

# Abordagens no tratamento da dermatite atópica

## *Approaches in the treatment of atopic dermatitis.*

### Resumo

**Introdução** A dermatite atópica é uma doença crônica, com evolução de surto, predominante na infância, cujo principal sintoma é o prurido de intensidade variada e sinais de xerose cutânea e lesões de padrão eczematoso.

**Objetivos** Essa revisão tem como objetivo avaliar a melhor estratégia terapêutica para a Dermatite atópica (DA), analisando os diferentes tipos de tratamento mais usados atualmente, bem como os menos utilizados.

**Materiais / Sujeitos e Métodos** A revisão de literatura foi baseada em bases de dados acadêmicos, utilizando os termos “dermatite atópica”; “tratamentos”, “tratamentos tópicos” e/ou “tratamentos orais”, sendo que as publicações não tiveram limite de data. Artigos publicados nos idiomas inglês e espanhol foram priorizados.

**Resultados** A pele apresenta alterações genéticas bem como fatores como microbioma, exposoma e xenobióticos os quais interferem na condição da DA. Tais fatores contudo, podem ser tratados com terapias como emolientes, anti-histamínicos, imunossupressores tópicos, entre outros.

**Conclusões** As novas abordagens para a DA, bem como os elementos externos que podem agravar essa patologia foram levantados nesta revisão. Compreender os tipos de tratamento que os doentes recebem e a sua relação com fatores genéticos e psicológicos contribuem para uma melhor escolha de tratamento.

**Abstract** *Atopic dermatitis is a chronic disease, with an outbreak, predominant in childhood, whose main symptom is pruritus of varying intensity and signs of cutaneous xerosis and eczematous lesions. Literature review based on academic databases such as the USP library, SciELO and etc., using the terms “atopic dermatitis”. The skin presents genetic alterations as well as factors such as microbiome, exposome and xenobiotics which interfere in the condition of AD. Such factors, however, can be treated with therapies such as emollients, antihistamines, topical immunosuppressants, among others. The new approaches to AD, as well as the external elements that can aggravate this pathology were raised in this review. Understanding the types of treatment that patients receive and their relationship with genetic and psychological factors contribute to a better treatment choice.*

### Autor/Coautor/Orientador

**Joyce Santos Quenca Guillen**  
Fac. de Ciências Farmacêuticas,  
USP – Cosmetologia, Doutoranda em  
Fármaco  
e Medicamentos  
/ Autor

**Marjory Bernardes Fileto**  
Fac. de Ciências Farmacêuticas,  
USP – Cosmetologia, Mestranda em  
Fármaco  
e Medicamentos  
/ Coautor

**Dr.ª Claudineia Aparecida Sales de O. Pinto**  
Fac. de Ciências Farmacêuticas – USP  
/ Coautor

**Dr.ª Catarina Rosado**  
Universidade Lusófona, Lisboa –  
Portugal / Coautor

**Dr. André Rolim Baby**  
Fac. de Ciências Farmacêuticas –  
USP/ Coautor

**Dr.ª Maria Valéria Robles Velasco**  
Fac. de Ciências Farmacêuticas - USP/  
Orientadora

### Palavras-chave

Dermatite Atópica; Revisão,  
Tratamentos.

### Keywords

*Atopic dermatitis; Review, Treatment.*

## INTRODUÇÃO

### Definição e etiopatogénese da “dermatite atópica”

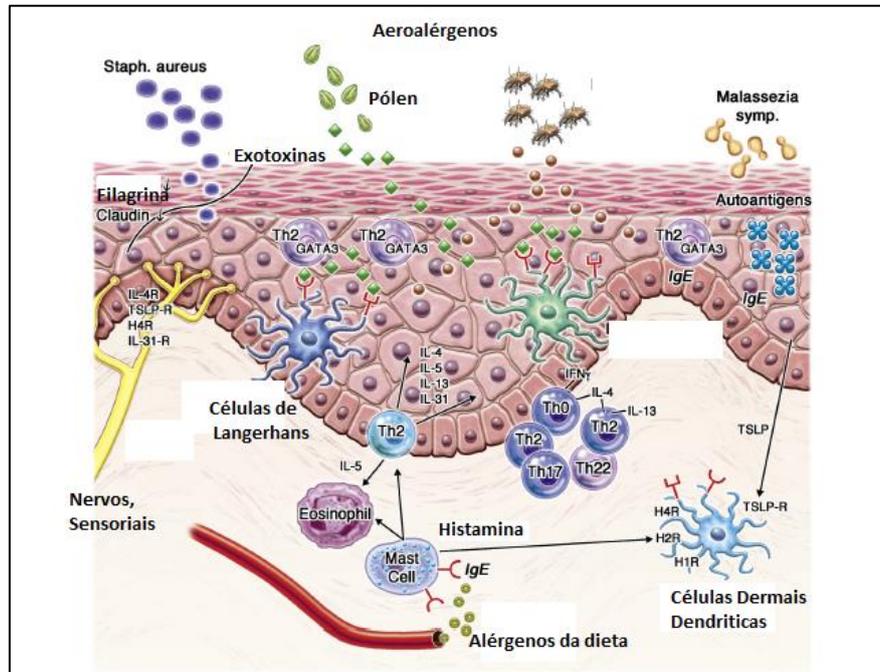
Apesar de poucos saberem disso, a dermatite atópica (DA) é uma patologia crônica, com evolução em surtos, predominante na infância, que tem como principal sintoma o prurido de intensidade variável e como sinais a xerose cutânea e lesões de padrão eczematoso. O estímulo para a resposta anormal é, na maioria das vezes, externo, devido à alteração da barreira da pele: há xerose, com anormalidades do estrato córneo e aumento da “Perda Transepidérmica de Água” (TEWL), que também ocasionam um metabolismo anormal da IL-4. Sob o ponto de vista epidemiológico, é uma dermatose inflamatória das mais frequentes na infância, manifestando-se, comumente, nos primeiros anos de vida. Das crianças que a desenvolvem, 50% manifestam o quadro até ao 1º ano de vida; e 30%, do 1º até ao 5º ano. A sua prevalência vem crescendo nos últimos anos, e fatores ambientais parecem ter um papel importante <sup>(1)</sup>.

