



SES  
Secretaria de Estado  
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS  
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO  
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás – CEITS-GO

1

# PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) COMPLEMENTARES DE DERMATITE ATÓPICA NO ESTADO DE GOIÁS – versão setembro de 2023

## **Autoria:**

**Mayra Ianhez** (médica dermatologista do Hospital de Doenças Tropicais Anuar Auad – HDT)

**Aurélio de Melo Barbosa** (fisioterapeuta sanitaria do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Escola de Saúde de Goiás)

*Este protocolo estadual é complementar ao PCDT do Ministério da Saúde. Os dois protocolos devem ser considerados como referência diagnóstica e terapêutica pelos profissionais de saúde, em Goiás, para o atendimento de pessoas com o transtorno de saúde supracitado. Os medicamentos incluídos neste protocolo estarão disponíveis no SUS em Goiás a partir de 2024.*

## 1 INTRODUÇÃO

A dermatite atópica é uma doença cutânea inflamatória, crônica, recidivante e de alta prevalência, caracterizada por prurido (coceira) debilitante e, com frequência, associa-se a comorbidades, resultando em impactos físico, psicológico e econômico significativos<sup>1,2</sup>. Trata-se de uma doença não contagiosa que pode se manifestar em qualquer momento da vida, mas geralmente se inicia na infância<sup>3,4</sup>.

A DA é uma doença heterogênea, com grande diversidade de características clínicas relacionadas à distribuição e morfologia das lesões, intensidade dos sintomas, curso temporal e comorbidades associadas; embora não seja fatal, está associada a morbidade considerável, refletindo a alta prevalência e ônus para o paciente, com o maior número de anos de vida afetados por incapacidade entre várias outras doenças de pele<sup>5</sup>. Possui uma etiologia complexa, incluindo fatores genéticos, imunológicos e ambientais que causar anormalidades da barreira cutânea e disfunções imunológicas, que são consideradas cruciais para a patogênese da

dermatite atópica<sup>6</sup>.

Os pacientes com formas moderada a grave da dermatite atópica apresentam uma elevada frequência de sinais e sintomas, refletindo uma maior carga da doença nesse segmento de pessoas. Além da alta frequência de coceira, referida como severa ou insuportável e com duração de até 18 horas diárias, muitos pacientes relatam desconforto ou dor de maneira moderada a extrema e distúrbios de sono que podem perdurar por mais de 5 dias durante a semana.<sup>7</sup>

A dermatite atópica é uma das doenças cutâneas não transmissíveis mais comuns, afetando até 20% das crianças e 2 a 8% dos adultos na maioria dos países do mundo. Em muitos casos, a dermatite atópica começa na infância, enquanto casos graves podem persistir na idade adulta. Cerca de um terço dos casos em adultos se desenvolve na idade adulta. A dermatite atópica é frequentemente o primeiro passo no desenvolvimento de outras doenças atópicas, como a rinoconjuntivite alérgica ou asma e alergia alimentar.<sup>8-10</sup>

A dermatite atópica pode levar à perda de trabalho e de produtividade, com absenteísmo e presenteísmo, bem como está associada a uma ampla gama de sintomas que se apresentam de maneira crônica e muitas vezes são debilitantes, gerando um impacto significativo para pacientes e familiares. Considera-se que a doença afeta múltiplos aspectos da vida dos pacientes, de maneira implícita e explícita, repercutindo na qualidade de vida, tanto no que concerne à saúde física quanto à saúde mental e capacidade de realizar atividades cotidianas.<sup>11</sup> No contexto brasileiro, um estudo demonstrou que os gastos familiares com o tratamento da dermatite atópica varia de 5% a 11,3% da renda familiar mensal, com média mensal de 10% da renda familiar), sendo de grande impacto no orçamento familiar.<sup>12</sup>

## **2 CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE – CID-10**

- L20 – Dermatite atópica;
  - L20.0 – Prurigo de Besnier;
  - L20.8 – Outras dermatites atópicas;
  - L20.9 – Dermatite atópica, não especificada.



SES  
Secretaria de Estado  
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS  
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO  
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás – CEITS-GO

3

### 3 DIAGNÓSTICO

Como este PCDT do Estado de Goiás é complementar ao PCDT do Ministério da Saúde, de maneira geral o diagnóstico clínico, diagnóstico diferencial e classificação da gravidade da dermatite atópica devem seguir as recomendações indicadas no PCDT do Ministério da Saúde, em sua versão preliminar (ANEXO I) ou versão final (ainda a ser publicada e disponibilizada no site da CONITEC).

### 4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para ser incluído neste protocolo, o paciente deve ter diagnóstico de dermatite atópica, conforme as recomendações indicadas no PCDT do Ministério da Saúde (ANEXO I).

Para ser tratado com ciclosporina, o paciente deverá apresentar dermatite atópica moderada a grave, classificada conforme pontuação apresentada em uma das escalas de avaliação da doença (EASI, SCORAD, POEM, PO-SCORAD, vIGA-AD, IGA, Prurido-NRS), conforme indicado no PCDT do Ministério da Saúde (ANEXO I).

Para ser tratado com propionato de clobetasol, somente pacientes adolescentes e adultos podem usar corticosteroide superpotente (propionato clobetasol a 0,05%) em terapia tópica em intervenção aguda de curta duração, sob supervisão de um especialista, para tratar um surto agudo de dermatite atópica por um curto período de tempo. Todavia, não se recomenda o uso de corticosteroide potente (clobetasol) nas regiões corporais sensíveis (face, pescoço, dobras cutâneas e áreas ano-genitais) com maior risco de atrofia cutânea, apenas em outras regiões corporais. Nas regiões corporais sensíveis é recomendado o uso de corticosteroide de baixa potência (acetado de hidrocortisona a 1% ou dexametasona a 0,1%). O tratamento proativo com clobetasol em longos períodos de tempo geralmente não é recomendável, mesmo nas áreas corporais não sensíveis. A terapia proativa de longa duração (aplicação de terapia tópica duas a três vezes por semana para prevenir surtos da doença) deve ser feita com corticosteroide de baixa potênci.<sup>9,10,13</sup>

Para ser tratado com dupilumabe, o paciente com dermatite atópica moderada a grave deverá ter sido tratado previamente com ciclosporina e falhado à mesma, ou apresenta



SES  
Secretaria de Estado  
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS  
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO  
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás – CEITS-GO

4

contraindicação à ciclosporina. Já o paciente com falha terapêutica ou contraindicação ao dupilumabe, pode fazer nova tentativa de tratamento sistêmico com ciclosporina ou tentar a terapia tópica padrão<sup>9,10,14</sup>.

## 5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os pacientes que manifestarem intolerância, hipersensibilidade ou tiverem contraindicação ao uso de qualquer medicamento recomendado por este Protocolo devem ser impedidos de utilizá-lo. Tentativa com outra alternativa terapêutica deve ser feita, seguindo o algoritmo deste PCDT complementar.

## 6 TRATAMENTO

O tratamento farmacológico e não farmacológico deve seguir as recomendações do PCDT do Ministério da Saúde (ANEXO I), com acréscimos especificados a seguir.

### 6.1 Tratamento farmacológico

A terapia tópica com corticosteroides é indicada para a intervenção aguda e para a intervenção de manutenção (terapia proativa) em pacientes com dermatite atópica leve (SCORAD < 25) ou moderada (SCORAD = 25-50), sempre associada à terapia de base (hidratação diária com emolientes, educação do paciente e familiares e controle ambiental para evitar alérgenos)<sup>9,10</sup>.

A intervenção aguda envolve o uso de pomadas ou cremes com corticosteroides tópicos nas regiões corporais afetadas pela dermatite atópica por alguns dias até que as lesões visíveis sejam eliminadas. Em crianças, apenas corticosteroide de baixa potência (acetado de hidrocortisona a 1% ou dexametasona a 0,1%) podem ser utilizados, inclusive em regiões corporais sensíveis (face, pescoço, dobras cutâneas e áreas ano-genitais) com maior risco de atrofia cutânea. Em adolescentes e adultos, caso o corticosteroide de baixa potência não alcance resultado, o corticosteroide superpotente (propionato clobetasol a 0,05%) pode ser utilizado nas

outras regiões corporais, entretanto na face, pescoço e dobras cutâneas deve ser mantido um corticosteroide de baixa potência.<sup>9,10</sup>

Para os casos de dermatite atópica leve ( $SCORAD < 25$ ), cujas lesões foram amenizadas, mas não desapareceram por completo, deve ser feita a terapia reativa em seguimento à intervenção aguda: o corticosteroide tópico deve ter sua posologia reduzida com aplicação apenas uma vez por dia ou aplicação em dias alternados até que haja completa resolução da crise (lesão visível desaparece).<sup>9,10</sup>

A intervenção de manutenção é também designada como terapia proativa ou regime proativo e é feito após a intervenção aguda. A terapia proativa é a combinação de tratamento anti-inflamatório tópico de longo prazo (corticosteroide), aplicado geralmente duas vezes por semana em áreas da pele previamente afetadas, em combinação com o uso diário liberal de emolientes em todo o corpo.<sup>9,10</sup>

A intervenção de manutenção (terapia proativa) deve ser feita apenas para casos de dermatite atópica moderada ( $SCORAD = 25-50$ ) ou grave ( $SCORAD > 50$ ). Em crianças, adolescentes e adultos, a terapia proativa é realizada com corticosteroide de baixa potência (acetado de hidrocortisona a 1% ou dexametasona a 0,1%) em todas as regiões corporais, inclusive nas regiões sensíveis (face, pescoço, dobras cutâneas e áreas ano-genitais) com maior risco de atrofia cutânea.<sup>9,10</sup>

Os candidatos ao tratamento sistêmico podem ser pacientes: com uma pontuação alta em escalas, como  $SCORAD > 50$  (definição por escala); que não respondem clinicamente a uma terapia tópica apropriadamente conduzida (definição funcional); incapazes de participar de atividades diárias normais atividades da vida enquanto segue um regime de tratamento adequado (definição social)<sup>9,10</sup>.

Na primeira linha terapêutica do tratamento sistêmico para tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada ( $SCORAD = 25-50$ ) a grave ( $SCORAD > 50$ ) refratária (que falharam à terapia tópica na intervenção aguda, após tentativa com todas as linhas terapêuticas da terapia tópica) se utiliza a ciclosporina: com doses altas na intervenção aguda (4-5 mg/kg corporal particionada em duas doses diárias) e doses baixas na intervenção de manutenção (2,5-3 mg/ kg corporal) por período de três meses a um ano<sup>9,10</sup>.



SES  
Secretaria de Estado  
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS  
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO  
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás – CEITS-GO

6

Na segunda linha terapêutica do tratamento sistêmico para tratamento de pacientes crianças, adolescentes e adultos com dermatite atópica moderada a grave refratária à terapia tópica e com falha terapêutica na intervenção aguda com ciclosporina, falha terapêutica na manutenção com ciclosporina, intolerância ou contraindicação à ciclosporina, deve ser instituída a terapia biológica, com dupilumabe<sup>9,10,14</sup>.

O tratamento com biológico (dupilumabe) deve, idealmente, ser associado ao tratamento tópico (intervenção aguda e terapia proativa), e pode ser realizado a longo prazo para manutenção, por período de até 3 anos com segurança<sup>9,10,14</sup>.

Se houver falha terapêutica ou intolerância ao dupilumabe, o tratamento sistêmico deve incluir nova tentativa com ciclosporina associada a terapia tópica ou apenas com a terapia tópica<sup>9,10,14</sup>.

## 6.2 Algoritmo de tratamento no Estado de Goiás

Os algoritmos de tratamentos em crianças e em adolescente e adultos estão disponíveis nas figuras 1 e 2, na próxima página.

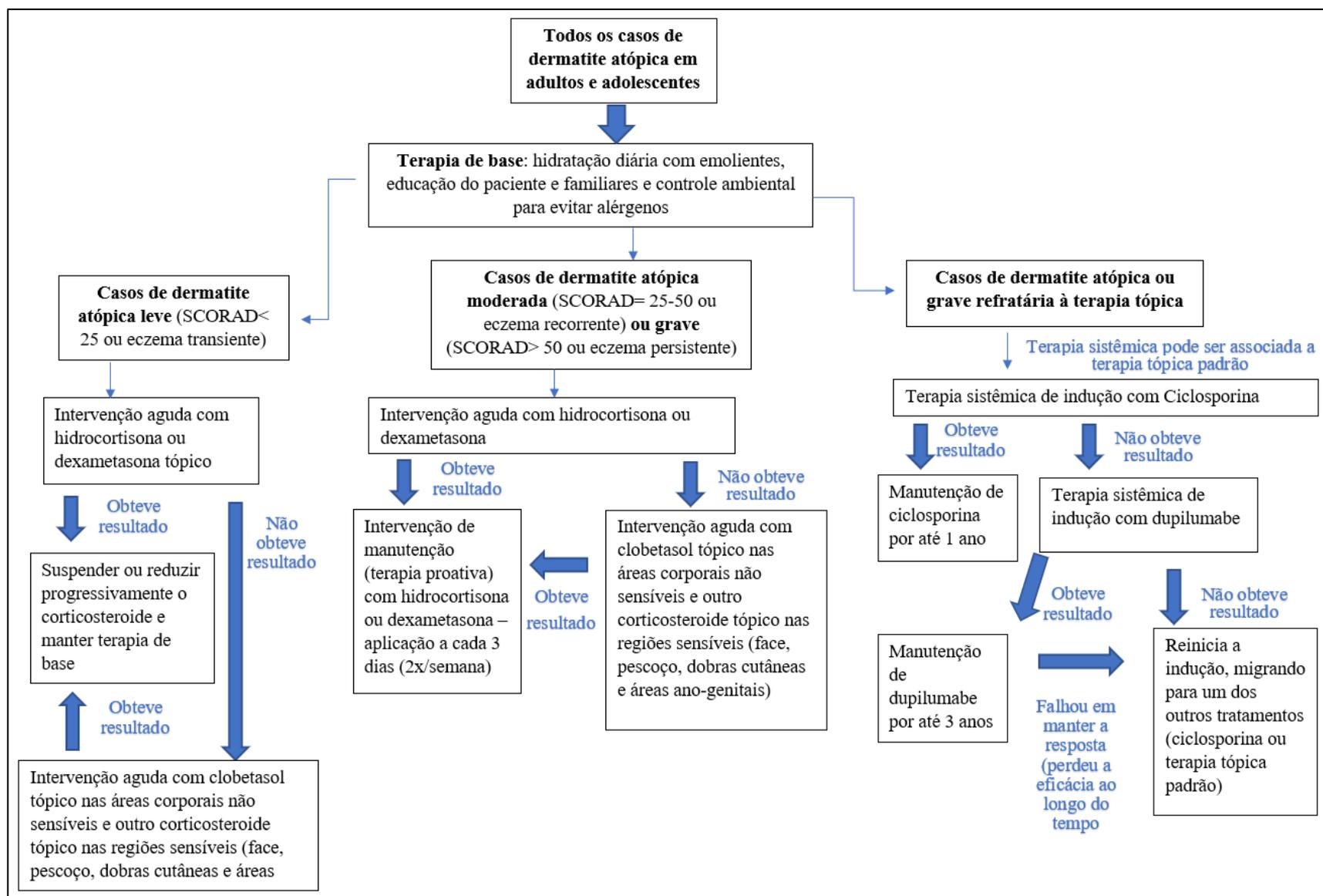


Figura 1 – Algoritmo de tratamento da dermatite atópica em adultos e adolescentes (com idade de 12 anos ou mais).

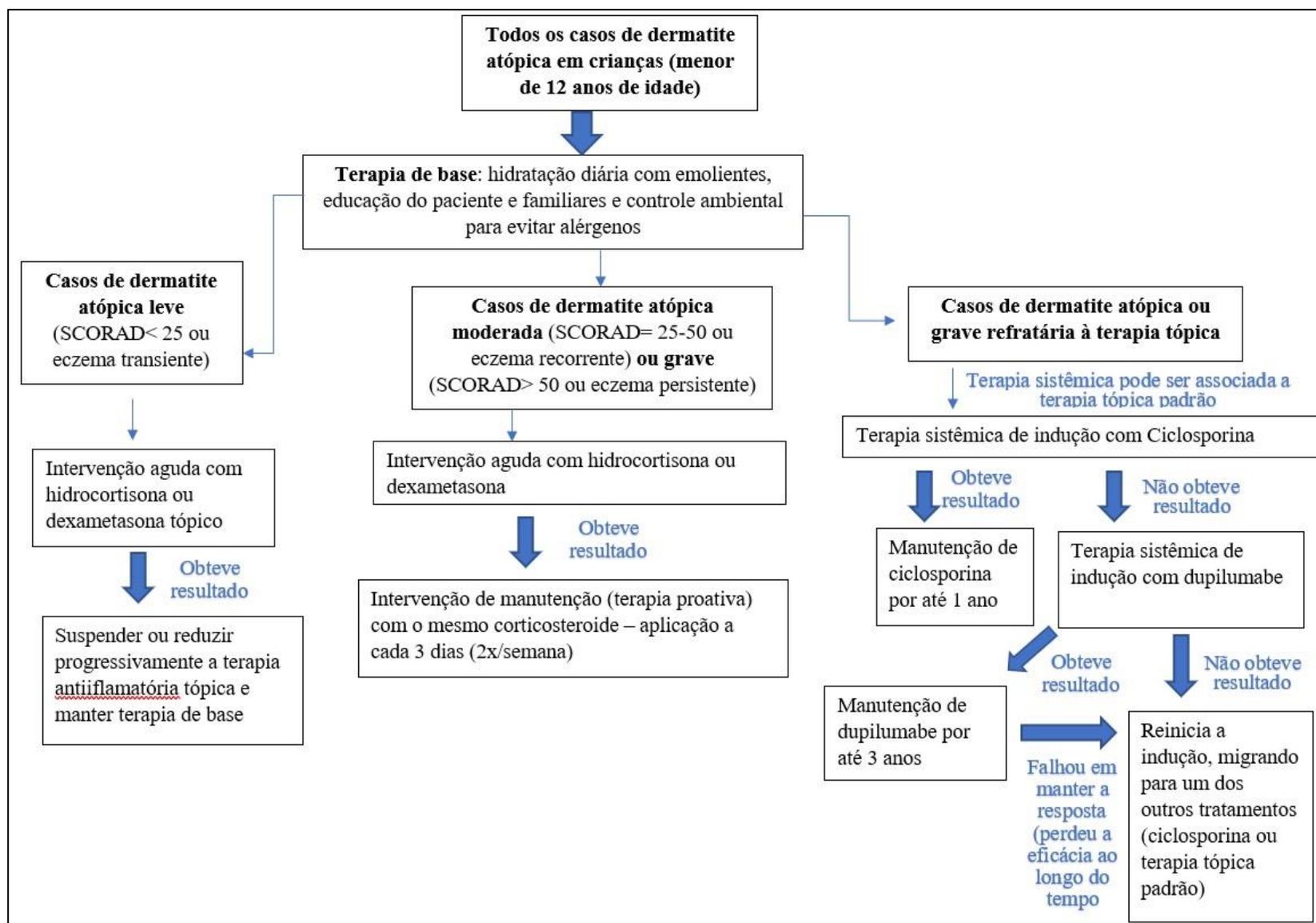


Figura 2 – Algoritmo de tratamento da dermatite atópica em crianças (menores de 12 anos de idade).

## 7 FÁRMACOS CONTEMPLADOS APENAS NESTE PROTOCOLO

- Propionato de clobetasol: creme contendo 0,5 mg/g (0,05%)<sup>13</sup>.
- Dupilumabe: seringas pré-preenchidas com dose de 300 mg ou de 200 mg<sup>14</sup>.

### 7.1 Contraindicações

- Propionato de clobetasol: pacientes com infecções cutâneas não tratadas, rosácea, acne vulgar, prurido sem inflamação, prurido genital e perianal, dermatite perioral, dermatoses em crianças com menos de 1 ano de idade, inclusive dermatite<sup>13</sup>.
- Dupilumabe: pacientes com hipersensibilidade conhecida ao dupilumabe ou a qualquer excipiente<sup>14</sup>.

Na terapia tópica de intervenção aguda:

- Propionato de clobetasol deve ser aplicado na área afetada de uma a duas vezes ao dia por até 4 semanas até que ocorra a melhora. O tratamento não deve ser continuado por mais de 4 semanas. O tratamento com propionato de clobetasol deve ser gradualmente descontinuado quando se obtiver o controle da lesão e um emoliente deve ser usado continuamente como terapia de manutenção<sup>13</sup>.

