K, Dam TN, Gniadecki R, Kragballe K, Jemec GBE, Agner T. Efalizumab for severe refractory atopic eczema: retrospective study on 11 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24(7):837-9.
 22. Hassan AS, Kaelin U, Braathen LR, Yawalkar N. Clinical and immunopathologic findings during treatment of recalcitrant atopic eczema with efalizumab. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56:217-21.
 23. Weinberg JM, Siegfried EC. Successful treatment of severe atopic dermatitis in a child with the T cell modulator efalizumab. *Arch Dermatol.* 2006; 142:555-8.
 24. Taieb A, Seneschal J, Mossalayi MD. Biologics in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012; 10(3):174-8.
 25. Simon D, Wittwer J, Kostylina G, Buettiker U, Simon HU, Yawalkar N. Alefacept (lymphocyte function-associated molecule 3/IgG fusion proteins) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122:423-4.
 26. Moul DK, Routhouska SB, Robinson MR, Korman NJ. Alefacept for moderate to severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58:984-9.
 27. Simon D, Hösli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121:122-8.
 28. Sedivá A, Kayeserová J, Vernerová E, Poloucková A, Capková S, Spísek R, et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(6):1515-6.
 29. Ponte P, Lopes MJ. Apparent safe use of single dose rituximab for recalcitrant atopic dermatitis in the first trimester of a twin pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63(2):355-6.
 30. Diamantino F, Lestre S, Ponte P, Ferreira A, Fidalgo A, Lopes MJ. Utilização off-label de terapêutica biológica em dermatologia – experiência clínica de 5 anos. *Trab Soc Port Dermatol Venereol.* 2011; 69(1):49-67.
 31. Sánchez-Ramón S, Eguíluz-Gracia I, Rodríguez-Mazariego ME, Paravisini A, Zubeldia-Ortuno JM, Gil-Herrera J, et al. Sequential combined therapy with omalizumab and rituximab: a new approach to severe atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013; 23(3):190-6.

Artigo de Revisão

32. Yamaguchi Y, Hayashi Y, Sugama Y, Miura Y, Kasahara T, Kitamura S, et al. Highly purified murine interleukin 5 (IL-5) stimulates eosinophil function and prolongs in vitro survival: IL-5 as an eosinophil chemotactic factor. *J Exp Med*. 1988; 167:1737-42.
33. Uehara M, Izukura R, Sawai T. Blood eosinophilia in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 1990; 15:264-6.
34. Kiehl P, Falkenberg K, Vogelbruch M, Kapp A. Tissue eosinophilia in acute and chronic atopic dermatitis: a morphometric approach using quantitative image analysis of immunostaining. *Br J Dermatol*. 2001; 145:720-9.
35. Walling HW, Swick BL. Update on the management of chronic eczema: new approaches and emerging treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2010; 28;3:99-117.
36. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Katzer K, Wulf A, Laifaoui J, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy*. 2005; 60:693-6.
37. Miraglia del Giudice M, Decimo F, Leonardi S, Maioello N, Amelio R, Capasso A, et al. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2006; 27:451-5.
38. Leung DY, Schneeberger EE, Siraganian RP, Geha RS, Bhan AK. The presence of IgE on macrophages and dendritic cells infiltrating into the skin lesion of atopic dermatitis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1987; 42:328-37.
39. Muddle GC, Van Reijsen FC, Boland GJ, de Gast GC, Bruijnzeel PL, Bruijnzeel-Koomen C. Allergen presentation by epidermal Langerhans' cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. *Immunology*. 1990; 69:335-41.
40. Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for the treatment of severe adult atopic eczema. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53:338-40.
41. Beck LA, Saini S. Wanted: a study with omalizumab to determine the role of IgE-mediated pathways in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55:540-1.
42. Vigo PG, Girgis KR, Pfuetze BL, Critchlow ME, Fisher J, Hussain I. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55:168-70.
43. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc*. 2008; 29:530-7.
44. Incorvaia C, Pravettoni C, Mauro M, Yacoub MR, Tarantini F, Riario-Sforza GG. Effectiveness of omalizumab in a patient with severe asthma and atopic dermatitis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2008; 69:78-80.
45. Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemercier B, Sbornik M, Weidinger S, et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(5):1223-5.
46. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010; 8:990-8.
47. Iyengar SR, Hoyte EG, Loza A, Bonaccorso S, Chiang D, Umetsu DT, et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 162(1):89-93.
48. Toledo F, Silvestre JF, Munoz C. Combined therapy with low-dose omalizumab and intravenous immunoglobulin for severe atopic dermatitis. Report of four cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(10):1325-7.
49. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, Kent DE, Cohen DJ. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54:68-72.
50. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108:184-90.
51. Forman SB, Garrett AB. Success of omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis: case report and discussion of the high-affinity immunoglobulin E receptor, FcεpsilonRI. *Cutis*. 2007;80:38-40.
52. Chularojanamontri L, Wimoolchart S, Tuchinda P, Kulthanan K, Kiewjoy N. Role of omalizumab in a patient with hyper-IgE syndrome and review dermatologic manifestations. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2009; 27:233-6.
53. Caruso C, Gaeta F, Valluzi RL, Romano A. Omalizumab efficacy in a girl with atopic eczema. *Allergy*. 2010; 65:278-9.
54. Amrol D. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *South Med J*. 2010; 103:554-8.
55. Park SY, Choi MR, Na JI, Youn SW, Park KC, Huh CH. Recalcitrant atopic dermatitis treated with