Quanto à evolução e sua relação com o componente emocional, Davison et al., em 2000, enfatizaram que os doentes que entendem esta relação, são capazes de falar com amigos, familiares e profissionais mais tranquilamente, pois sentem-se mais seguros. Na busca de componentes emocionais que poderiam interferir na doença, alguns autores descrevem traços de personalidade que consideram mais comuns nos doentes atópicos, como: insegurança, sentimentos de inferioridade e inadequação, tensão, ansiedade, depressão, agressividade, dependência, sensibilidade, labilidade emocional, hiperatividade, dificuldade em expressar seus sentimentos, conflitos sexuais, inteligência elevada, timidez e desconfiança <sup>(2)</sup>.

Além disso, há vários estudos os quais demonstraram que a disfunção da barreira da pele e a desregulação imunológica contribuem para a patobiologia da DA. A epiderme desempenha um papel crucial como barreira física e funcional, e os defeitos da barreira da pele são os achados patológicos de maior significância na pele da DA. As Filagrinas (FLG), transglutaminases, queratinas e proteínas intercelulares são proteínas-chave responsáveis pela função epidérmica. Defeitos nestas proteínas facilitam a penetração de alérgenos e agentes microbianos na pele. Kim et al, apontam

que é evidente a desregulação imunológica, incluindo a ativação das respostas imunes do tipo 2, resultando em comprometimento da barreira epidérmica <sup>(3)</sup>. A Fig. 1 indica as vias celulares e moleculares selecionadas na pele lesionada de doentes com DA <sup>(3,4)</sup>.

**Figura 1.** Vias celulares e moleculares selecionadas na pele lesionada de doentes com DA.



Fonte: Werfel, et al. <sup>(4)</sup>

Com isso podemos observar que, uma “barreira cutânea” com falhas causadas por fatores genéticos e influências inflamatórias, facilitaria a penetração de substâncias irritantes e alérgenos, bem como os linfócitos do tipo TH2 os quais dominam na fase aguda e, também, estão presentes na fase crónica da DA. Outras subpopulações de células T (TH1, TH17 e TH22), também são detetáveis na pele e outros tipos de células, como populações de células dendríticas inflamatórias e eosinófilos, as quais são encontradas de forma aumentada na pele lesionada. Os mediadores inflamatórios selecionados e seus receptores atuam como moléculas alvo em novas abordagens terapêuticas <sup>(2,4)</sup>.

Existem também alterações inflamatórias específicas da DA nos componentes sanguíneos, sugerindo resposta imune com níveis aumentados de IL-4, IL-13, IL-31 e ligante de quimiocina 18 (CCL18) citocinas e ativação adicional das citocinas TH22,

TH17 /IL-23 e TH1. Os níveis lesionais dessas citocinas demonstraram estar significativamente aumentados em comparação com a pele saudável. As IL-4 e IL-13 são produzidas pelas células TH2 e desempenham um papel fundamental na patogênese da “Dermatite Atópica” e, também, na superprodução da imunoglobulina (Ig).<sup>2</sup> A FLG, loricrina e involucrina são reguladas negativamente na pele lesionada e não-lesionada por IL-4 e IL-13, contribuindo para um defeito barreira da pele e, assim, a penetração de alérgenos e bactérias, levando à sensibilização e infecções. A inflamação causada por IL-4 /IL-13, também, pode regular negativamente o TH1 (interferon gama) e o TH-17 (IL-17), dependente do mecanismo de defesa da pele. Na DA crônica, as respostas TH2 e TH22, também estão aumentadas paralelamente com a ativação do eixo TH-18 e a IL-22 é identificada como o principal mediador da hiperplasia epidérmica, considerando que a citocina IL-31 está associada ao prurido e se correlaciona com a DA severa<sup>(3,4)</sup>.

Portanto a inflamação crônica na pele possui vários fatores desencadeantes e capazes de acentuar os defeitos na barreira da pele resultando em erupção clínica recorrente e prurido<sup>(3,4)</sup>.

## **MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS**

A revisão de literatura foi baseada em bases de dados acadêmicos, utilizando os termos “dermatite atópica”; “tratamentos”, “tratamentos tópicos” e/ou “tratamentos orais”, sendo que as publicações não tiveram limite de data. Artigos publicados nos idiomas inglês e espanhol foram priorizados, cuja as datas são de 2005 até 2019.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **DERMATITE ATÓPICA EM CRIANÇAS E TRATAMENTOS**

A DA é uma dermatose comum entre as crianças e apresenta-se em episódios recorrentes durante diversos períodos da vida. O curso crônico, a intensidade dos

sintomas e o desconforto provocado pela doença ocasionam sérias implicações na vida do portador e de seus familiares. Os quadros clínicos mais graves acarretam, inclusive, dificuldade de adequação escolar, social e familiar. Com o objetivo de avaliar as características emocionais das crianças, os profissionais de saúde mental infantil devem ter um quadro de referência do desenvolvimento normal para analisar e identificar os comportamentos que podem ser indicadores de distúrbios emocionais <sup>(5)</sup>.