Na terapia sistêmica, seja em fase de indução ou em fase de manutenção da resposta terapêutica:

- Dupilumabe: A dose recomendada em pacientes adultos é uma dose inicial de ataque de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administrada uma vez a cada duas semanas (a cada 14 dias); em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos, com peso corporal de 15 a 30 kg, uma dose inicial de 600 mg e doses de 300 mg a cada quatro semanas; em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos, com 30 a 60 kg, uma dose inicial de 400 mg e doses de 200 mg a cada duas semanas; em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos, com peso corporal de 60 kg ou mais, uma dose inicial de 600 mg e doses de 300 mg a cada duas semanas; em crianças de 6 meses a 5 anos de idade, com peso corporal de 5 a 14 kg, dose inicial de 200 mg e doses subsequentes de 200 mg a cada quatro semanas; em crianças de 6 meses a 5 anos de idade, com



SES  
Secretaria de Estado  
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS  
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO  
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás – CEITS-GO

10

peso corporal de 15 a 30 kg, dose inicial de 300 mg e doses subsequentes de 300 mg a cada quatro semanas. Cada injeção subcutânea de dupilumabe deve ser aplicada em locais diferentes da anterior (rotatividade de local de injeção) e pode ser feita na coxa ou abdômen, exceto nos 5 cm ao redor do umbigo, utilizando uma seringa preenchida de uso único. Se outra pessoa for administrar a injeção, também pode ser aplicado na parte superior do braço. Dupilumabe não deve ser injetado em áreas sensíveis, machucadas ou que tenham hematomas ou cicatrizes<sup>14</sup>.

O tempo de duração da terapia sistêmica em fase de manutenção da resposta terapêutica pode variar de um a três anos, seguindo os estudos de ensaios clínicos com biológicos, que tiveram essa duração máxima de três anos, indicando que são seguros e eficazes nesse período.

## 8 MONITORAMENTO E OUTROS ASPECTOS

A descrição do monitoramento do tratamento e de outros aspectos, como regulação e controle pelo gestor, devem ser consultados no PCDT do Ministério da Saúde (Anexo I).

## 9 REFERÊNCIAS

1. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. Am J Manag Care [Internet]. 2017 Jun;23(8 Suppl):S115–23. Available from: <https://www.ajmc.com/view/overview-of-atopic-dermatitis-article>
2. (WAO) WAO. WAO White Book on Allergy: Update 2013 [Internet]. Pawankar R, Holgate ST, Canonica GW, Lockey RF, Blaiss MS, editors. Milwaukee: World Allergy Organization (WAO); 2013. 1–248 p. Available from: <https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WhiteBook2-2013-v8.pdf>
3. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]. 2018 Jan;120(1):10-22.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.039>
4. Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, Borok J, Udkoff J, Boguniewicz M. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2017 Apr;139(4S):S49–57. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.009>
5. Silverberg JI. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. Dermatol Clin



SES  
Secretaria de Estado  
da Saúde



**SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS**  
**GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO**  
**Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás – CEITS-GO**

11

- [Internet]. 2017 Jul;35(3):283–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.det.2017.02.002>
6. Yang G, Seok JK, Kang HC, Cho Y-Y, Lee HS, Lee JY. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Apr;21(8). Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms21082867>
  7. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016 Mar;74(3):491–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.10.043>
  8. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2018;32(6):850–78. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.14888>
  9. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2018;32(5):657–82. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>
  10. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. Living EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of Atopic Eczema [Internet]. 2022 [cited 2023 May 9]. p. 1–142. Available from: <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/clbm6nh6x07tw0d3qtyb1ukrt-0-atopic-eczema-gl-full-version-dec-2022.pdf>
  11. Atlas SJ, Brouwer E, Fox G, Carlson JJ, Campbell JD, Agboola F, et al. JAK inhibitors and monoclonal antibodies for the treatment of atopic dermatitis: Effectiveness and value; Evidence Report [Internet]. Institute for Clinical and Economic Review, editor. Boston: Institute for Clinical and Economic Review; 2021. Available from: <https://icer.org/assessment/atopic-dermatitis-2021/#timeline>
  12. Carvalho SLC de, Boguchewski AP, Nascimento FLS, Dalmas LM, Carvalho VO. Impacto da dermatite atópica na qualidade de vida da família. *Arq Asma, Alerg e Imunol* [Internet]. 2017;1(3):305–10. Available from: <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20170043>
  13. Laboratório Teuto Brasileiro. Propionato de clobetasol: bula ao profissional [Internet]. Anápolis: Laboratório Teuto Brasileiro; 2022. p. 1–13. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=103700459>
  14. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Dupilumabe: bula profissional [Internet]. Suzano SP; 2023. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=183260335>



SES  
Secretaria de Estado  
da Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS  
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO  
Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás – CEITS-GO

12

## **ANEXO I - PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE DERMATITE ATÓPICA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE**

*Temporariamente, a versão do PCDT do Ministério da Saúde apresentada neste documento é a versão preliminar, aprovada na plenária da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) para consulta pública. Já houve a consulta pública e, após ajustes do documento, haverá aprovação final em nova plenária e publicação da versão final no site da CONITEC.*

## ANEXO

# PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE DERMATITE ATÓPICA

## 1. INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma condição crônica, recorrente, inflamatória e pruriginosa da pele, que ocorre com maior frequência em crianças (início precoce), mas também pode afetar os adultos, os quais representam um terço de todos os casos novos da doença<sup>1-3</sup>.

Trata-se de uma das doenças mais comuns na infância. De acordo com o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), a prevalência global de DA era de 7,9% em crianças entre 6 e 7 anos e de 7,3%, em adolescentes entre 13 e 14 anos<sup>4</sup>. Nesta mesma pesquisa, na população brasileira, a prevalência de DA foi de 7,3% nas crianças e 5,3% nos adolescentes da mesma faixa etária<sup>5</sup>.

A DA afeta cerca de 1 a 3% dos adultos na maioria dos países<sup>1,6</sup>, sendo mais prevalente em pessoas com “tendência atópica”, as quais desenvolvem de uma até três das condições intimamente ligadas: dermatite atópica, rinite alérgica e asma<sup>1</sup>. A fisiopatologia da DA é complexa e envolve fatores genéticos, ambientais, anormalidade da barreira cutânea, desregulação imunológica e alterações do microbioma da pele, que levam a lesões cutâneas e prurido intenso, comprometendo a saúde e a qualidade de vida das pessoas afetadas por esta condição<sup>4,5,8</sup>.

Os pacientes com DA têm barreira cutânea suscetível à xerose, um estado de ressecamento patológico da pele ou das membranas mucosas, fazendo com que a exposição a irritantes ambientais e alérgenos levem à inflamação e prurido. As alterações da barreira cutânea podem ocorrer pela diminuição dos níveis de ceramidas, que desempenham um papel na função de barreira da pele e previnem a perda de água transepidermica. A barreira cutânea defeituosa permite que irritantes e alérgenos penetrem na pele e causem inflamação através de uma resposta Th2 hiperativa (com aumento de IL-4 e citocinas IL-5) em lesões agudas e resposta Th1 (com IFN- $\gamma$  e IL-12) em lesões crônicas. A filagrina é uma proteína epidérmica decomposta em fator de hidratação natural, de modo que a deficiência dessa proteína também é considerada um dos principais determinantes para alteração da barreira cutânea<sup>7</sup>.

A DA tem apresentação clínica variável, dependendo da idade e curso da doença. Pele seca e prurido são sinais clássicos da DA. As lesões eczematosas podem se apresentar com formas agudas (edema, vesículas e secreções), subagudas (eritema e edema menos intensos e presença de secreção e crostas nas lesões) e crônicas (liquenificação da pele, prurido intenso e lesões de aspecto mais seco). No **Quadro 1** são apresentadas as apresentações clínicas da DA de acordo com a idade<sup>8,9</sup>.

**Quadro 1.** Apresentações clínicas da dermatite atópica de acordo com a idade.

Idade	Apresentação clínica
-------	----------------------

Infância (0-2 anos)	Lesões agudas caracterizadas por eritema mal definido com edema, vesículas, escoriações e exsudato, que podem ser amplamente distribuídos. Normalmente, envolvem o rosto, bochechas e o tronco, exceto área da fralda.
Infância/adolescência (2-16 anos)	O eczema se torna mais localizado e crônico do que na infância, com eritema mais pálido, pele seca (xerose) e lesões mal definidas que comumente afetam superfícies dos flexores com espessamento de áreas crônicas.
Adultos	Apresentam eczema crônico nas mãos ou dermatite envolvendo o pescoço, cabeça, tronco superior, ombros e couro cabeludo.

Fonte: adaptado de Langan et al. (2020)<sup>8</sup> & Silverberg et al. (2017)<sup>9</sup>

A DA segue um curso crônico e recidivante ao longo de meses a anos. A doença pode ser leve, moderada e grave, dependendo da intensidade da inflamação e dos sintomas subjetivos apresentados pelo paciente. Segundo o guia prático de atualização em DA da Sociedade Brasileira de Pediatria, a gravidade da doença pode ser classificada segundo aspectos clínicos e psicossociais, de acordo com o Quadro 2<sup>2,10</sup>.

**Quadro 2.** Classificação da gravidade da DA.

Gravidade	Clínica	Psicossocial
Livre	Pele normal, sem evidência de atividade da dermatite	Sem impacto na qualidade de vida
Leve	Áreas com xerose, prurido infrequente (com ou sem áreas inflamadas)	Pequeno impacto na qualidade de vida
Moderada	Áreas com xerose, prurido frequente associado à inflamação (com ou sem sinais de escoriação e áreas localizadas de espessamento da pele)	Moderado impacto nas atividades diárias e psicossociais, distúrbios do sono frequentes
Grave	Xerose difusa, prurido constante e associado à inflamação (com ou sem sinais de escoriação, pele espessada com sangramento, liquenificação e alterações da pigmentação)	Limitação das atividades diárias e psicossociais, noites de sono perdidas.

Fonte: adaptado de Antunes et al. (2017)<sup>2,10</sup>

Pacientes com doença leve podem apresentar crises intermitentes com remissão espontânea, mas em pacientes com dermatite moderada a grave, os sintomas raramente desaparecem sem tratamento<sup>11</sup>. Lesões cutâneas eczematosas graves são raras (menos de 10% dos pacientes do DA) e os sintomas tendem a melhorar ou mesmo desaparecer com a idade<sup>12,13</sup>.

Pacientes com DA são predispostos ao desenvolvimento de infecções cutâneas bacterianas e virais, sendo que cerca de 90% dos indivíduos atópicos são colonizados por *Staphylococcus aureus*<sup>11</sup>. O eczema herpético, também chamado de erupção variceliforme de *Kaposi*, é uma complicação rara que pode afetar pacientes com DA. Em crianças com DA, lesões atípicas da doença-mão-pé-boca tendem a aparecer em

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

áreas previamente ou atualmente afetadas pela dermatite, semelhantes ao eczema herpético <sup>14</sup>.

A DA também acarreta complicações extracutâneas, como o envolvimento oftalmológico e psicológico. Problemas oculares em pacientes com DA incluem ceratoconjuntivite atópica (AKC) e ceratoconjuntivite vernal (VKC). A AKC é uma doença ocular crônica, alérgica, que ocorre com maior frequência em adultos com histórico de DA. A VKC ocorre mais comumente em crianças que vivem em climas quentes, secos e subtropicais. Queimação, lacrimejamento e complicações como ceratocone, queratite infecciosa e blefarite também podem ocorrer. Evidências sugerem que vários transtornos e sintomas psiquiátricos, incluindo atividade psicossocial prejudicada, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, dificuldade de aprendizagem, depressão e transtornos de ansiedade, são mais comuns entre adultos e crianças com DA do que na população em geral. A associação da DA com transtornos psiquiátricos pode ser influenciada pela gravidade da doença e outros fatores que afetam negativamente a qualidade de vida, como perda de sono, prurido incapacitante e constrangimento social<sup>15</sup>.

O cuidado da DA deve começar com a educação dos usuários paciente, pais ou responsáveis sobre a natureza crônica da doença e a importância da terapia de manutenção, que melhora a barreira cutânea e previne a sensibilização a alérgenos. A DA pode afetar a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias, com consequências físicas, emocionais e sociais. Além disso, a carga econômica da DA inclui custos diretos de tratamento e custos indiretos, como perda de produtividade de pacientes ou de suas famílias<sup>16</sup>. Dados da Pesquisa Nacional de Saúde e Bem-Estar dos EUA estimaram taxas maiores de absenteísmo e presenteísmo em pacientes que autorreferiram DA, comprometendo a estabilidade financeira desta população<sup>17</sup>.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

## 2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde<sup>18</sup>, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O GRADE classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)<sup>18,19</sup>. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 4.

### 3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- L20.0 - Prurigo de Besnier;
- L20.8 - Outras dermatites atópicas.

## 4. DIAGNÓSTICO

### 4.1. Diagnóstico clínico

O diagnóstico de DA é geralmente clínico, com base na história, morfologia, distribuição das lesões cutâneas, sinais clínicos associados e exclusão de múltiplas condições eritematosas e eczematosas. Devido à alta variabilidade da apresentação clínica, relacionada à idade, etnia e gravidade, o diagnóstico pode ser difícil, especialmente em bebês e idosos<sup>12,20</sup>. O rosto é um local de acometimento comum em bebês, enquanto regiões de dobras e área flexural são, geralmente, afetadas em crianças maiores e adultos<sup>20</sup>. Em alguns pacientes, o eczema se torna generalizado, e naqueles que apresentam tons de pele mais escuros, o envolvimento folicular proeminente é comum<sup>20</sup>.

No exame físico, é possível observar xerose, liquenificação (espessamento e aumento das marcas da pele), eczema (incluindo áreas mal definidas de eritema, descamação, vesicopapulas agrupadas e crostas) e escoriações (devido principalmente aos arranhões decorrentes do ato de coçar)<sup>2,12,20</sup>

Vários critérios foram propostos para auxiliar o diagnóstico de DA e a maioria vem sendo utilizada em estudos epidemiológicos e fornece orientação para a abordagem diagnóstica no ambiente clínico. Os critérios diagnósticos de Hanifin e Rajka<sup>21</sup> e do Reino Unido<sup>22</sup> são reconhecidos globalmente e pela sua facilidade de utilização serão adotados neste Protocolo. Os critérios de Hanifin e Rajka (Quadro 3) são abrangentes e geralmente são considerados o “padrão de ouro” para o diagnóstico de DA.

**Quadro 3.** Critérios clássicos de Hanifin e Rajka para diagnóstico de dermatite atópica

Critérios maiores (3 ou mais)
1. Prurido
2. Morfologia e distribuição típicas: 2.1 Liquenificação ou linearidade de superfícies flexoras em adultos 2.2 Envolvimento de face e/ou de superfícies extensoras em bebês e crianças

3. Dermatite crônica ou cronicamente recidivante
4. História pessoal ou familiar de atopia, como asma, rinite alérgica, dermatite atópica
<b>Critérios menores (3 ou mais):</b>
1. Xerose
2. Ictiose/hiperlinearidade palmar/queratose pilar
3. Reatividade imediata (tipo 1) do teste cutâneo
4. Imunoglobulina E sérica elevada
5. Idade precoce de início
6. Tendência para infecções cutâneas ( <i>S. aureus</i> e herpes simples vírus)/imunidade prejudicada, mediada por células
7. Tendência para dermatite não específica da mão ou do pé
8. Eczema do mamilo
9. Queilite
10. Conjuntivite recorrente
11. Dobra infraorbitária de <i>Dennie-Morgan</i>
12. Ceratocone
13. Catarata subcapsular anterior
14. Escurecimento orbita
15. Palidez facial/eritema facial
16. Pitiríase alba
17. Dobra cervical anterior
18. Prurido ao suar
19. Intolerância à lã e solventes lipídicos
20. Acentuação perifolicular
21. Intolerância alimentar
22. Influência do curso por fatores ambientais/emocionais
23. Dermografismo branco/branqueamento tardio

Fonte: adaptado de Hanifin et al. (1980)<sup>21</sup>

Os critérios do Grupo de Trabalho do Reino Unido são uma versão condensada dos critérios Hanifin e Rajka. Para essa classificação, o paciente deve apresentar prurido em associação com três ou mais critérios (Quadro 4)<sup>21,22</sup>.

**Quadro 4.** Critérios do Grupo de Trabalho do Reino Unido para diagnóstico de dermatite atópica

<b>Prurido nos últimos 12 meses em associação com 3 ou mais critérios</b>
1. Pacientes com mais de 4 anos e histórico de início dos sintomas antes dos 2 anos
2. História de envolvimento flexural
2. História da pele geralmente seca
4. História de outra doença atópica no paciente ou em parente de primeiro grau

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Prurido nos últimos 12 meses em associação com 3 ou mais critérios****5. Dermatite flexural visível**Fonte: adaptado de Williams et al. (1994)<sup>22</sup>

## 4.2. Avaliação da Gravidade da DA

Adicionalmente à aplicação dos critérios de Hanifin e Rajka<sup>21</sup> ou do Reino Unido<sup>22</sup> para diagnóstico da DA, é essencial a avaliação da extensão e gravidade das lesões cutâneas para definição da abordagem terapêutica mais apropriada - inclusive a prescrição de medicamentos, bem como monitoramento da resposta ao tratamento.

É necessário que sejam avaliadas a extensão e as características da erupção cutânea e que se façam perguntas sobre prurido, sono, impacto nas atividades diárias e persistência da doença. Diversas escalas foram desenvolvidas para avaliação da gravidade da DA (Quadro 5)<sup>2,3,23,24</sup>. As escalas validadas incluem o *Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD) e o *Eczema Area and Severity Index* (EASI), as quais consideram os sinais clínicos e a área de envolvimento. Uma ferramenta online para auxiliar a aplicação da escala SCORAD está disponível em língua inglesa também inclui uma avaliação subjetiva do prurido e do sono<sup>23</sup>. SCORAD e EASI são usadas principalmente em ensaios clínicos e demandam maior tempo quando utilizadas na rotina clínica. A *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) e *Patient-Oriented SCORAD* (PO-SCORAD) são escalas respondidas pelo paciente, são menos demoradas e mais fáceis de usar, porém podem ser menos precisas. A *Investigator Global Assessment* (IGA) e a *Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* (vIGA-AD) são escalas bastante utilizadas por órgãos. No entanto, IGA é um termo abrangente para mais de 20 escalas variantes publicadas na literatura. Apenas em 2020, especialistas desenvolveram a vIGA-AD e que incluiu avaliação global da doença, sendo executada por um clínico treinado<sup>24</sup>. É necessário que os médicos avaliem as vantagens e desvantagens das escalas disponíveis para decisão daquela que será utilizada na rotina clínica<sup>24</sup>.

**Quadro 5.** Escalas para avaliação da gravidade da dermatite atópica

Escala	Parâmetros avaliados	Classificação da gravidade	Validação
EASI ( <i>Eczema Area and Severity Index</i> )	Área afetada e gravidade para quatro regiões (cabeça, braços, tronco e pernas)	Limpo (0) Quase limpo (0,1 a 1,0) Leve (1,1 a 7) Moderada (7,1 a 21) Grave (21,1 a 50) Muito grave (50,1 a 72)	Sim
SCORAD ( <i>Scoring of Atopic Dermatitis</i> )	Extensão da doença, gravidade da lesão e sintomas subjetivos relatados pelo paciente (prurido e perda de sono)	Limpo (0 a 9,9) Leve (10 a 28,9) Moderada (29 a 48,9) Grave (49 a 103)	Sim
POEM ( <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> )	Aspectos clínicos dos últimos sete dias (prurido, sangramento, exsudato, descamação, ressecamento, rachaduras) e sono, avaliadas pelo paciente ou cuidador	Limpo/quase limpo (0 a 2) Leve (3 a 7) Moderada (8 a 16) Grave (17 a 24) Muito grave (25 a 28)	Sim

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Escola	Parâmetros avaliados	Classificação da gravidade	Validação
PO-SCORAD ( <i>Patient-Oriented SCORAD</i> )	Extensão (locais afetados + porcentagem de área), intensidade das lesões, intensidade da coceira e dificuldades para dormir, avaliadas pelo paciente ou cuidador	Limpo (0 a 9,9) Leve (10 a 28,9) Moderada (29 a 48,9) Grave (49 a 103)	Sim
vIGA-AD ( <i>Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis</i> )	Gravidade da DA com base na avaliação global por avaliadores treinados, baseado em quatro aspectos clínicos (eritema, endurecimento/papulações, liquenificação e exudação/crostras)	Limpo (0) Quase limpo (1) Leve (2) Moderada (3) Grave (4)	Sim
IGA ( <i>Investigator Global Assessment</i> )	Gravidade da doença com base na avaliação global por avaliadores treinados	Limpo (0) Quase limpo (1) Leve (2) Moderada (3) Grave (4)	Não
Prurido-NRS ( <i>Pruritus Numerical Rating Scale</i> )	Prurido relatado pelo paciente. Escala de 1-10 (0 = sem prurido; 10 = pior prurido imaginável)	Leve (0-3) Moderada (4-6) Grave (7-10)	Não

Fonte: adaptado de Fishbein et al. (2020)<sup>24</sup> e Simpson et al. (2020)<sup>23</sup>

Em relação à qualidade de vida, um relevante método de avaliação é o Índice de Qualidade de Vida Dermatológico (DLQI) - instrumento validado para uso no Brasil (Apêndice 2). Trata-se de um questionário de 10 itens que avalia o impacto de doenças cutâneas na qualidade de vida dos pacientes em relação às atividades de vida diária, lazer, trabalho, estudo, relações pessoais e tratamento. Cada item é pontuado de 0- a 3, e o escore total varia de 0 a 30, sendo tanto melhor a qualidade de vida quanto menor o escore. Uma redução de 5 pontos no escore total tem demonstrado significância clínica como desfecho positivo de uma intervenção terapêutica<sup>26</sup>. Este questionário pode ser utilizado à critério dos serviços de saúde, quando operacionalmente viável. Outro instrumento é o Escore da Qualidade de Vida na Dermatologia Infantil - CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*), criado para avaliar a qualidade de vida de pacientes entre 5 e 16 anos de idade em diversas dermatoses (Apêndice 3). O CDLQI é autoexplicativo e possui 10 itens que devem ser respondidos considerando a semana anterior à aplicação do questionário, os quais são divididos em seis grupos ou domínios (sintomas e sentimentos, lazer, escola/férias, relações pessoais, sono e tratamento)<sup>27</sup>. As respostas variam entre muitíssimo, muito, pouco e não, com escores de 3, 2, 1 ou zero, respectivamente, e o resultado é obtido pela soma dos escores de cada questão quanto mais alto o resultado, pior a qualidade de vida do paciente<sup>27</sup>.