Artigo de Revisão

- omalizumab. *Ann Dermatol.* 2010; 22:349-52.
56. Ramírez del Pozo ME, Contreras Contreras E, López Tiro J, Gómez Vera J. Omalizumab (an anti-IgE antibody) in the treatment of severe atopic eczema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21(5):416-7.
57. Barrios JL, Paradis L, Desroches A. Efficacy of omalizumab therapy in a case of severe atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011; 7(Suppl 2):A33.
58. Thaiwat S, Sangasapaviliya A. Omalizumab treatment in severe adult atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011; 29(4):357-60.
59. Velling P, Skowasch D, Pabst S, Jansen E, Tuleta I, Grohé C. Improvement of quality of life in patients with concomitant allergic asthma and atopic dermatitis: one year follow-up of omalizumab therapy. *Eur J Med Res.* 2011; 16(9):407-10.
60. Luz S, Silva P, Costa AC, Santos AS, Pedro E, Barbosa MP. O papel do omalizumab na dermatite atópica grave. *Trab Soc Port Dermatol Venereol.* 2011; 69(2):267-71.
61. Fernández-Antón Martínez MC, Leis-Dosil V, Alfageme-Roldán F, Paravisini A, Sánchez-Ramón S, Suárez Fernández R. Omalizumab for the treatment of atopic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr.* 2012; 103(7):624-8.
62. Kim DH, Park KY, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2013; 38(5):496-500.
63. Quist SR, Ambach A, Göppner D, Quist J, Franke I, Bonnekoh B, et al. Long-term treatment of severe recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab, na anti-immunoglobulin E. *Acta Derm Venereol.* 2013; 93(2):206-8.
64. Hu Y, Shen F, Crellin NK, Ouyang W. The IL-17 pathway as a major therapeutic target in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1217:60-76.
65. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009; 129:1339-50.
66. Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, Kobayashi M, Tokura Y. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008; 128:2615-30.
67. Hayashida S, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Decrease in circulating Th17 cells correlates with increased levels of CCL17, IgE and eosinophils in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2011; 61:180-8.
68. Eyerich S, Onken AT, Weidinger S, Franke A, Nassorri F, Pennino D, et al. Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema. *N Engl J Med.* 2011; 21; 365(3):231-8.
69. Puya R, Alvarez-López M, Velez A, Casas Asuncion E, Moreno JC. Treatment of severe refractory adult atopic dermatitis with ustekinumab. *Int J Dermatol.* 2012; 51:115-6.
70. Agusti-Mejias A, Messeguer F, García R, Febrer I. Severe refractory atopic dermatitis in an adolescent patient successfully treated with ustekinumab. *Ann Dermatol.* 2013; 25:368-70.
71. Fernández-Antón Martínez MC, Alfageme Roldán F, Ciudad Blanco C, Suárez Fernández R. Ustekinumab en el tratamiento de ladermatitis atópica severa. Nuestra experiencia en 4 pacientes. Informe preliminar. *Actas Dermosifiliogr.* 2013 (*in press*).