A avaliação da criança no aspecto emocional exige que o profissional preste atenção às características das etapas do desenvolvimento e, concomitantemente, às variações ambientais. Assim como o profissional deve ter bem claro que os quadros de sintomas da infância não são estáveis, os mesmos podem mudar com a estrutura social e a situação de vida. É por isso que compreender o desenvolvimento humano tem sido uma tarefa empreendida por investigadores, baseada no pressuposto de que "cada etapa é um produto da interação com o meio ambiente em que vive a criança e das forças biológicas que operam nos organismos" em relação à "Dermatite Atópica" <sup>(5)</sup>.

Atualmente, um dos instrumentos mais utilizados para a avaliação de sintomas emocionais e comportamentais em crianças e adolescentes com DA (4-18 anos) é o *Child Behavior Checklist* (CBCL). Este inventário tem apresentado uma comprovada eficiência em pesquisa, além do seu uso nos serviços de saúde mental como rastreador capaz de discriminar indivíduos com psicopatologia e indivíduos normais <sup>(5)</sup>.

Um estudo realizado por Sun Zheng et al., 2019, também mostrou que os locais não cutâneos da pele em todo o corpo de crianças ativas para DA, que incluem haste, braço, cotovelo, joelho, pescoço e axila, envolvem um microbioma distinto, semelhante a um estado lesional que apresenta enriquecimento relativo de *Staphylococcus aureus* em indivíduos saudáveis, confirmando a extensão da disbiose do microbioma pela superfície corporal em doentes com DA. Curiosamente, a triagem com MiSH classifica crianças com sintomas clínicos idênticos de DA em dois tipos de hospedeiros, com diversidade microbiana distinta e efeitos de tratamento da terapia com corticosteroides. Esses achados sugeriram que o MiSH tem o potencial de diagnosticar DA, avaliar o estado da pele propenso a riscos, além de prever a resposta

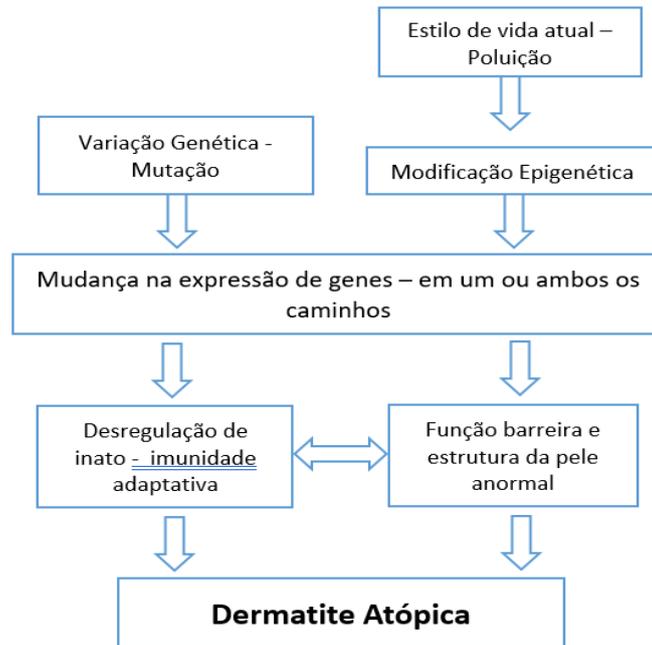
ao tratamento em crianças. O MiSH, que é baseado no microbioma da pele, pode avaliar quantitativamente a saúde da pele em coortes pediátricos de países distintos em grandes distâncias geográficas <sup>(6)</sup>.

## GENÉTICA E DERMATITE ATÓPICA

Existem evidências crescentes demonstrando que fatores ambientais regulam a expressão génica por meio de modificações genómicas no DNA e mecanismos de miRNA. Um estudo de Liu et al., 2010, apontou que o escapamento do diesel resultou em hipermetilação dos locais CpG no promotor do gene IFNG e hipometilação do promotor do gene IL4. Isso foi correlacionado positivamente com o crescimento da indução de IgE como conclusão ao desafio intranasal com o alérgeno *Aspergillus fumigatus* <sup>(7)</sup>. Esta observação foi apoiada por um estudo que abordou o facto de hidrocarbonetos poli-aromáticos, como o benzopireno, derivados em grande parte da combustão incompleta de material orgânico, como combustíveis fósseis, carvão, madeira e tabaco, estarem associados ao aumento da IL-4 sérica em jovens, em especial crianças, com asma <sup>(7,8)</sup>.

Além disso, uma análise epigenética e transcriptómica integrada empregando lesões epidérmicas de doentes com DA, em comparação com a epiderme de uma pele saudável (controlo), resultou na demonstração que o *status* de metilação nas lesões de pele com DA foi significativamente diferente do controlo e estava, parcialmente, correlacionado com os níveis de transcrição de genes envolvidos na diferenciação epidérmica e na resposta imune <sup>(8,9)</sup>.

Os genes candidatos à DA sugeriram a disfunção da barreira epidérmica, sinalização imune TH2 acentuada, respostas imunes inatas enfraquecidas, sinalização de IL-1, e a via da vitamina D, a qual apresentou um papel na patogénese da DA. Estudos epigenéticos, também, indicaram as modificações dos genes envolvidos nessas vias. A barreira epidérmica disfuncional e as respostas imunes afetaram-se reciprocamente, impulsionando o desenvolvimento da DA (Fig. 2). Intervenções direcionadas a qualquer uma dessas vias podem ocasionar à remissão desta doença <sup>(7,8,9)</sup>.