A biópsia de pele e os testes laboratoriais, incluindo níveis de IgE, não são usados rotineiramente na avaliação de pacientes com suspeita de DA. No entanto, em alguns pacientes o exame histológico da biópsia de pele ou outros testes laboratoriais podem ser úteis para descartar outras condições de pele<sup>12,20</sup>.

### 4.3. Diagnóstico diferencial

Diversas doenças de pele apresentam semelhança com a DA, sobretudo aquelas associadas a prurido e lesões eczematosas. Os principais diagnósticos diferenciais para DA são:

- **Dermatite de contato alérgica ou irritante:** a dermatite de contato alérgica ou irritante pode ser de difícil diferenciação da dermatite atópica. Além disso, a dermatite de contato alérgica pode coexistir com a dermatite atópica. A localização da dermatite em uma área específica da pele, histórico de exposição a irritantes e uma positividade relevante no teste alérgico de contato (*patch test*) sugerem o diagnóstico de dermatite de contato. A biópsia de pele não é útil para distinguir a dermatite de contato irritante ou alérgica da dermatite atópica, pois compartilham características histopatológicas idênticas<sup>28</sup>.
- **Dermatite atópica associada à alergia alimentar:** pacientes com DA tem risco aumentado de alergias induzidas por alimentos, sendo essa relação mais importante na primeira infância. O padrão-ouro para o diagnóstico de alergia alimentar é uma provocação alimentar oral (cega e controlada por placebo) realizada após um período sem contato com o alimento suspeito<sup>28,29</sup>.
- **Dermatite atópica associada a aeroalérgenos:** as manifestações clínicas de DA podem ser agravadas por aeroalérgenos. Pode ser importante para alguns pacientes identificar gatilhos, como pólen, pelos de animais, surtos sazonais ou exacerbação de lesões eczematosas após o contato com determinada substância<sup>28</sup>. Testes cutâneos ou dosagem de anticorpos IgE podem ser considerados para detectar sensibilização. O teste cutâneo de leitura imediata (TCLI) é um método para identificar anticorpos da classe IgE. Os TCLI pela técnica de puntura (*prick test*) com aeroalérgenos e alérgenos alimentares são normalmente utilizados como testes de primeira linha na detecção de IgE relacionado ao envolvimento destes agentes no desencadeamento do sintoma, mas devem ser avaliados com precaução<sup>10</sup>.
- **Dermatite seborreica:** acomete crianças e adultos. A presença de manchas vermelhas na pele, envolvimento do couro cabeludo e pouco ou nenhum prurido caracterizam o diagnóstico de dermatite seborreica<sup>10</sup>.
- **Eczema numular:** pode estar associado à DA ou mesmo isolado, e se caracteriza por áreas circulares, em formato de moeda, com tamanho de 1 a 5 cm de diâmetro presentes principalmente nas regiões extensoras, podendo estar associados a infecções por *Staphylococcus aureus* e xerose<sup>10</sup>.

Outros diagnósticos diferenciais incluem linfoma cutâneo de células T, dermatite herpetiforme, impetigo, líquen simples crônico, molusco contagioso, eczema numular, psoríase, escabiose, *Tinea corporis*, urticária e exantema viral (Quadro 6)<sup>20</sup>.

#### Quadro 6. Diagnóstico diferencial de dermatite atópica

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Diagnóstico	Morfologia	Idade	Etiologia	Outros fatores
Dermatite de contato	Vesículas eritematosas	Afeta todas as idades	Reação de hipersensibilidade	A erupção ocorre no local da exposição
Linfoma cutâneo de células T	Morfologia variada: manchas hipocrômicas, apenas prurido sem lesão	Raro em crianças	Desconhecida	Erupção cutânea se desenvolve lentamente
Dermatite Herpetiforme	Pápulas urticadas e vesiculação	Raro em crianças	Imunomediada	Associação com sensibilidade ao glúten
Impetigo	Pústulas e crostas melicéricas	Comum em crianças	Bacteriana	Muito contagiosa
Líquen simples Crônico	Bem circunscrito, escamas grossas	Raro em crianças	Prurido crônico	Pode ter associação com estresse e ansiedade
Molusco Contagioso	Lesão típica é a pápula umbilicada (pápulas avermelhadas em aglomerados)	Comum em crianças	Viral	Normalmente desaparece dentro de meses
Eczema numular	Eczema, eritema, vesículas escamocrostas	Menos frequente em crianças	Desconhecida	Manchas podem durar semanas a meses
Psoríase	Manchas eritematosas com escamas prateadas	Raro em crianças	Imunomediada	Pode ter envolvimento das unhas
Escabiose	Pápulas eritematosas lineares, podem conter túneis	Afeta todas as idades	Parasitária	Prurido intenso à noite, pode acometer familiares
Dermatite seborreica	Escamas amarelas e oleosas	Afeta todas as idades	Desconhecida	Distribuição no couro cabeludo e rosto
Tinea corporis	Fundo eritematoso, placas anulares com bordas circinadas	Comum em crianças	Fúngica	Predomina nas dobras, mas não é exclusivo Acometimento palmoplantar no adulto e comum fazer DD com DA.
Urticária	Pápulas eritematosas, infiltradas, fugazes ou placas	Incomum em crianças	Imunomediada	Geralmente resolve em 24 horas

Diagnóstico	Morfologia	Idade	Etiologia	Outros fatores
Exantemas virais	Máculas eritematosas difusas e pápulas	Comum em crianças	Viral	Resolve após a doença viral envolvida

Fonte: adaptado de Frazier et al. (2020)<sup>20</sup>

## 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de DA, definido por um dos seguintes instrumentos, conforme descrito no item 4. Diagnóstico:

- Critérios clássicos de Hanifin e Rajka: 3 ou mais critérios maiores **E** 3 ou mais critérios menores para diagnóstico de DA; **OU**
- Critérios do grupo de trabalho do Reino Unido: prurido nos últimos 12 meses em associação com 3 ou mais critérios para diagnóstico de DA.

Adicionalmente, para utilizar ciclosporina, o paciente deverá apresentar doença moderada a grave, evidenciada por uma das escalas de gravidade.

## 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso de algum medicamento preconizado por este Protocolo deverão ser excluídos do uso do respectivo medicamento.

## 7. CASOS ESPECIAIS

### 7.1. Gestantes

A dexametasona está classificada na categoria C de risco na gravidez, ou seja, estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos. Assim, o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos. Portanto, o medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista<sup>30</sup>.

O acetato de hidrocortisona pertence à categoria C de risco na gravidez. Dados sobre o uso de glicocorticoides tópicos durante a gravidez são insuficientes, no entanto, como regra geral, corticoides tópicos não devem ser utilizados durante o primeiro trimestre de gravidez. As indicações clínicas devem ser cuidadosamente

avaliadas, considerando-se os riscos/benefícios para a gestante. Deve-se evitar o uso prolongado ou em área extensa <sup>31,32</sup>.

A ciclosporina pertence à categoria C de risco na gravidez. Não há evidências que demonstrem teratogenicidade, porém seu uso deve ser restrito a casos em que os benefícios superem os riscos e a contracepção é recomendada para mulheres em idade fértil que estejam em uso deste medicamento<sup>33,26</sup>.

## **7.2. Lactante e lactentes**

As indicações clínicas de acetato de hidrocortisona devem ser cuidadosamente avaliadas em lactantes, considerando-se os riscos/benefícios. Deve-se evitar o uso prolongado ou em área extensa. Ainda, lactantes não devem utilizar o produto nas mamas<sup>31,32</sup>.

A ciclosporina pode causar eventos adversos graves em recém-nascidos/crianças lactentes. Deve-se decidir pela interrupção da amamentação ou do uso do medicamento, considerando o risco-benefício ao tratamento da mãe<sup>33,35</sup>. Deve-se considerar que há risco de imunossupressão do lactente.

## **8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA**

O tratamento da DA segue uma abordagem variada e gradual, adaptada de acordo com a gravidade da doença<sup>2</sup>. O tratamento visa a reduzir sintomas, prevenir exacerbações, tratar infecções quando presentes, minimizar os riscos de tratamento e restaurar a integridade da pele. Na maioria dos pacientes com doença leve, as metas de tratamento são alcançadas apenas com terapias tópicas. Para casos moderados ou graves, o tratamento é desafiador e envolve também medicamentos de uso sistêmico<sup>28,29</sup>.

### **8.1. Tratamento não farmacológico**

#### **8.1.1. Hidratantes e emolientes**

A hidratação da pele é um componente-chave para o tratamento de pacientes com dermatite atópica<sup>2</sup>. Para manter a hidratação da pele, os emolientes devem ser aplicados pelo menos duas vezes ao dia e imediatamente após o banho ou a lavagem das mãos. O tempo médio de ação de cada hidratante varia de 2 a 6 horas e a quantidade aplicada segue a faixa etária e superfície corporal (Quadro 7)<sup>12</sup>. Cremes mais espessos, com baixo teor de água, ou pomadas com zero teor de água são preferíveis, pois garantem melhor proteção contra a xerose, embora sejam considerados mais gordurosos pelos pacientes. As loções, embora menos eficazes do que cremes e pomadas espessos, podem ser uma alternativa para esses pacientes. O agente ideal deve ser seguro, eficaz, barato e livre de aditivos, fragrâncias, perfumes e outras substâncias potencialmente sensibilizantes<sup>37</sup>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Quadro 7.** Quantidade média de hidratante utilizada por semana conforme a faixa etária

Faixa-etária	Quantidade
Recém-nascidos e bebês	100 g
Crianças	150 a 200 g
Adultos	250 g

Fonte: adaptado de Kulthanan et al. (2021)<sup>12</sup>

Na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), estão incluídos o gel e o creme de babosa (*Aloe vera (L.) Burm. f.*).

### 8.1.2. Banhos

O banho pode ter diferentes efeitos na pele e a água na temperatura adequada pode promover a hidratação da pele e remover escamas, crostas, irritantes e alérgenos. Tomar banho diariamente não está associado à piora clínica. Os banhos podem ser curtos (5 a 10 minutos) e com temperatura da água entre 27 a 30°C (água morna), preferencialmente com sabonetes com pH fisiológico (levemente ácido). A aplicação de emolientes após a secagem da pele é recomendada para manter um bom estado de hidratação<sup>20,29,37</sup>. Não existe um consenso sobre a frequência dos banhos e se o uso de banheira ou chuveiro seria preferível em pacientes com DA<sup>37</sup>.

Sabonetes com formulações antissépticas devem ser evitados, visto que podem causar irritação na pele. Além disso, aqueles que contêm ingredientes alimentares (como proteína de trigo ou amido de arroz) devem ser usados com cautela devido ao risco de sensibilização da pele<sup>12</sup>. Alguns estudos sugerem benefícios do banho com hipoclorito de sódio diluído a 0,006% por 5 a 10 minutos, duas a três vezes na semana, os quais podem minimizar a necessidade de uso de medicamentos anti-inflamatórios e antibióticos tópicos<sup>12,29</sup>. Esse tratamento adjuvante deve ser recomendado apenas por profissional de saúde habilitado<sup>12</sup>.

### 8.1.3. Fototerapia

Em pacientes com prurido difuso que não é controlado apenas com terapia tópica, outras opções de tratamento falharam ou são inadequadas, a fototerapia pode ser uma opção terapêutica para pacientes que não estejam em uso de ciclosporina (contraindicado o uso concomitante)<sup>4</sup>. Pode incluir luz ultravioleta A (UVA) banda estreita, luz ultravioleta B (UVB), ou uma combinação de psoraleno em conjunto com UVA (PUVA)<sup>3,29</sup>. Espera-se que a fototerapia possa melhorar os sinais clínicos, reduzir o prurido e a colonização de bactérias, poupando o uso de esteroides. Um fator limitante para seu uso é a falta de adesão ao tratamento a longo prazo<sup>29</sup>. A PUVA e a UVB são contraindicadas em pacientes com xeroderma pigmentoso, albinismo e

dermatoses fotossensíveis (como lúpus eritematoso sistêmico); história de melanoma ou múltiplos cânceres não melanóticos de pele<sup>29</sup>.

A fototerapia está disponível no SUS para outras indicações, mas não foi avaliada para DA, assim não é recomendada neste Protocolo.

#### **8.1.4. Curativos/bandagens**

Não existe um consenso entre as organizações internacionais sobre o uso de curativos e bandagens para DA. A Sociedade de Cuidados Primários em Dermatologia do Reino Unido informa que alguns pacientes podem se beneficiar do uso de bandagens secas ou curativos medicamentosos. Esses dispositivos podem ser usados sobre emolientes e corticoides tópicos durante 7 a 14 dias em períodos de surtos, ou durante períodos maiores em casos de eczema crônico. A organização relata que não existem evidências suficientes para apoiar o uso desses dispositivos e não recomenda o uso de bandagens e curativos em casos de eczema úmido ou infectado<sup>1</sup>.

As Sociedades Tailandesas de Dermatologia, Alergia, Asma e Imunologia relatam que os curativos úmidos são usados para reduzir a gravidade da DA, sendo aplicados sobre lesões eczematosas significativas ou persistentes<sup>20,29,37</sup>. A expectativa seria de que sua utilização pudesse ajudar na oclusão do agente tópico aumentando a penetração e diminuindo a perda de água, proporcionando uma barreira física contra arranhões<sup>29</sup>.

#### **8.1.5. Terapia de reversão de hábitos**

O prurido intenso pode levar a comportamentos como coçar ou esfregar, que eventualmente se transformam em hábitos. A terapia de reversão de hábitos é uma técnica comportamental usada para diminuir a frequência de comportamentos repetitivos, incluindo cinco componentes a serem exercitados: conscientização, relaxamento, resposta recorrente, apoio social e generalização. No entanto, esta técnica não está amplamente disponível nos serviços de saúde<sup>1</sup>.

#### **8.1.6. Outros tratamentos não farmacológicos**

A DA tem efeito significativo na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Estresse e fatores emocionais podem exacerbar a doença. Insônia, ausência no trabalho e escola, isolamento social, depressão e ideação suicida podem estar presentes<sup>12,29</sup>. O aconselhamento psicossomático, psicoterapia, terapia comportamental e técnicas de relaxamento são recomendados durante o tratamento da DA<sup>12</sup>.

A educação do paciente é um componente importante no gerenciamento da DA. Pacientes e familiares podem se beneficiar da educação estruturada fornecida por

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

enfermeiros ou equipes multidisciplinares. Os grupos de apoio formados durante essas reuniões são importantes para compartilhar experiências entre familiares e pacientes dessa condição<sup>38</sup>.

Outras medidas não farmacológicas incluem usar roupas macias (como, por exemplo, as feitas de algodão); evitar o uso de produtos feitos com lã; manter temperaturas amenas, principalmente à noite; utilizar umidificador no inverno e verão; lavar roupas com sabão suave, sem alvejante ou amaciante; e evitar alimentos específicos, em casos de alergia alimentar<sup>39</sup>.

## 8.2. Tratamento farmacológico

### 8.2.1. Corticoides tópicos Medicamentos

Os corticoides tópicos são usados como primeira linha de tratamento em adultos e crianças com DA, incluindo em surtos agudos e prurido<sup>12,20,29,37</sup>.

A escolha do corticoide deve ser baseada na idade do paciente, área do corpo envolvida e no grau de inflamação da pele<sup>2,3,20</sup>.

Os corticoides tópicos disponíveis no SUS são a dexametasona e o acetato de hidrocortisona. Outros corticoides de diferentes potências são citados como opções na literatura, no entanto, como não estão disponíveis no Sistema Único de Saúde para o tratamento de DA, não são recomendados por este Protocolo.

### 8.2.2. Ciclosporina

As aplicações terapêuticas da ciclosporina foram descobertas na década de 1970, quando começou a ser utilizada como imunossupressor das células T e da produção de interleucina. Desde então, novos benefícios clínicos foram identificados e sua utilização para DA foi relatada pela primeira vez em 1991<sup>40</sup>. Atualmente, a ciclosporina é comumente usada para tratamento de DA<sup>12, 29</sup>. Em 2022, foi incorporada ao SUS para tratamento de pacientes com DA moderada a grave<sup>41</sup>.

A ciclosporina age como inibidor da calcineurina, que atua inibindo o citocromo P450 e a glicoproteína P. Como consequência, algumas citocinas inflamatórias não são sintetizadas, incluindo a interleucina 2 - essencial para ativação dos linfócitos T e sua diferenciação. Sua eficácia está relacionada à inibição específica e reversível de linfócitos imunocompetentes durante o ciclo celular<sup>40</sup>.

O tratamento da DA com ciclosporina é considerado eficaz para a maioria dos pacientes, evidenciado por meio da diminuição da atividade da doença dentro de duas a seis semanas após o início do tratamento<sup>42</sup>.

Uma revisão sistemática indicou evidências de melhora de pacientes com DA com o uso da ciclosporina, quando comparada à placebo, com certeza de evidência

muito baixa. Em comparação ao dipropionato de betametasona, os resultados foram baseados em apenas um ECR, demonstrando melhora com o uso do medicamento, com certeza de evidência muito baixa. Quando comparada a prednisolona, os resultados de um único ECR para o desfecho melhora clínica não foram significativos ( $p = 0,149$ ) e a certeza da evidência era baixa<sup>41</sup>.

Em relação à segurança, o número de eventos adversos foi maior no grupo tratado com ciclosporina. Os eventos adversos mais frequentes relatados nos estudos incluídos foram: náusea, diarreia, hipertricose, dor de cabeça e hipertensão. Eventos adversos graves incluíram: dor abdominal; episódios únicos de dor de cabeça; parestesia; dor nas pernas e febre; rosto e pálpebras inchados; e dispneia. A maioria dos estudos incluídos na revisão sistemática relatou alterações laboratoriais de ureia ou creatinina (parâmetro para avaliação da função renal) nos pacientes em tratamento com ciclosporina. De forma geral, o tratamento com ciclosporina deve considerar cautela devido ao número elevado de eventos adversos relatados pelos ECRs avaliados<sup>41</sup>.

De forma geral, diretrizes clínicas internacionais recomendam a utilização de ciclosporina para pacientes com dermatite atópica moderada a grave<sup>12,40,41</sup>, recomendando-se prescrever a menor dose capaz de controlar a doença com o objetivo de minimizar a ocorrência de eventos adversos, com utilização recomendada por período de até 02 anos contínuos, preferencialmente não ultrapassando 8 a 12 meses de uso<sup>12,40,41</sup>. É indicado o monitoramento constante de pressão arterial e função renal durante o tratamento<sup>29</sup>.

Devem ser considerados fatores como nefropatia, hipertensão e infecção durante a terapia com ciclosporina. A combinação de ciclosporina com fototerapia é contraindicada, e a proteção solar é fortemente recomendada durante o tratamento. A segurança desse medicamento durante a administração a longo prazo ainda não foi totalmente estabelecida. Assim, é importante a substituição da ciclosporina pelo tratamento tópico convencional após a melhora dos sintomas<sup>12,29</sup>.

Quanto ao uso da ciclosporina, deve-se atentar as possíveis interações medicamentosas, principalmente as relacionadas aos inibidores de protease.