**Figura 2.** Ilustração esquemática da etiologia da DA.

Fonte: Adaptado de Bin, Leung.<sup>(9)</sup>

O esquema da Fig. 2 elucida as razões genéticas e epigenéticas que ocasionam à alteração da expressão e função génica associada à DA. Os genes associados à DA pertencem, principalmente, a duas vias: barreira epidérmica e imunidade inata. A desregulação das respostas imunes inatas/adaptativas e a barreira epidérmica comprometida afetam-se mutuamente para impulsionar o desenvolvimento da DA<sup>(9)</sup>.

## DEFINIÇÃO DE TERMOS

### Exposoma

O conceito de "exposoma" representa a totalidade das exposições ambientais a que o ser humano está sujeito desde o nascimento até a morte. Foi introduzido pela primeira vez em 2005 por Christopher P. Wild, epidemiologista molecular e diretor da Agência Pesquisa Internacional de Cancro nos Estados Unidos, procurando destacar a necessidade de realizar medições mais abrangentes de exposições humanas que poderiam iniciar processos de doença. Portanto, o exposoma surgiu como nova estratégia ou ferramenta para avaliar fatores de risco para doenças geradas pelo meio ambiente. A exposição compreende não apenas a exposição a produtos químicos e

poluentes, mas também, estilo de vida, status socioeconómico, ambiente social de um indivíduo e a genética do mesmo <sup>(10)</sup>.

A esse respeito, uma abordagem expositiva mistura a investigação epidemiológica do meio ambiente como uma influência distinta na DA com o conhecimento atual das vias celulares e moleculares em jogo. Consequentemente, isto permite a quantificação da resposta biológica e o potencial de modificação de fatores ambientais para influenciar o desenvolvimento da doença. A literatura científica sobre os fatores externos e a patogénese da DA identificou vários contribuintes ambientais, incluindo poluentes do ar (partículas no ar, fumo de tabaco e compostos orgânicos), alérgenos e microbiota (bactérias, vírus e fungos), entre outros. Da mesma forma, identificar um fator ambiental comum e contributivo para uma população afetada por uma doença pode permitir abordagens preventivas em larga escala <sup>(11,12)</sup>.

### **Microbioma**

O organismo humano encontra-se colonizado por uma complexa diversidade de micro-organismos. O conjunto destes inclui bactérias, fungos, vírus e protozoários, e denomina-se microbioma humano. Estima-se que entre a superfície interna e externa, este seja composto por 100 triliões de micro-organismos. O microbioma humano varia muito nas mais diversas regiões do nosso corpo, dependendo de condições ambientais. Sabe-se, por exemplo, que nas regiões mais húmidas e quentes encontra-se maior concentração de micro-organismos, enquanto que nas menos húmidas, existe menor quantidade. O microbioma é de vital importância para a saúde humana e o seu estudo conduz ao melhor conhecimento da sua complexa dinâmica, podendo conduzir ao desenvolvimento de novas formas de diagnóstico e até mesmo de tratamento de certas patologias <sup>(13)</sup>.

### **Xenobióticos**

Os xenobióticos são substâncias conhecidas por serem “incomuns” ao corpo humano. Elas são desenvolvidas pela sinteticamente (indústria) ou naturalmente (natureza), como por exemplo os fungos. Podendo ser encaixadas em várias

categorias, como: plásticos, inseticidas, produtos de limpeza, pesticidas agrícolas e medicamentos. No nosso ambiente estes compostos são usados constantemente, de diversas maneiras, como por exemplo em fármacos (antibióticos). Na sua maioria, os xenobióticos são biotransformados no fígado por meio de enzimas, onde, cada composto passa por alteração química ou estrutural importante. As consequências desta biotransformação ainda possuem poucos estudos e várias pesquisas mostram a variação entre indivíduos de diversas etnias, idades, alimentos, hábitos e lugares onde vivem <sup>(14)</sup>.

### RELAÇÃO ENTRE MICROBIOMA, XENOBIÓTICOS, EXPOSOMAS E A DA

Existe uma diversidade topográfica das populações bacterianas na pele, que depende do microambiente (temperatura, idade, quantidade de sebo, suor, etc.). Os sítios com elevada quantidade de glândulas sebáceas possuem muitas espécies lipofílicas de *Cutibacterium* (anteriormente *Propionibacterium*), enquanto as espécies *Corynebacterium* e *Staphylococcus*, com alta afinidade pela humidade, estão presentes em número elevado em áreas húmidas, bem como o fungo *Malassezia* é abundante nos troncos e braços <sup>(14,15)</sup>.

A flora da pele humana é considerada crucial na defesa do hospedeiro. As bactérias comensais *Staphylococcale calcidermidis* (*S.epidermidis*) utilizam lípidos para produzir ácidos gordos de cadeia curta que amortecem as ameaças microbianas. Foi relatado que a diversidade de microbiota cutânea saudável é acentuadamente maior na população mais jovem do que em adultos (diversidade alpina,  $p = 0,01$ ). *Cutibacterium*, *Lactobacillus*, *Anaerococcus*, *Fingoldia* e *Corynebacterium* foram mais comuns em adultos. Diferenças significativas na microbiota da pele, também, foram identificadas entre adultos e crianças com DA (diversidade beta,  $p < 0,001$ ), sendo que a percentagem de DA entre crianças foi de 20 a 30%, e em adultos apenas 3%. A mudança microbiana pode contribuir potencialmente para a redução relacionada à idade em DA, suprimindo o crescimento de *S.aureus*. Comensais de pele associados a adultos para *Cutibacterium* e *Corynebacterium* abrigam genes envolvidos no

metabolismo da porfirina, que teoricamente podem reduzir a infecção por *S.aureus* (14,15,16).

Estudos em doentes com DA relataram que o *S.aureus* apresenta uma taxa de variação de 30 a 100%, enquanto varia em apenas 20% nos indivíduos saudáveis. Segundo a metanálise, o transporte de *S. aureus* é diferente no mesmo doente com DA, variando entre 39% na pele não lesionada e 70% na lesionada. Além do *S. aureus*, outras espécies de *Staphylococcus* (*S. epidermidis* e *S. haemolyticus*) estão aumentadas nos locais envolvidos com DA. Em particular, a pele com DA inflamada está associada a diminuição de *Cutibacterium*, *Streptococcus*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium* e *Prevotella* e aumento de *Staphylococcus*, especialmente *S. Aureus* (13, 14, 16). A Tabela 1 elucida essa relação:

**Tabela 1.** Mudanças na diversidade microbiana na pele com da DA.

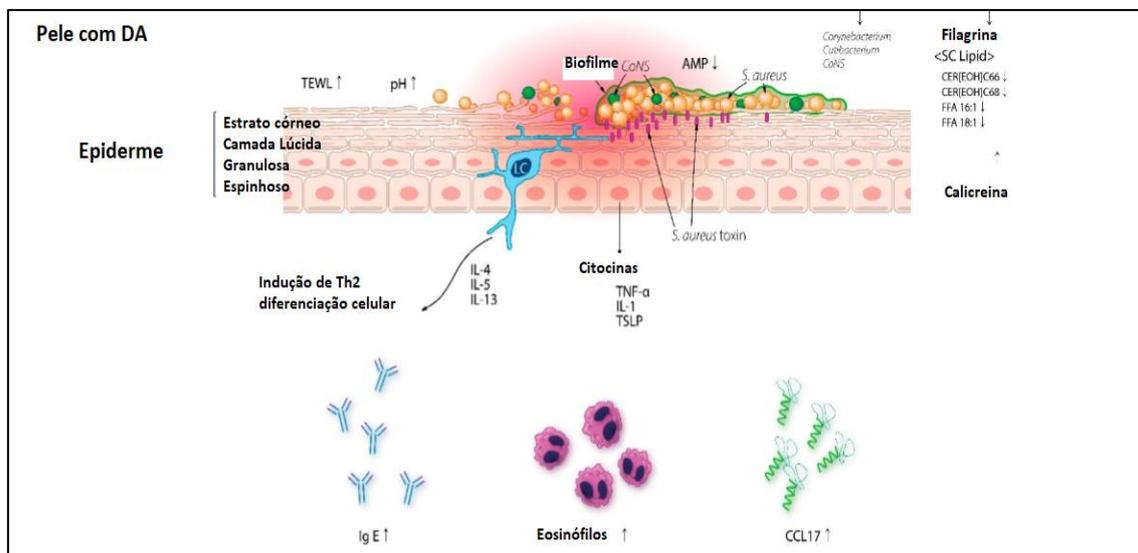
<b>Pele com DA (Áreas não afetadas)</b>	<b>Pele com DA (Lesões)</b>
<i>Actinobacteria (phylum)</i>	
<i>Corynebacterium (genus)</i>	
<i>Cutibacterium(genus)</i>	Abundância relativa diminuída
<i>Rothia(genus)</i>	
<i>Actinomyces (genus)</i>	
<i>Bacteroides (phylum)</i>	Abundância relativa diminuída
<i>Prootella (genus)</i>	
<i>Proteobacteria (phylum)</i>	Abundância relativa diminuída
<i>Acinetobacter (genus)</i>	
<i>Firmecutis (phylum)</i>	Abundância relativa diminuída para
<i>Streptococcus (genus)</i>	Streptococcus – Granulicatella
<i>Staphylococcus (genus)</i>	Aumento de Staphylococcus
<i>Granulicatella (genus)</i>	

Fonte: Adaptado de Maurice, et al. (14)

A filagrina (FLG) é um componente crucial da barreira epidérmica e sua mutação de perda de função está relacionada à DA e à asma. Em doentes com DA

estabelecida, a deficiência de filagrina, genética ou derivada de condições dominantes de TH2, demonstrou causar defeitos nos corneócitos. A deficiência de filagrina na DA, também, está associada a um valor mais elevado de pH, condição favorável ao crescimento de *S. aureus* (descoberta em estudo *in vitro*)<sup>(14)</sup>. Além disso, em doentes com “Dermatite Atópica”, tem a atividade da serina protease (especificamente calicreína) aumentada. As calicreínas hiperativas são conhecidas por alterar o processamento da catelicidina e filagrina e aumentar a atividade do receptor 2 ativado por protease (PAR-2)<sup>(14)</sup>. A Fig. 3 indica o rompimento da barreira epidérmica na pele da DA. A TEWL, pH, IgE sérica, e citocinas ativadas (TARC / CCL17) e eosinófilos são significativamente elevados em doentes com a “Dermatite Atópica”. Na composição lipídica da filagrina e do estrato córneo (SC), e a protease serina (calicreína), também, são alteradas na DA, permitindo a colonização por *S. aureus*. Com a diminuição dos estafilococos coagulosenegativos (CoNS) e seus péptidos antimicrobianos (AMP), o *S. aureus* prolifera e, também, forma biofilmes.