### 8.2.3. Outros tratamentos farmacológicos

Não há recomendação formal para o uso de anti-histamínicos como adjuvante terapêutico em pacientes com DA para aliviar o prurido, uma vez que existem poucas evidências baseadas em ensaios clínicos. Alguns anti-histamínicos orais sedativos são utilizados (por exemplo, cloridrato de prometazina, maleato de dexclorfeniramina), melhorando a qualidade do sono do paciente<sup>1-3, 29</sup>.

Pacientes com DA apresentam predisposição a infecções de pele, principalmente por *Staphylococcus aureus*. Apesar disso, antimicrobianos tópicos não são rotineiramente usados para o tratamento da DA, principalmente devido ao aumento de resistência bacteriana e à possibilidade de dermatite alérgica de contato<sup>20,29,37</sup>.

Pacientes com DA são propensos a infecções virais, como eczema herpético, cujo tratamento consiste no uso de aciclovir, por via oral. No entanto, quando há envolvimento sistêmico, com febre, letargia, dor de cabeça, náuseas, tonturas e hospitalização, o medicamento deve ser administrado por via intravenosa<sup>29</sup>.

O tratamento com inibidores tópicos da calcineurina (tacrolimo e pimecrolimo), metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetila, dupilumabe e inibidores da Janus Quinase (como o upadacitinibe) é citado em outras diretrizes internacionais e nacionais sobre dermatite atópica<sup>2,3</sup>. No entanto, esses medicamentos ainda não estão disponíveis no Sistema Único de Saúde para o tratamento de DA e não são recomendados por este Protocolo.

## 9. FÁRMACOS

- ciclosporina: cápsulas de 25 mg, 50 mg e 100 mg; solução oral de 100 mg/mL (frasco de 50 mL)<sup>33</sup>;
- dexametasona: creme contendo 1 mg/g (0,1%);
- acetato de hidrocortisona: creme contendo 10 mg/g (1%).

### 9.1. Contraindicações

- dexametasona: tuberculose da pele, varicelas, infecção por fungo ou herpes simples.
- acetato de hidrocortisona: processos tuberculosos ou sífilíticos na área a ser tratada, doenças causadas por vírus (por exemplo, varicela, herpes zoster), rosácea, dermatite perioral, reações após aplicação de vacinas na área a ser tratada<sup>31,32</sup>.
- ciclosporina: insuficiência renal crônica, neoplasia em atividade, lactação, infecção aguda ou crônica ativa, tuberculose sem tratamento, hipertensão não controlada, hipersensibilidade ao medicamento e o uso simultâneo de fototerapia. Adicionalmente, o medicamento deve ser utilizado com cautela, conforme avaliação clínica do médico, em pacientes vivendo com HIV, HCV, HBV e HPV.

### 9.2. Esquemas de administração

- acetato de hidrocortisona 10 mg/g (0,1%): aplicar uma camada fina do creme, 2 a 3 vezes por dia, sob ligeira fricção; após melhora do quadro clínico, uma aplicação por dia é suficiente na maioria dos casos. Em lactentes e crianças abaixo de 4 anos, o tratamento não deve prolongar-se por mais de 3 semanas, especialmente nas zonas cobertas por fraldas.

- dexametasona creme a 1 mg /g (0,1%): 1 a 3 aplicações diárias do creme por períodos inferiores a 30 dias; na fase de manutenção, aplicar o creme 2 vezes/semana.

- ciclosporina: o esquema terapêutico com a ciclosporina varia de acordo com o curso da doença. Durante a fase aguda, a terapia é voltada especialmente para a remissão dos sintomas, enquanto na fase de manutenção o principal objetivo é minimizar as chances de recorrência das manifestações cutâneas. O tratamento dos episódios agudos, tanto em pacientes adultos quanto pediátricos, é realizado através da administração oral de 3-5 mg/kg/dia, dividida em duas doses diárias (manhã e noite). Após seis semanas, durante a fase de manutenção, a dose diária é reduzida a 2,5-3 mg/kg/dia. Sugere-se que doses iniciais mais altas possam resultar em um controle mais rápido da doença e na redução da área de superfície corporal envolvida, além de melhorar a qualidade de vida do paciente. Apesar disso, é recomendado que a dose inicial prescrita seja baseada em diversos fatores, como gravidade da doença e outras morbidades identificadas<sup>42</sup>. Ao todo, as terapias de curto e longo prazo podem ser úteis e a duração do tratamento varia entre três meses e um ano<sup>41</sup>. A prescrição da menor dose clinicamente útil considerando o tratamento a longo prazo pode ser aconselhável em alguns casos e, para redução de dose, aconselha-se considerar a eficácia clínica do tratamento<sup>13</sup>. A associação do tratamento com ciclosporina e terapia ultravioleta (UV) não é recomendada, enquanto a proteção UV é altamente indicada<sup>12,13</sup>.

## 10. MONITORAMENTO

Assim como em outras doenças crônicas, o profissional da saúde responsável necessita de tempo para discutir a condição com o paciente, aconselhar sobre a melhor forma de utilizar medicamentos e fornecer um plano de gerenciamento individual por escrito. É essencial monitorar o paciente quanto à adesão ao tratamento e realizar a revisão periódica da terapia com hidratantes, a fim de verificar se há satisfação com o que foi prescrito<sup>1</sup>.

Os principais eventos adversos e medidas de monitoramento existentes para cada medicamento são:

- dexametasona creme: quando prescrito corticoide tópico, deve-se reavaliar o paciente e ajustar as doses entre uma a duas semanas para discutir o gerenciamento a longo prazo<sup>1</sup>. Os locais de aplicação devem ser avaliados regularmente para verificar a ocorrência de eventos adversos, principalmente com o uso de agentes potentes. Pacientes em uso de corticoide tópico devem ser monitorados por meio de exame físico para eventos cutâneos<sup>37</sup>. Os eventos adversos associados ao uso de corticoides incluem atrofia da pele, dermatite perioral, supressão adrenal, acne rosácea e o desenvolvimento de estrias. Após

- a cura das lesões, os pacientes devem diminuir o uso desses medicamentos para a cada dois dias antes de iniciar a terapia de manutenção<sup>12,20,37</sup>.
- acetato de hidrocortisona: a resposta inicial ocorre em 7 dias. Os fatores que aumentam a absorção percutânea incluem: grau de inflamação da pele, uso oclusivo, tipo de veículo e concentração do produto. Em relação aos eventos adversos, sintomas locais como prurido, ardor, eritema ou vesiculação podem ocorrer em casos isolados durante o tratamento com acetato de hidrocortisona. Quando preparações tópicas contendo corticoide são utilizadas em áreas extensas do corpo (aproximadamente 10% ou mais) ou por períodos prolongados (mais de 4 semanas), bem como em caso de curativos oclusivos ou de regiões naturalmente úmidas e ocluídas, podem ocorrer sintomas locais, tais como atrofia da pele, telangiectasia, estrias, alterações cutâneas acneiformes e efeitos sistêmicos do corticoide devido à absorção. Em casos raros, podem ocorrer foliculite, hipertricose, dermatite perioral e reações alérgicas cutâneas a qualquer um dos componentes do produto. Recém-nascidos podem apresentar eventos adversos como redução da função adrenocortical, quando houver uso do medicamento pela mãe nas últimas semanas de gravidez<sup>31,32</sup>.
  - ciclosporina: a duração da terapia pode ser orientada pela eficácia e pela tolerância do paciente ao tratamento<sup>13</sup>. Em função do seu estreito índice terapêutico, deve-se monitorar rigorosamente a pressão arterial e os sinais de insuficiência renal durante o tratamento com ciclosporina, mesmo que o aumento da creatinina sérica seja menor que o esperado - níveis aumentados de creatinina sérica são indicativos da necessidade de redução de dose e/ou suspensão do tratamento<sup>45</sup>. Pacientes que utilizam altas doses iniciais de ciclosporina podem apresentar níveis mais altos de creatinina sérica, que tendem a diminuir ao longo do tempo<sup>42</sup>. Não é necessária avaliação de rotina de níveis mínimos de ciclosporina durante a terapia<sup>13</sup>. Os eventos adversos relacionados à utilização da ciclosporina devem ser cuidadosamente monitorados<sup>13</sup>, o que pode incluir nefrotoxicidade, hipertensão, tremor, hipertricose, dor de cabeça, hiperplasia gengival e aumento do risco de câncer de pele e linfoma<sup>42</sup>. A redução da dose deve ser gradual e orientada com base na eficácia da terapia<sup>13</sup> e a suspensão do tratamento com ciclosporina pode ocasionar uma reativação da atividade da doença em, aproximadamente, duas semanas<sup>29</sup>. Preferencialmente, seu uso deve ser restrito a 8 a 12 meses, não sendo recomendado por período superior a 02 anos contínuos<sup>12,40,41</sup>.

## 10.1. Educação em saúde

Pacientes e seus familiares ou responsáveis devem receber informações que os ajudem a compreender o curso da doença, além de serem instruídos a como realizar o gerenciamento adequado para controlar os sintomas e prevenir exacerbações<sup>2,12,28,29</sup>. Como a DA tem uma patogênese complexa e envolve múltiplas terapias, é uma doença que requer apoio para alcançar uma boa resposta. Maior conhecimento sobre a doença, uso adequado das terapias e dos objetivos a serem alcançados podem melhorar a adesão ao tratamento e diminuir temores ou equívocos<sup>2,28</sup>.

A preocupação dos pacientes quanto aos eventos adversos associados ao tratamento deve ser reconhecida e abordada a fim de melhorar a adesão e evitar o

abandono. Os métodos educacionais variam muito em escopo, intensidade, frequência e adequação pessoal. O ensino direcionado à doença pode ser individual ou em grupo, e programas de educação multidisciplinar formal e estruturada para crianças e adultos já são estabelecidos em alguns países. Segundo a Academia Americana de Dermatologia, um programa educacional de 6 semanas com sessões de duas horas, lideradas por equipe com conhecimentos dermatológicos, nutricionais e psicológicos, resultam em diminuição da gravidade da doença, conforme medido pelo SCORAD<sup>28</sup>.

Outros métodos educacionais incluem a educação de pais de crianças com DA por meio de instrução por vídeo e planos de ação por escrito<sup>28</sup>. Um tratamento individualizado e a tomada de decisão compartilhada são necessários para que os pacientes entendam melhor sua condição de saúde e sejam capacitados a tomar as decisões<sup>46</sup>.

## 11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste Protocolo, a duração e o monitoramento do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Os pacientes devem ser encaminhados a um especialista (como alergologistas ou dermatologistas) em casos de: incerteza diagnóstica; eczema grave ou moderado com disfunção significativa que responde parcialmente à terapia convencional ou aqueles refratários à terapia de primeira linha; atrofia de pele devido ao uso de corticoides tópicos; preocupação com a quantidade necessária de corticoides; possíveis casos de dermatite alérgica de contato; suspeita de deficiências imunológicas e/ou alergias alimentares e a outros alérgenos<sup>1,2</sup>.

A confirmação do diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento dos pacientes com ceratoconjuntivite atópica (AKC) e ceratoconjuntivite vernal (VKC) devem ser realizados em serviços especializados em oftalmologia.

O atendimento hospitalar é indicado para casos de DA grave. Em pacientes com dermatite grave cronicamente prolongada, existem problemas relacionados à atividade da doença, adesão tratamento e fatores de agravamento. O atendimento hospitalar pode possibilitar: realização de terapia tópica intensiva; revisão de fatores desencadeantes, formas de aplicação e cuidados com a pele, assim como das estratégias para superá-los. O principal objetivo do atendimento hospitalar é alcançar a remissão precoce da dermatite por meio da terapia tópica intensiva e melhorar a adesão por meio de orientação educacional<sup>47</sup>.

Deve-se verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo. Os procedimentos diagnósticos e terapêuticos e medicamentos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada, ressaltando que os serviços,

notadamente os de natureza pública ou filantrópica, oferecem assistência adicional à especificada nesse Sistema.

Os exames para diagnóstico diferencial de DA: teste de contato (*patch test*) e teste cutâneo de leitura imediata (*prick test*) são compatíveis, respectivamente, com os procedimentos 02.02.03.114-4 - Testes alérgicos de contato e 02.02.03.115-2 - Testes cutâneos de leitura imediata, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS<sup>48</sup>.

## 12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Deve-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

## 13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cunliffe T. Primary care dermatology society, <https://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/atopic-eczema> (2022).
2. Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management | Guidance | NICE. 2021.
3. Clinical practice guidelines: management of atopic eczema: Malaysian Health Technology Assessment Section (MaHTAS). 2018.
4. Mallol J, Crane J, von Mutius E, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013; 41: 73-85. 20120706. DOI: 10.1016/j.aller.2012.03.001.
5. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, et al. Prevalence of atopic eczema and related symptoms in Brazilian schoolchildren: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 3. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 367-376.
6. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyrom R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2021; 39: 145-155. DOI: 10.12932/ap-010221-1050.
7. Li H, Zhang Z, Zhang H, et al. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 61: 324-338. 20210802. DOI: 10.1007/s12016-021-08880-3.
8. Langan SM, Irvine AD and Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020; 396: 345-360. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31286-1.
9. Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2017; 35: 354-359. 20170324. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.03.007.
10. Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica-Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de

- Pediatria. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia* 2017; 1: 131-156.
11. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis-Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2019; 94: 67-75.
  12. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyaron R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2021; 39: 145-155.
  13. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 657-682. DOI: 10.1111/jdv.14891.
  14. Leung DY. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? *Antiviral Res* 2013; 98: 153-157. 20130222. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.02.010.
  15. UpToDate. Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis, <https://www.uptodate.com/contents/search> (2022, accessed 16 nov 2022).
  16. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, et al. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port* 2019; 32: 606-613. 20190902. DOI: 10.20344/amp.11963.
  17. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121: 340-347. 20180716. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.006.
  18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TelEDdCeT. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE-Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Ministério da Saúde Brasília, 2014.
  19. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology* 2020; 122: 142-152.
  20. Frazier WT and Bhardwaj N. Atopic dermatitis: diagnosis and treatment. *American family physician* 2020; 101: 590-598.
  21. Hanifin JM. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; 92: 44-47.
  22. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 383-396. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08530.x.
  23. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, et al. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 839-846. 20200425. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.104.
  24. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, et al. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 91-101. 20190829. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.06.044.
  25. Modasia KH and Kaliyadan F. Digital Tools for Assessing Disease Severity in Dermatology. *Indian Dermatol Online J* 2022; 13: 190-198. 20220303. DOI: 10.4103/idoj.idoj\_636\_21.
  26. Martins GA, Arruda L and Mugnaini ASB. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. *Anais brasileiros de dermatologia* 2004; 79: 521-535.
  27. Prati C, Comparin C, Boza JC, et al. Brazilian-portuguese version of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): validity study. *Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana* 2010; 38: 229-233.

28. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 1218-1233. 20140926. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.08.038.
29. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian society of dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2019; 94: 67-75. DOI: 10.1590/abd1806-4841.2019940210.
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula Acetato de dexametasona, <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=102350848> (accessed 10 jan 2023).
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula Acetato de hidrocortisona, <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=103700527> (accessed 10 jan 2023).
32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula Acetato de hidrocortisona, <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=104971333> (accessed 10 jan 2023).
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula Ciclosporina, <https://consultas.anvisa.gov.br/> (2022).
34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula Tacrolimo, <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=110500048> (accessed 20 dez 2022).
35. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula Azatioprina, <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=110390107> (accessed 20 dez 2022).
36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula Pimecrolimo, <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=188300030> (accessed 20 dez 2022).
37. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014; 70: 338-351.
38. Castro APM, Solé D, Rosário Filho N, et al. Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica-opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Rev bras alerg imunopatol* 2006; 29: 268-282.
39. Medscape. Atopic Dermatitis, <https://emedicine.medscape.com/article/1049085-overview> (2022, accessed 01 Jul 2022).
40. Tapia C, Nessel TA and Zito PM. Cyclosporine. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC., 2022.
41. BRASIL. Ministério da Saúde. Aprova o Relatório de recomendação de ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave, [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007\\_relatorio\\_ciclosporina\\_dermatite\\_secretaria\\_772\\_2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007_relatorio_ciclosporina_dermatite_secretaria_772_2022_final.pdf) (2022, accessed 16 nov 2022).
42. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 327-349. 20140509. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.03.030.
43. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 850-878. DOI: 10.1111/jdv.14888.
44. Lee JH, Kim JE, Park GH, et al. Consensus Update for Systemic Treatment of Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol* 2021; 33: 497-514. 20211104. DOI:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- 10.5021/ad.2021.33.6.497.
45. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2016; 30: 729-747. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.13599>.
  46. Davis DM, Drucker AM, Alikhan A, et al. American Academy of Dermatology Guidelines: Awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2022; 86: 1335-1336. e1318.
  47. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int* 2020; 69: 356-369. 20200404. DOI: 10.1016/j.alit.2020.02.006.
  48. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet], <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> (accessed 29 de dez 2021).

Versão preliminar

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

### DEXAMETASONA, ACETATO DE HIDROCORTISONA E CICLOSPORINA

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos dexametasona, acetato de hidrocortisona e ciclosporina indicado para o tratamento da dermatite atópica.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora na gravidade da doença durante o tratamento;
- redução da intensidade da coceira
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das contraindicações, dos potenciais efeitos adversos e dos riscos a seguir:

- os riscos na gestação e na amamentação já são conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

- medicamentos classificados na gestação como categoria C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos): dexametasona, acetato de hidrocortisona e ciclosporina.

- eventos adversos da dexametasona: atrofia da pele, dermatite perioral, supressão adrenal, acne rosácea e o desenvolvimento de estrias.

- eventos adversos do acetato de hidrocortisona: atrofia da pele, telangiectasia, estrias, alterações cutâneas acneiformes e efeitos sistêmicos do corticoide devido à absorção. Em casos raros, podem ocorrer foliculite, hipertricose, dermatite perioral e reações alérgicas cutâneas a qualquer um dos componentes do produto. Recém-nascidos podem apresentar reações adversas como redução da função adrenocortical, quando houver uso do medicamento pela mãe nas últimas semanas de gravidez).

- eventos adversos da ciclosporina: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicerídeos, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração (taquicardia), convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas.

Contraindicações da dexametasona: tuberculose da pele, varicelas, infecção por fungo ou herpes simples ou hipersensibilidade (alergia) a dexametasona ou aos componentes da fórmula.

Contraindicações do acetato de hidrocortisona: processos tuberculosos ou sífilíticos na área a ser tratada, doenças causadas por vírus (por exemplo, varicela, herpes zoster), rosácea, dermatite perioral, reações após aplicação de vacinas na área a ser tratada ou hipersensibilidade (alergia) ao acetato de hidrocortisona ou aos componentes da fórmula<sup>29,30</sup>.

Contraindicações da ciclosporina: insuficiência renal crônica, neoplasia em atividade, lactação, infecção aguda ou crônica ativa, tuberculose sem tratamento, hipertensão não controlada, hipersensibilidade ao medicamento e o uso simultâneo de fototerapia. Adicionalmente, o medicamento deve ser utilizado com cautela, conforme avaliação clínica do médico, em pacientes vivendo com HIV, HCV, HBV e HPV.

Fui também informado(a) que este medicamento não tem por objetivo curar a causa da dermatite atópica. Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso não queira ou não possa utilizá-lo(s), ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de eu desistir de usar o(s) medicamento(s).

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o meu anonimato.

( ) Sim ( ) Não

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico		

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Data: \_\_\_\_\_

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Versão preliminar

# APÊNDICE 1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

## 1. Escopo e finalidade do Protocolo

A elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Dermatite Atópica foi motivada pela incorporação da ciclosporina para o tratamento dessa condição, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 116/2022, de 07 de outubro de 2022. Conforme Relatório de Recomendação nº 772, de 28 de setembro de 2022<sup>1</sup> a Conitec recomendou a incorporação da ciclosporina oral para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave. A deliberação da Conitec, conforme reportado no Relatório de Recomendação nº 772 - Ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave (Portaria SCTIE/MS nº 116/2022) foi de *“Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde SUS, a ciclosporina oral para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde”*.

A primeira versão do PCDT da dermatite atópica abordará o cuidado da Dermatite Atópica, com foco no uso do medicamento ciclosporina para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave. Outras tecnologias elencadas como de interesse para avaliação poderão ser consideradas em avaliação posterior à publicação do Protocolo.

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador do PCDT de Dermatite Atópica, contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas. O documento tem como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

## 2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

## 3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Dermatite Atópica foi apresentada na 105ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 17 de janeiro de 2023. A reunião contou com a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS); Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 4. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Revisão Sistemática e meta-análise do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)<sup>2,3</sup>.