**Figura 3.** Rompimento da barreira epidérmica na DA.



Fonte: Cardoso<sup>(13)</sup>

A relação entre xenobióticos e a DA está relacionada com os pesticidas e bifenilos, os quais podem acumular-se no pó presente nas casas, o que representa uma rota primária da pele. A pele está totalmente capacitada para metabolizar poluentes, pois possui enzimas das fases I e II, transportadores de fármacos e

receptores (xenobióticos AHR, PXR e PPARs e seus parceiros, LXRs). Muitas substâncias tóxicas ambientais têm como alvo a AHR, que pode ser um mecanismo potencial que provoca DA, mas grande número de poluentes ambientais, também, se ligam e ativam o PXR. Um estudo publicado comprovou que o metabolismo xenobiótico é desencadeado na pele de doentes com DA, independentemente do status da FLG. Segundo o estudo, vários genes-chave induzidos na pele da “Dermatite Atópica”, são genes alvo de PXR e AHR <sup>(14)</sup>.

Existem evidências sobre o envolvimento de receptores xenobióticos e seus parceiros na DA, exacerbando ou melhorando a condição, embora mecanismos devam ser decifrados e as circunstâncias sob as quais os receptores exercem um ou outro efeito ainda estejam a ser determinadas. Moléculas nocivas, que são, na maioria dos casos, ligantes de alta afinidade, podem induzir a ativação prolongada dos receptores xenobióticos e ser prejudiciais devido a produção de radicais livres, por exemplo. Por outro lado, ligantes endógenos ou derivados de micro-organismos, considerados para muitos (não para todos) como ligantes de baixa afinidade, podem apenas ativar transitoriamente os receptores, limitando os seus potenciais efeitos deletérios ou mesmo exercendo efeitos benéficos. Portanto, a afinidade de ligantes a receptores xenobióticos é, provavelmente, um parâmetro crítico na patogênese da DA <sup>(13,14,16)</sup>.

Alguns estudos relataram os efeitos de exposomas específicos (por exemplo, dieta, dureza da água, poluição e alérgenos) no desenvolvimento e progressão da DA. De forma semelhante ao exposoma externo inespecífico, é provável que esses fatores ajam em conjunto para impulsionar as respostas imunes na pele da DA. Os processos inflamatórios na DA, provavelmente, envolvem ciclos perpetuantes de suscetibilidade geneticamente pré-determinada à barreira. É importante notar que o stress psicológico durante a vida pré e pós-nascimento pode modular o curso da doença por vias neuroendócrinas e indução de um fenótipo TH2 <sup>(14,16)</sup>.

## **TRATAMENTOS TÓPICOS E ORAIS EFICAZES NA DA**

Uma das principais falhas na abordagem da “Dermatite Atópica” é a não adesão ao tratamento. Justamente por ser uma doença crônica, os tratamentos devem

ser planejados com uma visão a longo prazo. Abaixo, estão as medidas na abordagem do doente com DA.

### **Emolientes e Hidratantes**

Uma das estratégias mais usadas para tratar o paciente com DA é a melhora da barreira epidérmica, a qual precisará de uma manutenção da sua integridade.

O crescimento na camada lipídica da pele, e tem como consequência a redução nas perdas hídricas, a qual possui influência na melhora do prurido e na diminuição de proliferação bacteriana secundária. É preciso tomar bastante cuidado com o uso de manipulações farmacêuticas com ureia na fase de inflamação intensa da epiderme, por conta de serem pouco toleradas. Por conta disso, normalmente inicia-se o tratamento para inflamação aguda, para que mais tarde, possa ser introduzido as substâncias de ação hidratante (como PCA e lactato de amônio) e emolientes, os quais precisam ter substâncias do tipo lipídicas, ácidos gordos essenciais, vaselina e ceramidas. Essas preparações necessitam ser bastante utilizadas em toda a região da epiderme, em pelo menos 2 a 4 vezes ao dia, inclusive após a criança ou adulto, se lavarem <sup>(17)</sup>.

### **Anti-histamínicos**

Mesmo que existam uma pequena quantidade de estudos que citam a eficácia do uso contínuo de anti-histamínicos que possuem ação anti-H1 na DA, estes fármacos são preferencialmente utilizados para controlar o prurido cutâneo, causando uma melhora na qualidade do sono <sup>(17)</sup>. Por isso, os anti-histamínicos clássicos, como por exemplo a Hidroxizina, os quais possuem eficácia comprovada no prurido por conta da sua ação sedativa central, sendo muito usado em comorbidades alérgicas relacionadas à "Dermatite Atópica". Já os anti-histamínicos "não clássicos" são bastante recomendados para adolescentes de 18 e 19 anos e adultos, por conta da sua ação sedativa mais leve. O que também pode ocorrer, é que certas substâncias podem demonstrar características anti-inflamatórias, o qual foi apresentado para a desloratadina, fexofenadina, cetirizina, loratadina, por terem ação antipruriginosa adequada. Warner et al., 2001, mostraram que a cetirizina, quando usada por 18

meses, é eficiente para diminuir as manifestações de asma em pessoas adultas, bem como o risco de aumento de asma em crianças com “Dermatite Atópica”, principalmente aquelas alérgicas ao pólen e ácaros<sup>(17)</sup>.