Foi conduzida revisão sistemática sobre o uso de ciclosporina oral no tratamento da dermatite atópica, apresentada no relatório técnico que subsidiou a decisão de sua incorporação pela Conitec<sup>1</sup>. Dessa forma, foram desenvolvidas tabelas de evidências na plataforma GRADEpro (GRADEpro GDT) para a questão PICO, sendo considerados avaliação do risco de viés, inconsistência entre os estudos, presença de evidência indireta (como população ou desfecho diferente do da questão PICO proposta), imprecisão dos resultados (incluindo intervalos de confiança amplos e pequeno número de pacientes ou eventos) e efeito relativo e absoluto de cada questão (Quadro A).

**Quadro A.** Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE.

Nível	Definição	Implicações
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE - Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. - Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Os métodos e resultados das buscas, um resumo das evidências e as tabelas de perfil de evidências de acordo com a metodologia GRADE são apresentados a seguir.

**QUESTÃO 1: O USO DE CICLOSPORINA ORAL PARA O TRATAMENTO DE DERMATITE ATÓPICA (DA) MODERADA A GRAVE É EFICAZ, SEGURO E CUSTO-EFETIVO?**

A estrutura da pergunta de pesquisa, conforme acrônimo PICO, está descrita no **Quadro B**.

**Quadro B.** Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]).

População	Pacientes com dermatite atópica moderada a grave
Intervenção (tecnologia)	Ciclosporina oral
Comparador	Placebo ou alternativas disponíveis no SUS
<i>Outcomes</i> (Desfechos)	Primários: (I) Melhora clínica avaliada por escala validada (II) Qualidade de vida (III) Melhora do sono (IV) Eventos adversos Secundários: (V) Melhora clínica avaliada por qualquer escala
Delineamento de estudo	Ensaios clínicos randomizados (ECRs)

Fonte: Autoria própria - Relatório de Recomendação nº 772, setembro/2022. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007\\_relatorio\\_ciclosporina\\_dermatite\\_secretaria\\_772\\_2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007_relatorio_ciclosporina_dermatite_secretaria_772_2022_final.pdf)

**Recomendação:** A ciclosporina oral é recomendada para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave (recomendação não graduada - não houve reunião de recomendação, sendo essa baseada apenas na decisão de incorporação do medicamento, conforme publicado na Portaria SCTIE/MS nº 116/2022).

**Métodos e resultados da busca:**

Com base na pergunta PICO definida, foi realizada uma busca nas bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE; Cochrane Library e LILACS (via BVS). A busca foi conduzida em 16 de maio de 2022, sem restrições para gravidade da doença, comparadores, desfechos e tipos de estudo. O **Quadro C** detalha as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências e o número de publicações encontradas.

**Quadro C.** Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de estudos clínicos sobre o uso de ciclosporina oral no tratamento de dermatite atópica moderada a grave

Bases de dados	Estratégias de busca
MEDLINE (via Pubmed)	(("Dermatitis, Atopic"[Mesh] OR (Atopic Dermatitis) OR (Atopic Dermatitis) OR (Dermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Atopic) OR (Atopic Neurodermatitides) OR (Atopic Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Disseminated) OR (Disseminated Neurodermatitides) OR (Disseminated Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Disseminated) OR (Eczema, Atopic) OR (Atopic Eczema) OR (Eczema, Infantile) OR (Infantile Eczema)) OR ("Eczema"[Mesh] OR (Eczemas) OR (Dermatitis, Eczematous) OR (Dermatitides, Eczematous) OR (Eczematous Dermatitis) OR (Eczematous Dermatitis))) AND ("Cyclosporine"[Mesh] OR (Cyclosporine A) OR (Cyclosporin A) OR (Ciclosporin) OR (Cyclosporin) OR (Neoral) OR (Sandimmun Neoral) OR (CyA-NOF) OR (CyA NOF) OR (Sandimmune) OR (Sandimmun) OR (CsA-Neoral) OR (CsA Neoral) OR (CsANeoral) OR (OL 27-400) OR (OL 27 400) OR (OL 27400))
EMBASE	('atopic dermatitis'/exp OR atopic AND eczema OR (coca AND sulzberger AND disease) OR (coca AND sulzberger AND syndrome) OR (dermatitis, AND atopic) OR (eczema AND atopica) OR (eczema AND endogenous) OR (eczema AND infantum) OR (eczema, AND infantile) OR (endogenous AND eczema) OR (infantile AND eczema) OR (neurodermatitis AND constitutionalis) OR (neurodermatitis AND disseminata) OR (neurodermatitis, AND atopic AND constitutional)) AND ('cyclosporine'/exp OR adi AND 628 OR adi628 OR cequa OR (cgc AND 1072) OR cgc1072 OR ciclomulsion OR cicloral OR ciclosporin OR (ciclosporin AND a) OR ciclosporine OR cipol OR 'cipol n' OR consupren OR cyclasol OR cyclokat OR cyclosporin OR (cyclosporin AND a) OR (cyclosporin AND neoral) OR (cyclosporine AND a) OR (de AND 076) OR de076 OR deximune OR equoral OR gengraf OR ikervis OR iminoral OR implanta OR imusporin OR (lx AND 201) OR lx201 OR (mc2 AND 03) OR mc203 OR (mtd AND 202) OR mtd202 OR (neoplanta AND drug) OR (neoral AND sandimmun) OR 'neuro stat' AND drug OR (neurostat AND drug) OR (nm AND 0133) OR (nm AND 133) OR nm0133 OR nm133 OR (nova AND 22007) OR nova22007 OR (ol AND 27400) OR ol27400 OR (olo AND 400) OR olo500 OR (opph AND 088) OR opph088 OR opsisporin OR optimmune OR (otx AND 101) OR otx101 OR (p AND 3072) OR p3072 OR padciclo OR papilock OR pulminiq OR restasis OR restaysis OR sanciclo OR sandimmun OR (sandimmun AND neoral) OR sandimmune OR (sandimmune AND neoral) OR sandimun OR (sandimun AND neoral) OR sandimune OR (sang AND 35) OR sang35 OR sangcya OR seciera OR (sp AND 14019) OR sp14019 OR (sti AND 0529) OR sti0529 OR (t AND 1580) OR t1580

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Bases de dados	Estratégias de busca
	OR vekacia OR verkazia OR (zinograf AND me)) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees</p> <p>#2 (Eczema, Infantile) OR ( Infantile Eczema) OR ( Disseminated Neurodermatitides) OR ( Atopic Neurodermatitis) OR ( Neurodermatitis, Atopic) OR ( Atopic Neurodermatitides) OR ( Neurodermatitis, Disseminated) OR ( Neurodermatitides, Disseminated) OR ( Atopic Dermatitis) OR ( Disseminated Neurodermatitis) OR ( Atopic Eczema) OR ( Neurodermatitides, Atopic) OR ( Dermatitides, Atopic) OR ( Eczema, Atopic) OR ( Atopic Dermatitides)</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees</p> <p>#5 (OL 27 400) OR (OL 27400) OR (CyA NOF) OR (CyA-NOF) OR (Sandimmun Neoral) OR (Sandimmune) OR (Sandimmun) OR (Neoral) OR (Cyclosporin A) OR (Cyclosporine A) OR (Ciclosporin) OR (Cyclosporin) OR (CsA Neoral) OR (CsANeoral) OR (CsA-Neoral)</p> <p>#6 #4 OR #5</p> <p>#7 #3 AND #6</p>
LILACS (via BVS)	(mh:"Dermatite Atópica" OR mh:"Dermatitis, Atopic" OR mh:"Dermatitis Atópica" OR "Eczema Atópico" OR "Eczema Infantil" OR "Neurodermite Atópica" OR "Neurodermite Disseminada" OR eczema) AND (mh:"Ciclosporina" OR mh:"Cyclosporine" OR mh:"Ciclosporina" OR ciclosporin\$ OR cyclosporin)

Fonte: Autoria própria - Relatório de Recomendação nº 772, setembro/2022. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007\\_relatorio\\_ciclosporina\\_dermatite\\_secretaria\\_772\\_2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007_relatorio_ciclosporina_dermatite_secretaria_772_2022_final.pdf)

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI<sup>4</sup>. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes, mantendo-se ECR que avaliassem o medicamento para a indicação analisada. As divergências, quando necessário, foram discutidas até chegar a um consenso ou discutidas com um terceiro pesquisador.

Foram incluídos apenas ECRs sobre a eficácia e segurança da ciclosporina oral no tratamento de DA moderada a grave, em comparação com placebo ou outra

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

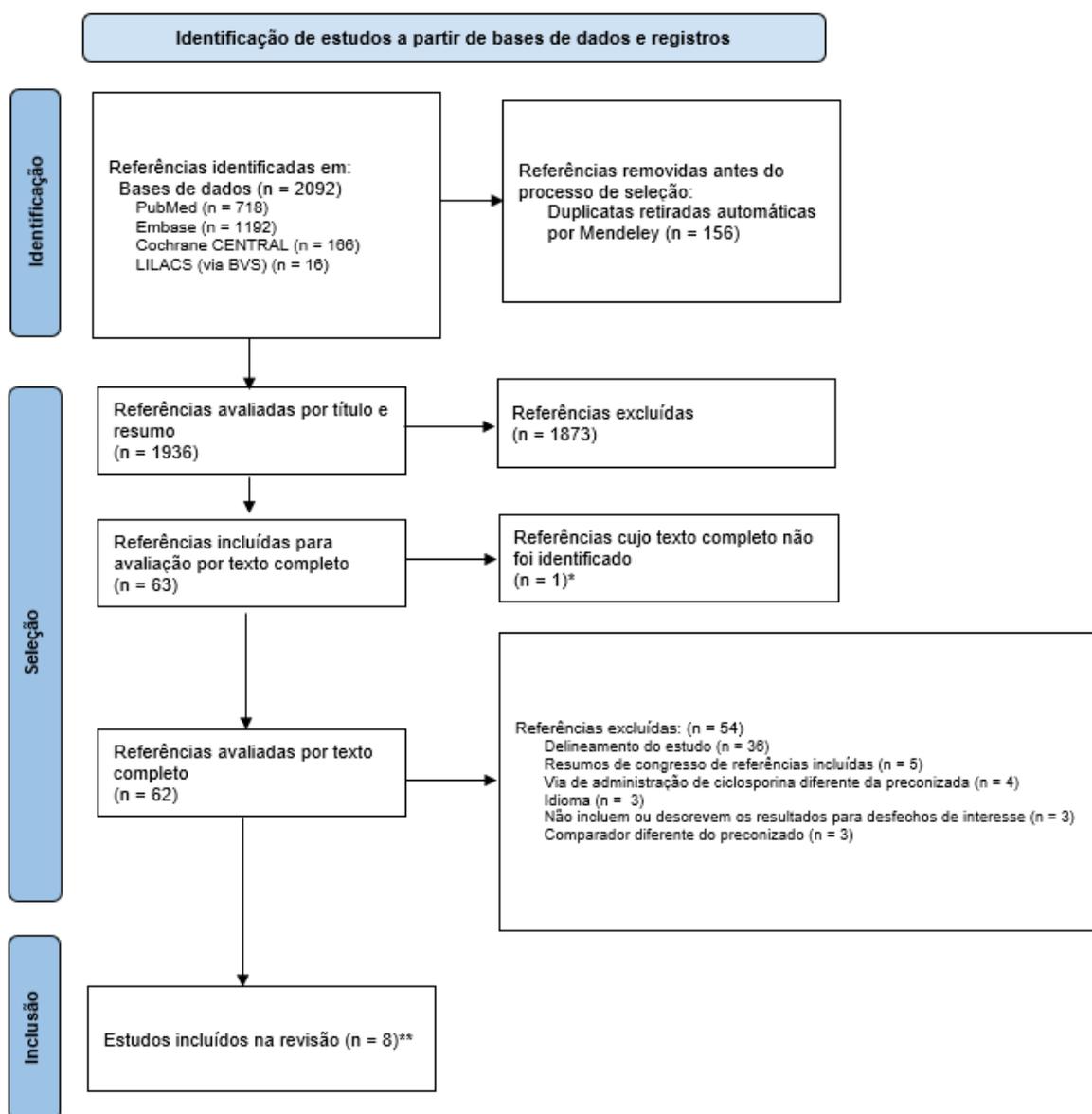
alternativa de tratamento disponível no SUS. Os demais critérios de inclusão foram: (1) ter resultados descritos para pelo menos um dos desfechos de interesse e (2) estar disponível integralmente em inglês, português ou espanhol.

Foram pré-estabelecidos os seguintes critérios de exclusão para esta síntese: (a) estudos com delineamentos diferentes do que foi estabelecido nos critérios de inclusão; (b) estudos que não avaliaram os desfechos de interesse elencados; (c) estudos que avaliaram os efeitos de outra via de administração da ciclosporina; (d) estudos que compararam diferentes doses ou tempos de tratamento com ciclosporina; e (e) resumos de congresso de artigos completos incluídos.

Para todos os ECR incluídos, foi realizada avaliação do risco de viés utilizando instrumento validado, sendo empregada a ferramenta de avaliação de Risco de Viés da Cochrane (RoB 2.0)<sup>2,5</sup>. Para a avaliação do grau de certeza das evidências foi utilizada a abordagem *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>2,6</sup>.

### Resultados da busca

Foram identificadas 2.092 publicações. Após o processo de exclusão das duplicatas e de elegibilidade por título e resumo, 63 referências foram selecionadas para a avaliação por texto completo. O texto completo de uma referência não foi encontrado, tratando-se de um estudo de 1997, sem resumo disponível. Após a leitura completa dos textos, foram incluídas nesta avaliação 8 publicações<sup>7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14</sup>, com dados de 6 ECRs. A **Figura A** resume os resultados do processo de elegibilidade e o **Quadro D** apresenta as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e seus motivos de exclusão.



**Figura A** - Fluxograma com resultados da busca e seleção dos estudos incluídos

\* Parra CA. Treatment of severe atopic dermatitis with cyclosporin. Rev Argentina Dermatologia 1997; 78: 119-120. \*\* Ensaios clínicos randomizados.

Fonte: Autoria própria - Relatório de Recomendação nº 772, setembro/2022. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007\\_relatorio\\_ciclosporina\\_dermatite\\_secretaria\\_772\\_2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007_relatorio_ciclosporina_dermatite_secretaria_772_2022_final.pdf)

**Quadro D** - Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com a razão de exclusão.

<b>Delineamento do estudo</b>
1. Atakan N, Erdem C. The efficacy, tolerability and safety of a new oral formulation of Sandimmun--Sandimmun Neoral in severe refractory atopic dermatitis. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 1998; 11: 240-246.
2. Khattri S, Shemer A, Rozenblit M, et al. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2014; 133: 1626-1634.
3. Choi E, Cook A, Phuan C, et al. A study of low-dose cyclosporine in dermatology. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2018; 79: AB25.
4. Ejaz A. Safety of short-term cyclosporin in atopic dermatitis. <i>J Pakistan Assoc Dermatologists</i> 2005; 15: 37-41.
5. Camacho FM, Moreno JC. Cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis and palmoplantar pustulosis. <i>J Dermatolog Treat</i> 1999; 10: 229-235.
6. Amano H, Yamanaka M, Abe M, et al. Assessment of short-term cyclosporine therapy based on clinical effectiveness and TDM (Therapeutic Drug Monitoring) for atopic dermatitis. <i>Ski Res</i> 2009; 8: 297-302.
7. González F, Donelli E, Saenz A. Ciclosporina A en microemulsión oral en niños con dermatitis atópica severa TT - Cyclosporin A in oral microemulsión in childrens with severe atopic dermatitis. <i>Dermatol venez</i> 1997; 35: 103-106.
8. Siegels D, Haufe E, Heinrich L, et al. Status report on the atopic dermatitis registry TREATgermany. <i>Allergol Sel</i> 2021; 5: 274-286.
9. Kudryavtseva A, Balabolkin I, Ksenzova L, et al. Cyclosporin A and resistant atopic dermatitis with children. <i>Allergy Eur J Allergy Clin Immunol</i> 2015; 70: 534.
10. Caputo R, Veraldi S. Treatment of adult atopic dermatitis with low-dose (3 mg/kg per day) cyclosporine. <i>J Dermatolog Treat</i> 1996; 7: 3-6.
11. González Otero F, Milella O, Seivane O, et al. Cyclosporina sistémica en niños con dermatitis atópica severa TT - Systemic cyclosporin in children with severe atopic dermatitis. <i>Dermatol venez</i> 1992; 30: 7-10.
12. Lee S-W, Lee Y-S, Lee S-C. The effect of cyclosporin in the treatment of childhood atopic dermatitis. <i>Korean J Dermatology</i> 2000; 38: 466-471.
13. Silny W, Glinski W, Czarnicka-Operacz M, et al. Efficacy of Cyclosporin A (Sandimmun-Neoral) in the treatment of severe atopic dermatitis. <i>Przegl Dermatol</i> 1997; 84: 243-252.
14. Noh S, Lee J, Park CO, et al. Efficacy and safety of low-dose cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis. <i>J Dermatol</i> 2012; 39: 18.
15. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. <i>J Am Acad Dermatol</i> 1996; 34: 1016-1021.

16. Zaki I, Emerson R, Allen BR. Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporin. <i>Br J Dermatol</i> 1996; 135 Suppl: 21-24.
17. Bottari V, Frezzolini A, Ruffelli M, et al. Cyclosporin A (CyA) reduces sCD30 serum levels in atopic dermatitis: a possible new immune intervention. <i>Allergy</i> 1999; 54: 507-510.
18. Drucker AM, Bercovitch L. Generating new evidence for old medications: the TREAT trial in paediatric atopic dermatitis. <i>The British journal of dermatology</i> 2018; 179: 813-814.
19. Salek MS, Finlay AY, Sumner MJ. Effect of long-term ciclosporin treatment on health-related quality of life of adult eczema patients - An open multicentre study. <i>J Appl Ther Res</i> 2008; 6: 29-34.
20. Bunikowski R, Staab D, Kussebi F, et al. Low-dose cyclosporin A microemulsion in children with severe atopic dermatitis: clinical and immunological effects. <i>Pediatr allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol</i> 2001; 12: 216-223.
21. Granlund H, Erkkö P, Sinisalo M, et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. <i>Br J Dermatol</i> 1995; 132: 106-112.
22. Berth-Jones J, Graham-Brown RA, Marks R, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. <i>Br J Dermatol</i> 1997; 136: 76-81.
23. Ross JS, Camp RD. Cyclosporin A in atopic dermatitis. <i>Br J Dermatol</i> 1990; 122 Suppl: 41-45.
24. Chawla M, Ali M, Marks R. Comparison of the steady state pharmacokinetics of two formulations of cyclosporin in patients with atopic dermatitis. <i>Br J Dermatol</i> 1996; 135 Suppl: 9-14.
25. Munro CS, Higgins EM, Marks JM, et al. Cyclosporin A in atopic dermatitis: therapeutic response is dissociated from effects on allergic reactions. <i>Br J Dermatol</i> 1991; 124: 43-48.
26. Czech W, Villingen, Schopf E, et al. A novel dosing regime of cyclosporin A in severe atopic dermatitis. Abstract 1249. The International Investigative Dermatology Meeting. <i>J Invest Dermatol</i> 1998; 110: 680.
27. Czech W et al. Investigation of a body weight independent dosing regime of cyclosporin A in severe atopic dermatitis. Abstract 4135. The 19th World Congress of Dermatology 15-20 June, 1997 Sydney, Australia. <i>Australas J Dermatol</i> 1997; 38: 234.
28. Czech W, Villingen, Schopf E, et al. A novel dosing regime of cyclosporin A in severe atopic dermatitis.(Abstract 1249). <i>J Invest Dermatol</i> 1998; 110: 680.
29. Ahmed I et al. SHORT COURSE VERSUS CONTINUOUS COURSE THERAPY OF CYCLOSPORIN IN SEVERE CHILDHOOD ATOPIC DERMATITIS (Abstract). <i>Br J Dermatol</i> 1998; 139: 22.

30. Harper JI, Ahmed I, Barclay G, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. <i>Br J Dermatol</i> 2000; 142: 52-58.
31. Czech W, Bräutigam M, Weidinger G, et al. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2000; 42: 653-659.
32. Zonneveld IM et al. The long term safety and efficacy of cyclosporin A in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 1995; 5: S181.
33. Zonneveld IM, De Rie MA, Beljaards RC, et al. The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. <i>Br J Dermatol</i> 1996; 135 Suppl: 15-20.
34. Kim JE, Shin JM, Ko JY, et al. Importance of concomitant topical therapy in moderate-to-severe atopic dermatitis treated with cyclosporine. <i>Dermatol Ther</i> 2016; 29: 120-125.
35. Zurbriggen B, Wüthrich B, Cachelin AB, et al. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. Aa double-blind, single-centre, cross-over pilot study. <i>Dermatology</i> 1999; 198: 56-60.
36. Korstanje MJ, van de Staak WJ. Cyclosporin maintenance therapy for severe atopic dermatitis. <i>Acta Derm Venereol</i> 1991; 71: 356-357.
<b>Via de administração de ciclosporina diferente da preconizada</b>
37. NCT02865356. Topical Solution for the Treatment of Atopic Dermatitis. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02865356">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02865356</a> .
38. de Prost Y, Bodemer C, Teillac D. Double-blind randomized placebo-controlled trial of local cyclosporine in atopic dermatitis. <i>Archives of dermatology</i> 1989; 125: 570.
39. de Prost Y, Bodemer C, Teillac D. Randomised double-blind placebo-controlled trial of local cyclosporin in atopic dermatitis. <i>Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)</i> 1989; 144: 136-138.
40. De Rie MA, Meinardi MM, Bos JD. Lack of efficacy of topical cyclosporin A in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. <i>Acta Derm Venereol</i> 1991; 71: 452-454.
<b>Idioma</b>
41. Tunali S, Saricaoglu H, Ozyildirim R, et al. Results of cyclosporin-A therapy in atopic dermatitis. <i>Deri Hast ve Frengi Ars</i> 1997; 31: 32-34.
42. Dose-response relationship of cyclosporin MEPC (Neoral®) in patients with severe adult atopic dermatitis: Multicenter, randomized, open-label phase II clinical trial. <i>Nishinohon J Dermatology</i> 2008; 70: 541-552.
43. Pacor ML, Biasi D, Di Lorenzo G, et al. [Cyclosporin in atopic dermatitis]. <i>Recenti Prog Med</i> 2001; 92: 390-391.

<b>Desfechos</b>
44. NCT00148746. Standardized Time- and Score-oriented Treatment of Moderate and Severe Atopic Dermatitis. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00148746">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00148746</a> .
45. Matsuyama T, Manabe Y, Yahagi E, et al. The evaluation for clinical efficacy of treatment with cyclosporine for patient with severe atopic dermatitis in adult. J Dermatol 2010; 37: 88.
46. Garnier-Lyonnet S, Thivolet J, Van Dongen M, et al. Cyclosporin a improves severe atopic dermatitis in adults and reduces activated CD4+ T lymphocytes. Eur J Dermatology 1995; 5: 481-485.
<b>Resumos de congresso de referências incluídas</b>
47. Finlay A. Quality of life improvement in cyclosporin treated atopic dermatitis patients - a double blind crossover study. Br J Dermatol 1991; 125: 16.
48. Allen BR. A multicentre double blind placebo controlled crossover to assess the efficacy and safety of cyclosporin A in adult patients with severe refractory atopic dermatitis. In Wolff K (ed) cyclosporin A and the skin: proceedings, satellite symposium to the 2nd congress of the european academy of dermatology & venereology, athens greece, 12 october 1991. R Soc Med Int Congr Symp Ser 1991; 192: 29-37.
49. Munro C. Low dose or intermittent cyclosporin maintains remission in atopic eczema (Abstract). Br J Dermatol 1992; 127: 13-14.
50. Berth Jones J. Nephrotoxicity of short term cyclosporin therapy for atopic dermatitis (Abstract). Br J Dermatol 1992; 127: 14.
51. Berth Jones J. Cyclosporin in severe adult atopic dermatitis- a multi-centre, double-blind, placebo-controlled crossover study. Br J Dermatol 1991; 125: 16.
<b>Comparador</b>
52. Cordero Miranda MA, Flores Sandoval G, Orea Solano M, et al. Safety and efficacy of treatment for severe atopic dermatitis with cyclosporin A and transfer factor. (Spanish). Rev Alerg Mex 1999; 46: 49-57.
53. Cordero Miranda MA, Flores Sandoval G, Orea Solano M, et al. Seguridad y eficacia en el tratamiento de la dermatitis atópica severa con ciclosporina A y factor de transferencia TT - The study of two therapeutic alternatives, Transfer Factor (TF) and Cyclosporin A in atopic dermatitis. Alerg 1999; 46: 49-57.
54. Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, et al. Comparing tacrolimus ointment and oral cyclosporine in adult patients affected by atopic dermatitis: a randomized study. Clin Exp allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol 2004; 34: 639-645.

**Fonte:** Autoria própria - Relatório de Recomendação nº 772, setembro/2022. Disponível em:

[https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2022/20221007\\_relatorio\\_ciclosporina\\_dermatite\\_secretaria\\_772\\_2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2022/20221007_relatorio_ciclosporina_dermatite_secretaria_772_2022_final.pdf)

As publicações de Sowden<sup>7</sup> e Salek<sup>8</sup> são referentes ao mesmo estudo duplo-cego, randomizado, controlado, cruzado. Granlund (1996)<sup>9</sup> e (1997)<sup>10</sup> também são referentes ao mesmo estudo duplo-cego, randomizado, controlado, que apesar dos autores o descreverem como paralelo, apresenta características de um estudo cruzado. Granlund (1996)<sup>9</sup> e (1997)<sup>10</sup> avaliaram os efeitos de ciclosporina oral versus dipropionato de betametasona tópico em três fases: na fase 1, os 41 participantes foram alocados aleatoriamente nos grupos para receber ciclosporina (n=20) ou dipropionato de betametasona (n=21); na fase 2, aqueles que não tiveram sucesso na melhora da dermatite durante a fase 1 foram transferidos de grupo, sem período de *washout*; a fase 3 compreende aqueles que tiveram sucesso na fase 1 e que, portanto, foram acompanhados até a recidiva ou por no máximo 6 meses. Sabendo que a falta do período de *washout* poderia carregar o efeito (benefício ou dano) do tratamento anterior, foram apresentados apenas dados da fase 1 do estudo. Para os estudos cruzados que compararam ciclosporina ao placebo, dois também não incluíram período de *washout*<sup>7, 8, 11</sup>. Nestes casos, foram apresentados os resultados para o início do estudo e para o final de cada fase, com as devidas considerações sobre a possibilidade de os pacientes carregarem o efeito do tratamento anterior. Outra observação sobre os estudos de Granlund (1996)<sup>9</sup> e (1997)<sup>10</sup> é a falta de clareza no relato dos desfechos na semana 6 pois não fica evidente se há ou não uma sobreposição dos resultados para as fases 1 e 2. O **Quadro E** apresenta as principais características de todas as publicações incluídas nesta síntese.

**Quadro E - Características dos estudos incluídos na avaliação para incorporação da ciclosporina oral para tratamento da dermatite atópica moderada a grave**

Autor, ano	Desenho	Critério diagnóstico	População	Medicamentos permitidos durante o estudo	Critérios de exclusão	Tempo de tratamento	Tempo de seguimento	Ciclosporina		Controle	
								N, idade, sexo	Dose, período	N, idade, sexo	Medicamento, dose, período
Wahlgren <sup>13</sup>	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, cruzado	Hanifin & Rajka	Adultos (22-42 anos) com dermatite atópica moderada à grave	Emolientes e hidrocortisona ≤1% tópica	Idade < 18 anos, gravidez ou lactação, idade fértil sem uso de contracepção, história anterior ou presença de outra doença, infecção aguda não controlada, terapia com corticosteroides nos últimos 3 meses, terapia ultravioleta no último mês, exames laboratoriais de rotina alterados, abuso de drogas ou álcool ou suspeita de adesão insuficiente do paciente.	10 + 10 dias <sup>a</sup>	41 dias	n = 10, idade média 24 anos (intervalo: 22-42), 7 homens	5 mg/kg/dia de Ciclosporina em solução oral, 1 vez ao dia	n = 10, idade média 24 anos (intervalo: 22-42), 7 homens	Placebo, 1 vez ao dia
Sowden <sup>7</sup>	Estudo duplo-cego, randomiz	Hanifin & Rajka	Participantes (16 a 58 anos) com dermatite	Esteroides tópicos	Função renal ou hepática anormal, hipertensão	8 + 8 <sup>b</sup> semanas	20 semanas	Braço 1 (ciclosporina-placebo): n = 17 <sup>c</sup> , idade mediana 30 anos (intervalo: 16-43), 11 homens Braço 2 (placebo-ciclosporina): n = 16 <sup>c</sup> , idade mediana 29 anos (intervalo: 16-58), 10 homens			

Autor, ano	Desenho	Critério diagnóstico	População	Medicamentos permitidos durante o estudo	Critérios de exclusão	Tempo de tratamento	Tempo de seguimento	Ciclosporina		Controle	
								N, idade, sexo	Dose, período	N, idade, sexo	Medicamento, dose, período
Salek <sup>8</sup>	ado, controlado, cruzado		atópica grave, de longa duração, resistente à terapia convencional.		tratada ou não, história de câncer, infecção aguda não controlada, uso de medicamentos ou agentes nefrotóxicos que pudessem interferir na farmacocinética da ciclosporina, idade fértil sem uso de contracepção, gestação ou lactação					<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ciclosporina: 5mg/kg/dia em cápsula, 1 vez ao dia.</li> <li>● Placebo: cápsula de aparência idêntica à intervenção, 1 vez ao dia.</li> </ul>	
Munro <sup>11</sup>	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, cruzado	Não especificado	Adultos (19 a 48 anos) com dermatite atópica crônica grave	Esteroides tópicos	Hipertensão, aumento da ureia ou creatinina sérica, disfunção hepática, câncer ou infecção aguda, gravidez ou lactação, tratamento com medicamentos que podem interferir na ciclosporina e	8 + 8 <sup>b</sup> semanas	16 semanas			<p>n = 24<sup>d</sup>, idade média 29 anos (intervalo: 19-48), 15 mulheres</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Braço 1 (ciclosporina-placebo): n = 9</li> <li>- Braço 2 (placebo-ciclosporina): n = 10</li> <li>● Ciclosporina: 5mg/kg/dia em cápsula, em uma dose diária dividida.</li> <li>● Placebo: cápsula de aparência idêntica à intervenção</li> </ul>	

Autor, ano	Desenho	Critério diagnóstico	População	Medicamentos permitidos durante o estudo	Critérios de exclusão	Tempo de tratamento	Tempo de seguimento	Ciclosporina		Controle	
								N, idade, sexo	Dose, período	N, idade, sexo	Medicamento, dose, período
					tratamento sistêmico para dermatite atópica nas últimas 4 semanas.						
Van Joost <sup>14</sup>	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, de grupos paralelos	Hanifin & Rajka	Participantes (17 a 68 anos) com dermatite atópica refratária grave, que estava causando sofrimento e incapacidade e significativos aos pacientes	Hidroxizina (10 ou 25 mg) e terapia emoliente tópica foram prescritos durante todo o estudo <sup>e</sup> .	Função renal ou hepática anormal, hipercalemia, hipertensão (mesmo em tratamento), histórico de câncer, infecção aguda não controlada, epilepsia, síndrome de má absorção, abuso de drogas ou álcool, uso de medicamentos que provavelmente interferiram na farmacocinética da ciclosporina, idade fértil sem uso de contracepção, gestação e lactação.	6 semanas	6 semanas	n = 23 <sup>f</sup> , idade média 31.6 anos ± 12.4, 12 homens	5mg/kg/dia de ciclosporina em cápsula, 1 vez ao dia	n = 23 <sup>f</sup> , idade média 31.0±9.6, 12 mulheres	Cápsula de placebo, 1 vez ao dia

Autor, ano	Desenho	Critério diagnóstico	População	Medicamentos permitidos durante o estudo	Critérios de exclusão	Tempo de tratamento	Tempo de seguimento	Ciclosporina		Controle	
								N, idade, sexo	Dose, período	N, idade, sexo	Medicamento, dose, período
Granlund <sup>9</sup>	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, de grupos paralelos	Exame histopatológico	Participantes (18 a 70 anos) com dermatite atópica das mãos persistente por pelo menos 6 meses, refratária ao tratamento e que estava causando incapacidade significativa aos pacientes <sup>h</sup> .	Emolientes tópicos	Uso de corticosteroides sistêmicos nas últimas 4 semanas e corticosteroides tópicos ou radiação ultravioleta nas 2 últimas semanas da inscrição no estudo. Critérios de exclusão padrão para pacientes em tratamento com ciclosporina também foram usados.	Fase 1 <sup>g</sup> : 6 semanas	Fase 1 <sup>g</sup> : 6 semanas	n = 20 <sup>i</sup> , idade média 36 ± 9 (IC 95%: 32- 40), 13 mulheres	3mg/kg/dia de Ciclosporina em cápsula, 1 vez ao dia + creme placebo tópico	n = 21 <sup>i</sup> , idade média 40 ± 11 (IC 95%: 35-45), 11 homens	Creme tópico de dipropionato de betametasona 0,05% + cápsula de placebo
Granlund <sup>10</sup>											
Schmitt <sup>12</sup>	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, de grupos paralelos	U.K. Working Party diagnostic	Adultos (18-55 anos) com eczema grave (objective SCORAD ≥ 40), redução significativa da qualidade de vida e doença que não podia ser adequadamente controlada por	Esteróide tópico moderadamente potente, emolientes e anti-histamínicos	História prévia de câncer, mulheres sem contracepção adequada, gestantes, lactantes e indivíduos com peso <50 ou >100 kg, hipertensão, doença renal, osteoporose, diabetes, doença hepática,	6 semanas	18 semanas	n = 17 <sup>j</sup> , idade média anos 30,1 ± 8,9, 7 mulheres	2,7-4,0 mg/kg de ciclosporina (6 semanas)	n = 21 <sup>j</sup> , idade média anos 28,8 ± 9,9, 10 mulheres	Dose inicial de 0,5-0,8 mg/kg de prednisolona, reduzida a zero dentro de 2 semanas, seguida de placebo por 4 semanas.

Autor, ano	Desenho	Critério diagnóstico	População	Medicamentos permitidos durante o estudo	Critérios de exclusão	Tempo de tratamento	Tempo de seguimento	Ciclosporina		Controle	
								N, idade, sexo	Dose, período	N, idade, sexo	Medicamento, dose, período
			corticosteroides tópicos e por inibidores de calcineurina tópicos.		comorbidades psiquiátricas e terapia ultravioleta nas últimas 8 semanas.						

CORAD, *Scoring of Atopic Dermatitis*; a. com período de *washout*; b. sem período de *washout*; c. Braço 1 = 6 participantes não completaram o segundo período placebo devido à falha do tratamento; Braço 2 = 4 participantes passaram prematuramente para a segunda fase devido à falta de efeito do tratamento com placebo. Nenhum paciente foi retirado durante o tratamento com ciclosporina; d. dos 24 participantes 19 foram descritos (5 perdas: 1 por erro de dispensação; 3 por dificuldades de atendimento regular; e 1 por hiperuricemia (detectada em uma amostra colhida antes do início do tratamento). Doze dos 19 completaram o estudo; e. nos casos em que o medicamento experimental foi eficaz, a hidroxizina e o emoliente foram reduzidos ou interrompidos; f. completaram o estudo 14 participantes do grupo ciclosporina (9 desistências/retiradas por falta de efeito [n=4]; hipertensão [n=1] e violação de protocolo [n=4]) e 9 participantes do grupo placebo (14 desistências por falta de efeito); g. o estudo compreende três fases, com troca de pacientes entre os grupos de tratamento, sem período de *washout*, por isso optou-se por apresentar apenas dados referentes à fase 1 (ciclosporina vs dipropionato de betametasona); h. os participantes deveriam evitar alérgenos de contato; i. completaram a fase 1 do estudo 16 participantes do grupo ciclosporina (4 desistências/retiradas por incapacidade de comparecer à consulta [n=2]; eventos adversos [n=1] e falha no tratamento [n=1]) e 19 participantes do grupo dipropionato de betametasona (2 desistências/retiradas por eventos adversos [n=1] e falha no tratamento [n=1]); j. dos 17 participantes inscritos no grupo ciclosporina, 11 terminaram o estudo (6 perdas: 5 exacerbações após o término do tratamento ativo e 1 impossibilidade de comparecer a visita); o grupo prednisolona teve 11 perdas (10 exacerbações após o término do tratamento ativo e 1 gravidez). Devido a uma proporção inesperadamente alta de retiradas por exacerbações significativas da dermatite atópica, o monitoramento independente de dados e o conselho de segurança propôs o término precoce do estudo após uma análise interina pré-planejada.

Fonte: Autoria própria - Relatório de Recomendação nº 772, setembro/2022. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007\\_relatorio\\_ciclosporina\\_dermatite\\_secretaria\\_772\\_2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007_relatorio_ciclosporina_dermatite_secretaria_772_2022_final.pdf)

em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007\\_relatorio\\_ciclosporina\\_dermatite\\_secretaria\\_772\\_2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007_relatorio_ciclosporina_dermatite_secretaria_772_2022_final.pdf)

A avaliação da qualidade metodológica foi feita por dois revisores independentes, por meio da ferramenta de risco de viés para ECRs da Cochrane, Risk of Bias 2 (RoB 2). Um terceiro revisor foi consultado em casos de discrepâncias. O **Quadro F** elenca os resultados das avaliações para os 8 estudos incluídos. Sete dos 8 estudos foram classificados com alto risco de viés devido às incertezas acerca da randomização e cegamento e aos problemas na aferição e descrição dos desfechos de interesse. Um dos ECRs demonstrou algumas preocupações referentes a sua qualidade metodológica, atribuídas a problemas na descrição dos desfechos<sup>51</sup>.

**Quadro F** - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, conforme a ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2).

Estudo	Viés proveniente do processo de randomização	Viés devido a desvios da intervenção pretendida	Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho	Viés na aferição do desfecho	Viés na seleção do resultado a ser relatado	Risco de viés geral
Granlund <sup>9</sup>	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Baixo	Baixo	Alto <sup>b,c</sup>	Algumas preocupações <sup>e</sup>	Alto risco de viés
Granlund <sup>10</sup>	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Algumas preocupações <sup>d</sup>	Baixo	Algumas preocupações <sup>b</sup>	Algumas preocupações <sup>e</sup>	Alto risco de viés
Munro <sup>11</sup>	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Algumas preocupações <sup>b</sup>	Baixo	Algumas preocupações <sup>b</sup>	Algumas preocupações <sup>e</sup>	Alto risco de viés
Salek <sup>8</sup>	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Algumas preocupações <sup>b</sup>	Baixo	Algumas preocupações <sup>b</sup>	Algumas preocupações <sup>e</sup>	Alto risco de viés
Schmitt <sup>12</sup>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações <sup>f</sup>	Algumas preocupações
Sowden <sup>7</sup>	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Algumas preocupações <sup>b</sup>	Algumas preocupações <sup>g</sup>	Alto <sup>b,c</sup>	Algumas preocupações <sup>e</sup>	Alto risco de viés
Van Joost <sup>14</sup>	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Algumas preocupações <sup>b</sup>	Algumas preocupações <sup>g</sup>	Alto <sup>b,c</sup>	Algumas preocupações <sup>e</sup>	Alto risco de viés
Wahlgren <sup>13</sup>	Algumas preocupações <sup>a</sup>	Algumas preocupações <sup>b</sup>	Algumas preocupações <sup>g</sup>	Algumas preocupações <sup>b</sup>	Algumas preocupações <sup>e</sup>	Alto risco de viés

a- Sem detalhes sobre processo de randomização e/ou sigilo de alocação; b- Sem detalhes sobre o cegamento das partes envolvidas no estudo; c- Há possibilidade de quebra de cegamento de participantes e do avaliador do desfecho; a avaliação do desfecho pode ser influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida; d- Análise estatística não apropriada; e- Protocolo de estudo não identificado; f- Não foram reportados resultados para todos os desfechos; g- Sem informações sobre todos os participantes do estudo.

**Fonte:** Autoria própria - Relatório de Recomendação nº 772, setembro/2022. Disponível em:

[https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2022/20221007\\_relatorio\\_ciclosporina\\_dermatite\\_secretaria\\_772\\_2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2022/20221007_relatorio_ciclosporina_dermatite_secretaria_772_2022_final.pdf)

### Análise e apresentação dos resultados

Na avaliação da certeza das evidências usando a ferramenta GRADE, foram incluídos os resultados das semanas 6 a 8 de tratamento para os desfechos primários, uma vez que 7 dos 8 estudos apresentavam resultados para este período. As avaliações estão apresentadas de forma descritiva nos **Quadros G, H e I**, de acordo com o comparador. A certeza geral de evidências foi  *muito baixa*  para a comparação com placebo em todos os desfechos. O mesmo padrão foi observado na avaliação de ciclosporina *versus* dipropionato de betametasona. Para a comparação da ciclosporina

com prednisolona, a certeza de evidências foi classificada como *baixa* para todos os desfechos. Mais detalhes podem ser consultados no Relatório de Recomendação nº 772/2022<sup>1</sup>.