### **Antimicrobianos**

Com a associação entre a deficiência na barreira epidérmica e desequilíbrio TH1/TH2 predispõe os doentes com “Dermatite Atópica” a um aumento na incidência de infecções bacterianas e virais secundárias. A proliferação epidérmica por *Staphylococcus aureus* apresenta uma relação significativa com a severidade da “Dermatite Atópica”. Na existência da comprovação clínica de uma infecção secundária, é recomendado a utilização de antissépticos tópicos, assim como antibióticos tópicos, mesmo que sua ação precise de mais pesquisas. Se o número das lesões infectadas for muito grande ou houver muitos sinais de infecção sistêmica, é recomendada a antibioticoterapia sistêmica. Já relacionado à contaminação viral, a qual é frequente em doentes com DA, pode ocorrer por exemplo o eczema herpético, cuja a infecção secundária é causada pelo vírus *Herpes simplex*, devendo considerar a existência de lesões erosivas disseminadas com eczema ou lesões ulceradas, com mal-estar acompanhado de febre, e adenomegalia, sendo o mais indicado a utilização de um aciclovir sistêmico<sup>(17)</sup>.

### **Corticosteróides tópicos**

Os glucocorticosteróides tópicos (GT) são usados nos episódios de agudização como medicamentos anti-inflamatórios de primeira escolha da “Dermatite Atópica”, normalmente apresentam uma ação rápida no começo e há melhora na eficácia quando a epiderme esta devidamente hidratada. Os GT de concentração baixa e média, são os que se deve dar preferência por conta dos efeitos colaterais sistêmicos e/ou tópicos estarem relacionados diretamente à sua concentração, como por exemplo: redução da espessura da pele, dermatite perioral, telangiectasia, aparecimento de estrias, rosácea, supressão na função adrenal, dermatite de contato alérgica e algumas infecções. Os de concentração intermédia conseguem ser utilizados

por um tempo maior, sendo em casos de lesões crônicas nas extremidades e no tronco, por um período de no máximo 4 semanas. Já a corticoterapia sistêmica é utilizada somente nos casos mais graves e resistente a medicamentos tópicos. Depois de recomendados, por causa das reações adversas sistêmicas e possível efeito rebound, durante menor período de tempo possível <sup>(17)</sup>.

### **Imunossupressores tópicos**

Foram criados 2 inibidores da calcineurina para uso tópico, como tacrolimus (TC) 0,03% e 0,1% em pomada e o pimecrolimus (PM) 1% em creme, na tentativa de oferecer uma opção com menos efeitos adversos dos corticosteróides. Após ser comparada com placebos, a eficiência de ambos, foi mostrada em pesquisas clínicas de curto e longo prazo. Estes medicamentos demonstram uma eficácia boa no controle de inflamação cutânea e por isso precisam ser utilizados quando há algum sintoma. O único efeito colateral do PM e do TC é o ardor na região da aplicação, que normalmente desaparece depois de ser utilizado na primeira semana. Ainda assim, a análise a longo prazo usando esses imunomoduladores tópicos, pode ser considerada limitada <sup>(17)</sup>.

### **Antileucotrienos**

Existem poucas pesquisas em relação a eficiência de antagonistas dos receptores de leucotrienos na "dermatite atópica". Hon et al., 2005, estudaram a eficiência do montelucaste oral nas concentrações de 5mg/dia (crianças com menos de 12 anos) e 10 mg/dia em pacientes maior idade, durante 3 meses. Os autores perceberam a diminuição significativa da potência da "Dermatite Atópica" em 70% dos doentes, contudo não ocorreu uma melhora na proporção dos sintomas e das lesões. Com isso, podemos dizer que a utilidade deste fármaco permanece indefinida como tratamento da DA <sup>(17)</sup>.

### Imunossupressores sistêmicos

Essa classe de fármacos recomendados para pacientes com uma DA muito graves, a qual possui comprometimento sistêmico significativo e resistente a posologia convencional. Sendo os seguintes fármacos:

- *Ciclosporina A*, 3 a 5 mg/kg/dia: sendo a mais indicada para adultos e crianças, com rápida ação desde a primeira administração e redução dos sintomas da DA. Contudo, é necessária precaução em relação aos possíveis efeitos adversos, como alteração na função renal, náuseas, hipertensão arterial, necessitando o monitoramento frequente da pressão arterial, bem como as funções renal e hepática <sup>(17)</sup>.
- *Azatioprina*, 2,5 mg/kg/dia: é uma boa alternativa se a *ciclosporina* não puder ser usada. Entretanto, está sendo demonstrado que sua eficiência clínica é mais lenta e em alguns casos pouco tolerada <sup>(17)</sup>.
- *Mofetil micofenolato*, 2 g/dia: boa alternativa como anti-inflamatório e imunossupressor em pacientes com dermatite atópica séria e resistente, principalmente em adultos. Já a retinite herpética e mielotoxicidade são considerados os efeitos colaterais mais frequentes <sup>(17)</sup>.

### Fototerapia

Em 1978, Fitzpatrick relatou a resolução clínica dos sinais de DA em 15 doentes tratados com UVA pós administração de 8-metoxipsoraleno (8-MOP). Contudo, visto que estudos subsequentes destacaram a possível exacerbação do prurido e de manifestações eczematosas em alguns doentes atópicos tratados com fototerapia, o uso deste método foi restrito a formas sérias e refratárias à terapia convencional. Jekler e Larko, 1988, realizaram estudos em doentes com DA, sendo os primeiros 17 colocados sob irradiação UVB em metade do corpo e sob tratamento com placebo (luz visível) na outra metade, por 8 semanas. No final foi observada melhoria no prurido e outras lesões características da DA nas áreas irradiadas com UVB. No final dos anos 1980, o desenvolvimento de novas unidades de fototerapia capazes de emitir um espectro estreito e, portanto, mais seletivo abriu novas perspectivas terapêuticas <sup>(18)</sup>.