Versão preliminar

**Quadro G.** Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários comparando ciclosporina e placebo.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
<b>Melhora clínica avaliada por escala validada (seguimento: 8 semanas)</b>								
1 ensaio clínico randomizado Sowden <sup>7</sup> : 17 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 16 na sequência placebo-ciclosporina.	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕□□□ MUITO BAIXA	Os Pacientes mostraram melhora na gravidade da doença durante o tratamento com ciclosporina (semana 0 = 40,11 ± 3,35; semana 8 = 18,09 ± 3,67), enquanto os pacientes do grupo placebo mantiveram seus escores estáveis (semana 0 = 46,91 ± 3,25; semana 8 = 42,98 ± 4,15). A diferença entre os tratamentos foi apresentada apenas para o final do estudo cruzado (semana 16): - 23,9 (IC 95%: - 29,5 a - 18,3; p <0,001).	CRÍTICO
<b>Qualidade de vida (seguimento: 8 semanas; avaliado com: <i>The Eczema Disability Index (EDI)</i>)</b>								
1 ensaio clínico randomizado Salek <sup>8</sup> : 17 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 16 na sequência placebo-ciclosporina.	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕□□□ MUITO BAIXA	Indica melhora da qualidade de vida com o tratamento ciclosporina, no entanto esse estudo apresentara alto risco de viés e um número pequeno de participantes.	IMPORTANTE
<b>Qualidade de vida (seguimento: 8 semanas; avaliado com: <i>United Kingdom Sickness Impact Profile (UKSIP)</i>)</b>								

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
1 ensaio clínico randomizado Salek <sup>8</sup> : 17 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 16 na sequência placebo-ciclosporina.	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕□□□ MUITO BAIXA	De forma geral, os resultados reportados sugerem melhora com o uso de ciclosporina. No entanto, o estudo apresentara alto risco de viés e um número pequeno de participantes.	IMPORTANTE
<b>Melhora do sono (seguimento: 8 semanas; avaliado com: Escala Visual Analógica (0-100))</b>								
2 ensaios clínicos randomizados Sowden <sup>7</sup> : 17 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 16 na sequência placebo-ciclosporina. Munro <sup>11</sup> : 9 participantes foram alocados	muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave <sup>c</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕□□□ MUITO BAIXA	Os resultados para os distúrbios do sono reportados Sowden (1991) sugerem melhora evidente após o uso de ciclosporina para grupo ciclosporina-placebo. Com resultados para a diferença de tratamento (IC95%): -28,4 (-41,9 a -14,8) e p<0,001. Os resultados reportados por Munro (1994) consideraram a diferença média durante 16 semanas de tratamento: 1,9 (0,2-3,7), sugerindo melhora para o grupo ciclosporina.	IMPORTANTE

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 10 na sequência placebo-ciclosporina								
<b>Eventos adversos (seguimento: 6 a 8 semanas)</b>								
3 ensaios clínicos randomizados Sowden <sup>7</sup> : 17 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 16 na sequência placebo-ciclosporina. Munro <sup>11</sup> : 9 participantes foram alocados na sequência de tratamento ciclosporina-placebo e 10 na sequência placebo-ciclosporina.	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕□□□ MUITO BAIXA	Em todos os estudos o número de eventos adversos foi maior no grupo tratado com ciclosporina. Os eventos adversos mais frequentes relatados nos estudos incluídos foram: náusea, diarreia, ipertricrose, dor de cabeça e hipertensão. Eventos adversos graves foram relatos por Sowden et al (1991) e Van Joost et al (1994) e incluíram: dor abdominal; episódios únicos de dor de cabeça; parestesia; dor nas pernas e febre; rosto e pálpebras inchados; e dispneia. A maioria dos estudos reportou alterações laboratoriais para ureia e/ou creatinina (parâmetro para avaliação da função renal) para os pacientes em tratamento com ciclosporina. De forma geral, o tratamento com ciclosporina deve considerar cautelar devido ao número elevado de eventos adversos relatados pelos ensaios clínicos avaliados.	IMPORTANTE

Avaliação da certeza das evidências						Sumário de Resultados		
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
Van Joost <sup>14</sup> : 23 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 23 participantes no grupo placebo.								

Alto risco de viés, devido às incertezas acerca da randomização e cegamento e a problemas na aferição e/ou descrição dos desfechos de interesse; b. Tamanho amostral pequeno; c. O resultado para este desfecho é referente as 16 semanas de tratamento.

**Fonte:** Autoria própria - Relatório de Recomendação nº 772, setembro/2022. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007\\_relatorio\\_ciclosporina\\_dermatite\\_secretaria\\_772\\_2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007_relatorio_ciclosporina_dermatite_secretaria_772_2022_final.pdf)

**Quadro H. Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários comparando ciclosporina e dipropionato de betametasona.**

Avaliação da certeza das evidências					Sumário de Resultados			
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
<b>Qualidade de vida (seguimento: 6; avaliado com: The Eczema Disability Index (EDI))</b>								
1 Ensaio Clínico Randomizado Granlund <sup>10</sup> : 20 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 21 no grupo dipropionato de betametasona.	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>c,d</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕□□□ MUITO BAIXA	Houve melhora da qualidade de vida em ambos os grupos: ciclosporina (p<0,05) e betametasona (p<0,01). O estudo apresenta problemas metodológicos descritos anteriormente, além disso incluiu um número pequeno de participantes.	IMPORTANTE
<b>Melhora do sono (seguimento: 6 semanas; avaliado com: Escala Visual Analógica (0-100))</b>								
1 Ensaio Clínico Randomizado Granlund <sup>10</sup> : 20 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 21 no grupo	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>c,d</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕□□□ MUITO BAIXA	Os resultados sugerem melhora do sono para o grupo ciclosporina: linha de base: 37,3 e após 6 semanas: 14,5 em comparação com betametasona: linha	IMPORTANTE

Avaliação da certeza das evidências					Sumário de Resultados			
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
dipropionato de betametasona.							de base: 31,5 e após 6 semanas: 33,9.	
<b>Eventos adversos (seguimento: 8 semanas)</b>								
1 Ensaio Clínico Randomizado Granlund <sup>9</sup> : 20 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 21 no grupo dipropionato de betametasona.	Muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>c,d</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕□□□ MUITO BAIXA	Dezenove dos 28 (68%) dos pacientes em uso de ciclosporina e 15/27 (56%) tiveram algum tipo de evento adverso, os quais não foram especificados pelos autores. Um paciente de cada grupo foi retirado do estudo por eventos adversos. No grupo ciclosporina o paciente apresentou tontura, vômito e edema facial e no grupo placebo o paciente apresentou insônia severa. No Grupo ciclosporina dois pacientes apresentaram um aumento dos níveis de	IMPORTANTE

Avaliação da certeza das evidências					Sumário de Resultados			
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
							creatinina sérica de 30% acima dos valores basais - normalizado com a redução de dose.	

Alto risco de viés, devido às incertezas acerca da randomização e cegamento e a problemas na aferição e/ou descrição dos desfechos de interesse; b. Tamanho amostral pequeno. c. falta de clareza no relato dos desfechos na semana 6, de forma que não fica claro se há ou não uma sobreposição dos resultados para as fases 1 e 2. D. o resultado para este desfecho é referente as 16 semanas de tratamento. Uma vez que se trata de um estudo cruzado (troca de tratamento na semana 8), sem período de *washout*, os resultados da segunda fase do estudo podem carregar o efeito do tratamento anterior.

**Fonte:** Autoria própria - Relatório de Recomendação nº 772, setembro/2022. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007\\_relatorio\\_ciclosporina\\_dermatite\\_secretaria\\_772\\_2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007_relatorio_ciclosporina_dermatite_secretaria_772_2022_final.pdf)

**Quadro I.** Avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários comparando ciclosporina e prednisolona.

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
<b>Melhora clínica avaliada por escala validada (seguimento: 6 semanas)</b>								
1 Ensaio Clínico Randomizado Schmitt <sup>12</sup> : 17 participantes usaram ciclosporina e 21 participantes usaram prednisolona	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕□□ BAIXA	A alteração média ± desvio padrão no <i>Objective Scoring Atopic Dermatitis</i> (oSCORAD) no final do tratamento em relação à linha de base foi de 54,5 ± 24,0 para o grupo ciclosporina e 42,7 ± 24,8 para o grupo prednisolona (p = 0,149). A proporção de pacientes que atenderam ao critério de resposta SCORAD50, ou seja, apresentaram melhora relativa no índice oSCORAD de pelo menos 50% em relação à linha de base, foi de 11/17 no grupo ciclosporina (65%) e de 9/21 no grupo prednisolona (43%). Apesar de um número maior de pacientes do grupo ciclosporina atenderem ao critério de resposta estabelecido, a diferença entre os grupos também não foi significativa (p = 0,180).	CRÍTICO

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
<b>Qualidade de vida (seguimento: 6 semanas; avaliado com: Dermatology Life Quality Index (DLQI))</b>								
1 Ensaio Clínico Randomizado Schmitt <sup>12</sup> : 17 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 21 no grupo prednisolona.	Grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Os resultados da qualidade de vida reportados são muito semelhantes para o grupo ciclosporina (N (%): 13/17 (76%)) e prednisolona (N (%): 15/21 (71%)). Além disso, esse estudo apresentou risco de viés grave e incluiu um número pequeno de participantes.	IMPORTANT E
<b>Eventos adversos (seguimento 6 semanas)</b>								
1 Ensaio Clínico Randomizado Schmitt <sup>12</sup> : 17 participantes foram alocados no grupo ciclosporina e 21 no grupo prednisolona.	Grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Os medicamentos mostraram um perfil de segurança semelhante, com ambos os grupos apresentando exacerbações da doença, hipertensão arterial, dor de cabeça, náusea/diarreia, disestesia, infecção de pele, dislipidemia e elevação de enzimas hepáticas. Dois pacientes do grupo prednisolona apresentaram ganho de peso. Os autores classificaram 2 eventos adversos do grupo prednisolona como grave, ambos possivelmente relacionados ao	IMPORTANT E

Avaliação da certeza das evidências						Sumário de Resultados		
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
							tratamento. O único evento adverso com diferença significativa entre os grupos foi gripe (ciclosporina = 4; prednisolona = 0; p <0,05). Devido ao alto número de retiradas do estudo (ciclosporina = 5; prednisolona = 10) por exacerbações da doença, o estudo foi interrompido precocemente.	

a. algumas incertezas quanto à qualidade metodológica do estudo, devido à problemas na descrição dos desfechos de interesse pesquisa; b. Tamanho amostral pequeno.

**Fonte:** Autoria própria - Relatório de Recomendação nº 772, setembro/2022. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007\\_relatorio\\_ciclosporina\\_dermatite\\_secretaria\\_772\\_2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007_relatorio_ciclosporina_dermatite_secretaria_772_2022_final.pdf)

## 5. Processo de elaboração do PCDT de Dermatite Atópica

O processo de elaboração do PCDT de dermatite atópica iniciou-se a partir da incorporação da ciclosporina oral e uma reunião para delimitação do escopo para a elaboração da primeira versão desse documento. A reunião de escopo foi realizada virtualmente em 01 de novembro de 2022. A dinâmica da reunião incluiu a discussão de cada seção do novo PCDT, bem como das condutas clínicas e das tecnologias que poderiam ser priorizadas em uma atualização posterior do documento, sendo norteadas por uma revisão prévia de diretrizes internacionais e revisões sistemáticas recentemente publicadas.

De fato, na reunião, foi definido que para garantir a disponibilização da ciclosporina o mais breve para os pacientes do SUS e dentro do prazo de 180 dias a partir de sua recomendação de incorporação, inicialmente seria elaborado um documento que contemple o cuidado da dermatite atópica com foco no uso da ciclosporina oral para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave, conforme recomendação da Conitec em outubro de 2022 e, posterior, incorporação ao SUS. Posteriormente, seria iniciado o processo de atualização do PCDT, considerando a possibilidade de avaliação de incorporação ao SUS de outras tecnologias priorizadas pelos especialistas.

Para a elaboração do documento, foi realizada busca por diretrizes clínicas nacionais e internacionais sobre o cuidado da dermatite atópica, em repositórios específicos de diretrizes clínicas, sendo o documento elaborado com base naquelas diretrizes que foram desenvolvidas com rigor metodológico e revisão sistemática da literatura. Dessa forma, foi realizada busca sistemática por diretrizes clínicas cujo texto fosse elaborado a partir da revisão sistemática da literatura científica, com posterior avaliação qualidade metodológica desses documentos empregando-se a segunda versão do *Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation (AGREE II)*<sup>15</sup>. Também foi consultada a base de dados UpToDate para complementação do texto. A estrutura da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo PICAR, está descrita no **Quadro J**.

**Quadro J.** Pergunta PICAR (população, intervenção, comparação, atributos das diretrizes clínicas e recomendação (características)).

População	Pacientes com dermatite atópica moderada a grave
Intervenção (tecnologia)	Qualquer intervenção
Comparador	Qualquer comparador
Atributos das diretrizes	Diretrizes clínicas elaboradas com base em revisão sistemática, publicadas a partir de 2017, disponíveis em inglês, espanhol ou português, desde que incluíssem recomendações sobre o cuidado da dermatite atópica
Recomendação (características)	Recomendações sobre o cuidado da dermatite atópica

Fonte: Autoria própria

### Métodos e resultados da busca:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Com base na pergunta PICAR definida, foi realizada uma busca nas bases de dados: MEDLINE (via Pubmed) e EMBASE. Além disso, foram realizadas buscas em repositórios específicos de diretrizes clínicas como Ministério da Saúde do Brasil (gov.br/conitec/pt-br), Guidelines International Network (g-i-n.net), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (cadth.ca), Canadian Medical Association (cma.ca), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (sign.ac.uk), Ministério da Saúde do Chile (bibliotecaminsal.cl/guias-clinicas-auge/), ECRI Guidelines (https://guidelines.ecri.org/), Portal Guía Salud (guiasalud.es), World Health Organization (WHO) e National Institute for Health and Care Excellence (nice.org.uk). A busca foi atualizada em 16 de março de 2023. O **Quadro K** detalha as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências e o número de publicações encontradas.

Para os repositórios específicos os termos utilizados foram atopic dermatitis, atopic neurodermatitis, disseminated neurodermatitis, atopic eczema, eczematous dermatitides, infantile eczema, de acordo com o idioma do repositório.

**Quadro K.** Estratégias de busca para identificação de diretrizes clínicas sobre Dermatite Atópica

Bases de dados	Estratégias de busca
MEDLINE (via Pubmed)	(("Dermatitis, Atopic"[Mesh] OR (Atopic Dermatitides) OR (Atopic Dermatitis) OR (Dermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Atopic) OR (Atopic Neurodermatitides) OR (Atopic Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Disseminated) OR (Disseminated Neurodermatitides) OR (Disseminated Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Disseminated) OR (Eczema, Atopic) OR (Atopic Eczema) OR (Eczema, Infantile) OR (Infantile Eczema)) OR ("Eczema"[Mesh] OR (Eczemas) OR (Dermatitis, Eczematous) OR (Dermatitides, Eczematous) OR (Eczematous Dermatitides) OR (Eczematous Dermatitis))) AND ("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning Guidelines"[Mesh]OR Guidelines as Topics OR Clinical Practice Guideline OR "Clinical Protocols"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Standard of Care"[Mesh] OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care) Filters: from 2017 - 2023

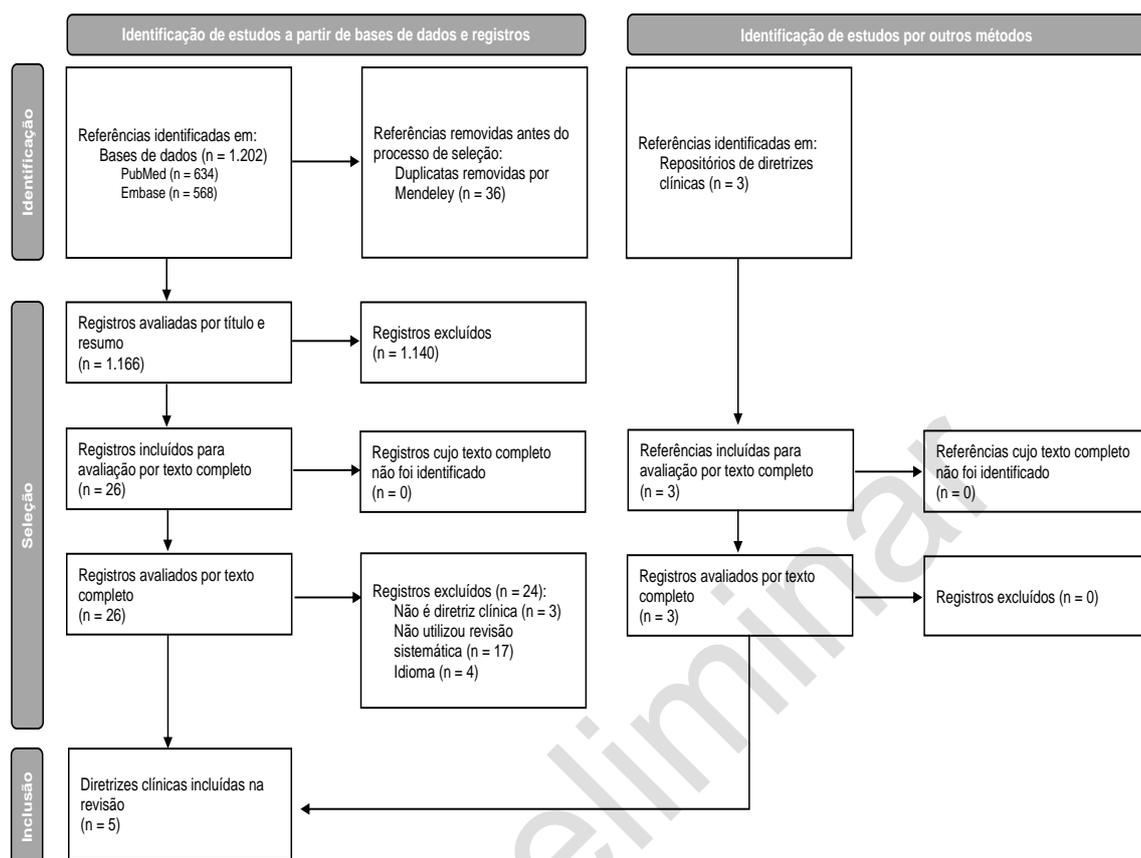
Bases de dados	Estratégias de busca
EMBASE	('atopic dermatitis'/exp OR atopic) AND eczema OR (coca AND sulzberger AND disease) OR (coca AND sulzberger AND syndrome) OR (dermatitis, AND atopic) OR (eczema AND atopica) OR (eczema AND endogenous) OR (eczema AND infantum) OR (eczema, AND infantile) OR (endogenous AND eczema) OR (infantile AND eczema) OR (neurodermatitis AND constitutionalis) OR (neurodermatitis AND disseminata) OR (neurodermatitis, AND atopic AND constitutional) AND ('practice guideline'/exp OR (clinical AND practice AND guidelines) OR guidelines OR (guidelines AND as AND topic) OR (practice AND guidelines) OR (practice AND guidelines AND as AND topic) OR 'clinical protocol'/exp OR 'consensus'/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py)

Fonte: Autoria própria

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®<sup>4</sup>. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes. As divergências, quando necessário, foram discutidas até chegar a um consenso ou discutidas com um terceiro pesquisador. Para todas as diretrizes clínicas cujo texto foi elaborado com base em revisão sistemática, publicadas a partir de 2017 em inglês, espanhol ou inglês, foi realizada avaliação da qualidade metodológica com o uso do instrumento AGREE II<sup>15</sup> (domínios 3 (rigor metodológico) e 6 (independência editorial) - os domínios mais relevantes para processos de adaptação). A avaliação foi realizada por dois pesquisadores previamente treinados, que fizeram a avaliação de forma independente, discutindo depois os resultados discrepantes para obter um consenso. Considerou-se discrepante uma nota com diferença igual ou maior a dois pontos em qualquer item avaliado. Foi realizado o cálculo do escore em cada domínio de acordo com o preconizado no manual do AGREE II<sup>15</sup>, sendo esse valor apresentado como uma porcentagem.

### Resultados da busca

Foram identificadas 1.205 publicações. Após o processo de exclusão das duplicatas e de elegibilidade por título e resumo, 29 referências foram selecionadas para a avaliação por texto completo. Após a leitura completa dos textos, foram incluídas nesta avaliação 5 publicações<sup>16-20</sup>. A **Figura B** resume os resultados do processo de elegibilidade e o **Quadro L** apresenta as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e seus motivos de exclusão.



**Figura B** - Fluxograma com resultados da busca e seleção das diretrizes clínicas incluídas

**Fonte:** Autoria própria - adaptado de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:71.

**Quadro L.** Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com a razão de exclusão.

Não é diretriz clínica
Guttman-Yassky, E., Nosbaum, A., Simpson, E., & Weidinger, S. (2022). Pioneering global best practices in atopic dermatitis: results from the atopic dermatitis quality of care initiative. <i>Clinical and Experimental Dermatology</i> , 47(2), 303-311. <a href="https://doi.org/10.1111/ced.14880">https://doi.org/10.1111/ced.14880</a>
Izadi, N., & Leung, D. Y. M. (2018). Clinical approach to the patient with refractory atopic dermatitis. <i>Annals of Allergy, Asthma &amp; Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, &amp; Immunology</i> , 120(1), 23-33.e1. <a href="https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.09.061">https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.09.061</a>
Wollenberg, A., Flohr, C., Simon, D., Cork, M. J., Thyssen, J. P., Bieber, T., de Bruin-Weller, M. S., Weidinger, S., Deleuran, M., Taieb, A., Paul, C., Trzeciak, M., Werfel, T., Seneschal, J., Barbarot, S., Darsow, U., Torrelo, A., Stalder, J.-F., Svensson, Å., ... Vestergaard, C. (2020). European Task Force on Atopic Dermatitis statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) infection and atopic dermatitis. In <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV</i> (Vol. 34, Issue 6, pp. e241-e242). <a href="https://doi.org/10.1111/jdv.16411">https://doi.org/10.1111/jdv.16411</a>
Não utilizou revisão sistemática no desenvolvimento

<p>Chow, S., Seow, C. S., Dizon, M. V, Godse, K., Foong, H., Chan, V., Khang, T. H., Xiang, L., Hidayat, S., Yulianto Listiawan, M., Triwahyudi, D., Gondokaryono, S. P., Sutedja, E., Diana, I. A., Suwarsa, O., Dharmadji, H. P., Siswati, A. S., Danarti, R., Soebaryo, R., &amp; Budianti, W. K. (2018). A clinician's reference guide for the management of atopic dermatitis in Asians. <i>Asia Pacific Allergy</i>, 8(4). <a href="https://doi.org/10.5415/apallergy.2018.8.e41">https://doi.org/10.5415/apallergy.2018.8.e41</a></p>
<p>Ertam, İ., Su, Ö., Alper, S., Sarıcaoğlu, H., Karadağ, A. S., Demirsoy, E. O., &amp; Borlu, M. (2018). The Turkish guideline for the diagnosis and management of atopic dermatitis-2018. <i>Turkderm Turkish Archives of Dermatology and Venereology</i>, 52(1), 6-23. <a href="https://doi.org/10.4274/turkderm.87143">https://doi.org/10.4274/turkderm.87143</a></p>
<p>Katayama, I., Aihara, M., Ohya, Y., Saeki, H., Shimojo, N., Shoji, S., Taniguchi, M., &amp; Yamada, H. (2017). Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. <i>Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology</i>, 66(2), 230-247. <a href="https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.12.003">https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.12.003</a></p>
<p>Katoh, N., Ohya, Y., Ikeda, M., Ebihara, T., Katayama, I., Saeki, H., Shimojo, N., Tanaka, A., Nakahara, T., Nagao, M., Hide, M., Fujita, Y., Fujisawa, T., Futamura, M., Masuda, K., Murota, H., &amp; Yamamoto-Hanada, K. (2019). Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. In <i>The Journal of dermatology</i> (Vol. 46, Issue 12, pp. 1053-1101). <a href="https://doi.org/10.1111/1346-8138.15090">https://doi.org/10.1111/1346-8138.15090</a></p>
<p>Katoh, N., Ohya, Y., Ikeda, M., Ebihara, T., Katayama, I., Saeki, H., Shimojo, N., Tanaka, A., Nakahara, T., Nagao, M., Hide, M., Fujita, Y., Fujisawa, T., Futamura, M., Masuda, K., Murota, H., &amp; Yamamoto-Hanada, K. (2020). Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. <i>Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology</i>, 69(3), 356-369. <a href="https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.02.006">https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.02.006</a></p>
<p>Kulthanan, K., Tuchinda, P., Nitiyaron, R., Chunharas, A., Chantaphakul, H., Aunhachoke, K., Chularojanamontri, L., Rajatanavin, N., Jirapongsananuruk, O., Vichyanond, P., Chatchatee, P., Sangsupawanich, P., Wananukul, S., Singalavanija, S., Trakanwittayarak, S., Rerkpattanapit, T., Thongngarm, T., Wisuthsarewong, W., Limpongsanurak, W., ... Noppakun, N. (2021). Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. <i>Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology</i>, 39(3), 145-155. <a href="https://doi.org/10.12932/AP-010221-1050">https://doi.org/10.12932/AP-010221-1050</a></p>
<p>Larenas-Linnemann, D., Rincón-Pérez, C., Luna-Pech, J. A., Macías-Weinmann, A., Vidaurri-de la Cruz, H., Navarrete-Rodríguez, E. M., Del Río-Navarro, B. E., Godínez-Alderete, L., Guevara-Sanginés, E., Ortega-Martell, J. A., Toledo-Bahena, M. E., Elizondo-Villareal, B., Madrigal-Beas, I. M., Amaya-Guerra, M., Barreras-Salcedo, J. I., Boeta-Ángeles, L., Campos-Rivera, A., Casillas-Guzmán, M. E., Duarte-Abdala, M. R., ... Rodríguez Monroy, F. A. (2023). [Guidelines on atopic dermatitis for Mexico (GUIDAMEX): using the ADAPTE methodology]. <i>Gaceta medica de Mexico</i>, 158, 1-116. <a href="https://doi.org/10.24875/GMM.M22000690">https://doi.org/10.24875/GMM.M22000690</a></p>
<p>Lee, J. H., Kim, J. E., Park, G.-H., Bae, J. M., Byun, J. Y., Shin, M. K., Han, T. Y., Hong, S. P., Jang, Y. H., Kim, H. O., Na, C. H., Lew, B.-L., Ahn, J., Park, C. O., Seo, Y.-J., Lee, Y. W., Son, S. W., Choi, E. H., Park, Y. L., &amp; Roh, J. Y. (2021). Consensus update for systemic treatment of atopic dermatitis. <i>Annals of Dermatology</i>, 33(6), 497-514. <a href="https://doi.org/10.5021/AD.2021.33.6.497">https://doi.org/10.5021/AD.2021.33.6.497</a></p>
<p>Leung, T. N. H., Cheng, J. W. C. H., Chan, S. C. W., Chow, C. M., Chow, P. Y., Hon, K. L., Ho, K. M., Lam, Y. Y., Luk, D. C. K., Ng, S. C., &amp; Sugunan, V. K. (2021). Management of atopic dermatitis in children: 2020 review by the guidelines development panel of Hong Kong college of paediatricians. <i>Hong Kong Journal of Paediatrics</i>, 26(1), 42-57. <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2005832927&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2005832927&amp;from=export</a></p>
<p>Rajagopalan, M., De, A., Godse, K., Krupa Shankar, D., Zavar, V., Sharma, N., Mukherjee, S., Sarda, A., &amp; Dhar, S. (2019). Guidelines on management of atopic dermatitis in India: An evidence-based review and an expert consensus. <i>Indian Journal of Dermatology</i>, 64(3), 166-181. <a href="https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_683_18">https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_683_18</a></p>
<p>Saeki, H., Ohya, Y., Furuta, J., Arakawa, H., Ichiyama, S., Katsunuma, T., Katoh, N., Tanaka, A., Tsunemi, Y., Nakahara, T., Nagao, M., Narita, M., Hide, M., Fujisawa, T., Futamura, M., Masuda, K., Matsubara, T., Murota, H., &amp; Yamamoto-Hanada, K. (2022). English Version of Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2021. <i>The Journal of Dermatology</i>, 49(10), e315-e375. <a href="https://doi.org/10.1111/1346-8138.16527">https://doi.org/10.1111/1346-8138.16527</a></p>
<p>Silvestre Salvador, J. F., Heras Mendaza, F., Hervella Garcés, M., Palacios-Martínez, D., Sánchez Camacho, R., Senan Sanz, R., Apellaniz González, A., &amp; Giménez-Arnau, A. M.</p>

(2020). Guidelines for the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Hand Eczema. <i>Actas Dermo-Sifiliográficas</i> , 111(1), 26-40. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.04.005">https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.04.005</a>
Weyandt, G., Breitkopf, C., Werner, R. N., Zidane, M., Furtwängler, A., Jongen, J., Rothhaar, A., Schaefer, D., & Lenhard, B. (2020). German S1 guidelines for the diagnosis and treatment of perianal dermatitis (anal eczema). <i>Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG</i> , 18(6), 648-657. <a href="https://doi.org/10.1111/ddg.14125">https://doi.org/10.1111/ddg.14125</a>
Wong, I. T. Y., Tsuyuki, R. T., Cresswell-Melville, A., Doiron, P., & Drucker, A. M. (2017). Guidelines for the management of atopic dermatitis (eczema) for pharmacists. <i>Canadian Pharmacists Journal</i> , 150(5), 285-297. <a href="https://doi.org/10.1177/1715163517710958">https://doi.org/10.1177/1715163517710958</a>
Yao, X., Song, Z.-Q., Li, W., Liang, Y.-S., Zhao, Y., Cao, H., Chen, T., Chen, X., Feng, A.-P., Geng, S.-M., Gu, H., Guo, S.-P., He, Y.-L., Kuang, Y.-H., Li, C.-Y., Li, X.-H., Li, Z.-X., Liang, J.-Q., Liu, H.-Y., ... Zou, Y. (2021). Guidelines for Diagnosis and Treatment of Atopic Dermatitis in China (2020). <i>International Journal of Dermatology and Venereology</i> , 4(1), 1-9. <a href="https://doi.org/10.1097/JD9.000000000000143">https://doi.org/10.1097/JD9.000000000000143</a>
Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. <i>J Eur Acad Dermatology Venereol</i> [Internet]. 2018 May;32(5):657-82. Available from: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.14891">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.14891</a>
Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. <i>J Eur Acad Dermatology Venereol</i> [Internet]. 2018 Jun;32(6):850-78. Available from: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.14888">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.14888</a>
<b>Idioma</b>
Ebihara, T. (2021). [CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS 2018]. <i>Alerugi = [Allergy]</i> , 70(9), 1186-1190. <a href="https://doi.org/10.15036/arerugi.70.1186">https://doi.org/10.15036/arerugi.70.1186</a>
[GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS 2018]. (2018). <i>Alerugi = [Allergy]</i> , 67(10), 1297-1367. <a href="https://doi.org/10.15036/arerugi.67.1297">https://doi.org/10.15036/arerugi.67.1297</a>
Ikeda, M. (2020). [GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS 2018]. <i>Alerugi = [Allergy]</i> , 69(9), 883-892. <a href="https://doi.org/10.15036/arerugi.69.883">https://doi.org/10.15036/arerugi.69.883</a>
Katoh, N. (2019). [CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS: SOME POINTS IN THE TREATMENT WITH TOPICAL CORTICOSTEROIDS]. <i>Alerugi = [Allergy]</i> , 68(9), 1111-1114. <a href="https://doi.org/10.15036/arerugi.68.1111">https://doi.org/10.15036/arerugi.68.1111</a>

**Fonte:** Autoria própria

O **Quadro M** apresenta as notas para cada item avaliado no AGREE II, bem como o escore para cada um dos domínios avaliados.

**Quadro M. Avaliação da qualidade metodológica das diretrizes clínicas empregando o AGREE II.**

Itens de avaliação do AGREE II	Diretriz clínica				
	Ortiz, 2022 <sup>16</sup>	Rincón-Pérez, 2018 <sup>17</sup>	NICE (CG57) <sup>18</sup>	NICE (NG190) <sup>19</sup>	MOH, 2018 <sup>20</sup>
<b>Domínio 3: Rigor de desenvolvimento</b>					
7. Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências	5	5	7	7	7
8. Os critérios para a seleção de evidências estão claramente descritos	7	7	5	7	4
9. Os pontos fortes e limitações do corpo de evidências estão claramente descritos	5	2	5	7	5
10. Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos	7	7	6	4	4
11. Os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações	5	6	6	6	6
12. Existe uma relação explícita entre as recomendações e as evidências que lhe dão suporte	3	4	4	5	6
13. A diretriz foi revisada externamente por experts antes da sua publicação	1	1	5	5	5
14. Um procedimento para atualização da diretriz está disponível	1	1	7	4	7
<b>Escore para o domínio, de acordo com o manual do AGREE II</b>	<b>54%</b>	<b>52%</b>	<b>77%</b>	<b>77%</b>	<b>75%</b>
<b>Domínio 6: Independência editorial</b>					
22. O parecer do órgão financiador não exerceu influência sobre o conteúdo da diretriz	7	7	4	3	4
23. Foram registrados e abordados os conflitos de interesse dos membros da equipe que desenvolveram a diretriz	5	3	7	7	4
<b>Escore para o domínio, de acordo com o manual do AGREE II</b>	<b>83%</b>	<b>67%</b>	<b>75%</b>	<b>67%</b>	<b>50%</b>

Fonte: Autoria própria

A escrita do texto do PCDT baseou-se nas diretrizes clínicas com escore igual ou superior a 60% em ambos os domínios do AGREE II (3 e 6). Os demais documentos identificados nessa revisão (incluindo diretrizes e consensos nacionais e internacionais)<sup>21-35</sup> foram usados como literatura complementar, mesmo aqueles para os quais não foi realizada avaliação de qualidade metodológica - as recomendações foram comparadas, não sendo identificadas discrepâncias relevantes que alterassem o conteúdo do texto.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave 2022. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007\\_relatorio\\_ciclosporina\\_dermatite\\_secretaria\\_772\\_2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221007_relatorio_ciclosporina_dermatite_secretaria_772_2022_final.pdf).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-Análise de ensaios clínicos randomizados 2021. Disponível em: [https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2021/20210622\\_Diretriz\\_Revision\\_Sistematica\\_2021.pdf](https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2021/20210622_Diretriz_Revision_Sistematica_2021.pdf). Acesso em: 16 nov. 2022.
3. Schünemann H BJ, GordonGuyatt, Oxman A. GRADE handbook 2013. Disponível em: [www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)
4. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews. 2016;5(1).
5. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;l4898.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-6.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

7. Sowden JM, Allen BR, Berth-Jones J, Graham-Brown RAC, Motley RJ, Finlay AY, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* (London, England). 1991;338(8760).
8. Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, Allen BR, Berth-Jones J, Camp RD, et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The British journal of dermatology*. 1993;129(4).
9. Granlund H, Erkkö P, Eriksson E, Reitamo S. Comparison of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta dermato-venereologica*. 1996;76(5).
10. Granlund H, Erkkö P, Reitamo S. Comparison of the influence of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate treatment on quality of life in chronic hand eczema. *Acta dermato-venereologica*. 1997;77(1).
11. Munro CS, Levell NJ, Shuster S, Friedmann PS. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *British Journal of Dermatology*. 1994;130(3):376-80.
12. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *The British journal of dermatology*. 2010;162(3).
13. Wahlgren CF, Scheynius A, Hägermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta dermato-venereologica*. 1990;70(4).
14. Joost T, Heule F, Korstanje M, Broek MJTB, Stenveld HJ, Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *British Journal of Dermatology*. 1994;130(5):634-40.
15. AGREE NEXT STEPS CONSORTIUM. The AGREE II Instrument [versão eletrônica]. 2009. Disponível em <http://www.agreetrust.org>.
16. Ortíz de Frutos J, Carretero G, de Lucas R, et al. Comorbidity identification and referral in atopic dermatitis: a consensus document. *J Dermatolog Treat*. 2022 Aug;33(5):2643-2653. doi: 10.1080/09546634.2022.2067815.
17. Rincón-Pérez C, Larenas-Linnemann D, Figueroa-Morales MA, et al. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en adolescentes y adultos [Mexican consensus on the diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adolescents and adults]. *Rev Alerg Mex*. 2018;65 Suppl 2:s8-s88. Spanish. doi: 10.29262/ram.v65i6.526.
18. Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management | (CG57)| NICE. 2021.
19. Secondary bacterial infection of eczema and other common skin conditions: antimicrobial prescribing | (NG190)| NICE. 2021.
20. Clinical practice guidelines: management of atopic eczema: Malaysian Health Technology Assessment Section (MaHTAS). 2018.
21. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyaron R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2021; 39: 145-155. DOI: 10.12932/ap-010221-1050.
22. Langan SM, Irvine AD and Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020; 396: 345-360. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31286-1.
23. Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica-Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia* 2017; 1: 131-156.
24. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis-Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2019; 94: 67-75.
25. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part

- I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 657-682. DOI: 10.1111/jdv.14891.
26. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 1218-1233. 20140926. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.08.038.
  27. Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian society of dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2019; 94: 67-75. DOI: 10.1590/abd1806-4841.2019940210.
  28. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014; 70: 338-351.
  29. Castro APM, Solé D, Rosário Filho N, et al. Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica-opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Rev bras alerg imunopatol* 2006; 29: 268-282.
  30. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 327-349. 20140509. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.03.030.
  31. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 850-878. DOI: 10.1111/jdv.14888.
  32. Lee JH, Kim JE, Park GH, et al. Consensus Update for Systemic Treatment of Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol* 2021; 33: 497-514. 20211104. DOI: 10.5021/ad.2021.33.6.497.
  33. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2016; 30: 729-747. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.13599>.
  34. Davis DM, Drucker AM, Alikhan A, et al. American Academy of Dermatology Guidelines: Awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2022; 86: 1335-1336. e1318.
  35. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int* 2020; 69: 356-369. 20200404. DOI: 10.1016/j.alit.2020.02.006.

## APÊNDICE 2. ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA – DLQI-BRA

Este questionário visa a medir o quanto o problema de pele que você tem afetou sua vida durante a semana que passou.

Escolha apenas uma resposta para cada e marque um X sobre a alternativa correspondente.

1. O quanto sua pele foi afetada durante a semana que passou por causa de coceira, inflamação, dor ou queimação?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

2. Quanto constrangimento ou outro tipo de limitação foi causado por sua pele durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada
-------------------	------------	------------	--------

3. O quanto sua pele interferiu nas suas atividades de compras ou passeios, em casa ou locais públicos, durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

4. Até que ponto sua pele interferiu na semana que passou com relação às roupas que você normalmente usa?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

5. O quanto sua pele afetou qualquer uma das suas atividades sociais ou de lazer na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

6. Quão difícil foi para você praticar esportes durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

7. Sua pele impediu que você fosse trabalhar ou estudar durante a semana que passou?

3 sim	0 não	0 sem relevância
-------	-------	------------------

Em caso negativo, sua pele já foi problema para você no trabalho ou na vida escolar?

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

2 bastante	0 um pouco	0 nada
------------	------------	--------

8. Quão problemática se tornou sua relação com o(a) parceiro(a), amigos próximos ou parentes, por causa de sua pele?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

9. Até que ponto sua pele criou dificuldade na sua vida sexual na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

10. Até que ponto seu tratamento dermatológico criou problemas para você na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância
-------------------	------------	------------	-----------------------

Versão preliminar

### APÊNDICE 3. Escore da Qualidade de Vida na Dermatologia Infantil (CDLQI)

Na semana que passou:

1. Sua pele tem apresentado coceira, sensibilidade ou dor?

Muitíssimo ( ) Muito ( ) Pouco ( ) Não ( )

2. Você sentiu-se constrangido ou inibido, chateado ou triste por causa de sua pele?

Muitíssimo ( ) Muito ( ) Pouco ( ) Não ( )

3. Sua pele tem afetado suas amizades?

Muitíssimo ( ) Muito ( ) Pouco ( ) Não ( )

4. Você mudou a sua maneira de vestir por causa de sua pele?

Muitíssimo ( ) Muito ( ) Pouco ( ) Não ( )

5. Sua pele tem atrapalhado as suas atividades de lazer em geral?

Muitíssimo ( ) Muito ( ) Pouco ( ) Não ( )

6. Você evitou nadar ou praticar outros esportes por causa dos seus problemas de pele?

Muitíssimo ( ) Muito ( ) Pouco ( ) Não ( )

7. a) Era período escolar? Se era: o quanto seu problema de pele interferiu em suas atividades escolares?

Me impediu de ir à escola ( ) Muitíssimo ( ) Muito ( ) Pouco ( ) Não ( )

7. b) Era período de férias? Se era: o quanto seu problema de pele interferiu no aproveitamento de suas férias?

Muitíssimo ( ) Muito ( ) Pouco ( ) Não ( )

8. Você teve problemas com pessoas dizendo nomes, caçoando, intimidando, fazendo perguntas ou evitando você?

Muitíssimo ( ) Muito ( ) Pouco ( ) Não ( )

9. Seu sono foi afetado por causa de seu problema de pele?

Muitíssimo ( ) Muito ( ) Pouco ( ) Não ( )

10. Seu tratamento dermatológico foi problemático?

Muitíssimo ( ) Muito ( ) Pouco ( ) Não ( )

**Por favor, verifique se você respondeu todas as perguntas. Obrigado**

## APÊNDICE 4. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
-	Primeira versão do Protocolo	Ciclosporina oral para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave [Portaria SCTIE/MS nº 116/2022; Relatório de Recomendação nº 772]	

Versão preliminar