Um exemplo disso, foi um estudo realizado onde os doentes de DA receberam UVA e UVA/UVB nos braços e pernas, respectivamente, por 5 dias por semana durante 3 semanas. O tratamento UVA/UVB conferiu como resposta um maior número de rigidez e melhoria nas lesões cutâneas típicas da doença, comparando-se com a monoterapia com UVA. A terapia UVA/UVB parece ser superior à monoterapia com UVB ou UVA em relação a eficácia terapêutica, sendo mais adequado para casos de DA leve ou moderada. Também, é mais segura do ponto de vista da carcinogênese e requer menos ensaios. Atualmente, a terapia UVA/UVB é amplamente utilizada em associação com esteróides tópicos em casos de DA aguda e crônica grave, a fim de melhorar a eficácia da terapia medicamentosa e reduzir o tempo de utilização <sup>(18)</sup>.

## CONCLUSÃO

A DA é uma doença crônica, em que irregularidades na constituição da barreira epidérmica e na resposta imune possuem um papel significativo nas crises desta doença. A pele apresenta alterações genéticas bem como fatores como microbioma, exposoma e xenobióticos os quais interferem na condição da DA. Tais fatores contudo, podem ser tratados com terapias como: *emolientes* que conseguem recuperar da barreira epidérmica e posteriormente sua integridade; *anti-histamínicos* que, por terem um efeito anti-inflamatório, são capazes de controlar o prurido cutâneo, causando um melhora inclusive no sono; *imunossupressores tópicos* que, também, podem controlar a inflamação cutânea e prurido; bem como *corticosteróides tópicos* que são administrados como fármacos anti-inflamatórios de primeira escolha por conta da sua eficácia comprovada por vários estudos. Com esta revisão, foi possível observar a gama de tratamentos existente para a DA, tanto nos casos leves como mais graves, indicando a importância do diagnóstico precoce da patologia a fim de indicar o tratamento mais adequado para obter a eficácia desejada.

## REFERÊNCIAS

1. Belda JW, Di Chiacchio N, Criado PR. Tratado de dermatologia. [Internet]. 3ed. São Paulo: Atheneu; 2014. p. 207-242. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1082816>
2. Saini S, Pansare M. New Insights and Treatments in Atopic Dermatitis. *Pediatr Clin North Am.* [Internet]. 2019;1021-1033. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031395519300902?via%3Dihub>
3. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* [Internet]. 2019;84-92. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6399565/>
4. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Yassy-Guttman E, et al. Cellular and Molecular Immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin Immunol.* [Internet]. 2016;336-49. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091674916305371>
5. Neto PTLF, Weber MB, Fortes SD, Cestari TF, Escobar GF, Mazotti N, et al. Avaliação dos sintomas emocionais e comportamentais em crianças portadoras de dermatite atópica. *Rev. psiquiatra. Rio Gd. Sul.* [Internet]. 2005;27:3. Disponível: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-81082005000300007&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-81082005000300007&script=sci_arttext)
6. Sun Z, Huang S, Zhu P, Yue F, Zhao H, Yang M, et al. A Microbiome-Based Index for Assessing Skin Health and Treatment Effects for Atopic Dermatitis in Children. *mSystem.* [Internet]. 2019;1-19. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/mSystems.00293-19>
7. Quinn SR, Mangan NE, Caffrey BE, Gantier MP, Williams BRG, Hertzog PJ, et al. The role of Ets2 transcription factor in the induction of microRNA-155 (miR-155) by lipopolysaccharide and its targeting by interleukin-10. *J Biol Chem.* [Internet]. 2014; 4316–4325. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925820442139>
8. Ziyab AH, Karmaus W, Holloway JW, Zhang H, Ewart S, Arshad SH. DNA methylation of the filaggrin gene adds to the risk of eczema associated with loss-of-function variants. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* [Internet]. 2013;420–423. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.12000>
9. Bin L, Leung DYM. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* [Internet]. 2016;12:52. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13223-016-0158-5>
10. Mendoza CAC, Arellano KRI, Mondragón FEZ, Monjaraz ET, Bustamante RC, Barrios EM, et al. La influencia del exposoma en los primeros 1,000 días de vida y la salud gastrointestinal. *Acta Pediatr Mex.* [Internet]. 2018;39(3):265-277. Disponível em: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-23912018000300265](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912018000300265)

- 11.** Stefanovic N, Carsten F, Irvine A. The Exposomes in Atopic Dermatitis. *Allergy*. [Internet]. 2019;1-12. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.13946>
- 12.** Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. [Internet]. 2018;46-55. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091674918316385>
- 13.** Cardoso VM. O Microbioma Humano [Dissertação] [Internet]. Porto: Universidade Fernando; 2015. Disponível: [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5545/1/PPG\\_21839.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5545/1/PPG_21839.pdf)
- 14.** Maurice CF, Haiser JH, Turnbaugh PJ. Xenobiotics Shape the Physiology and Gene Expression of Active Human Gut Microbiome. Elsevier Inc. [Internet]. 2013;39-50. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867412014286>
- 15.** Igarashi A, Fujita H, Arima K, Inoue T, Dorey J, Fukushima A, et al. Health-care resource use and current treatment of adult atopic dermatitis patients in Japan: A retrospective claims database analysis. *Journal of Dermatology*. [Internet]. 2019;652-661. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1346-8138.14947>
- 16.** Campos ALB, Araújo FM, Lopes dos Santos MA, Santos A, Pires C. Impact of atopic dermatitis on the quality of life of pediatric patients and their guardians. *Rev. Paul Pediatr*. 2017;5-10.
- 17.** Roxo JP. Atualização no tratamento da dermatite atópica. *Rev Paul Pediatría*. [Internet]. 2006;24(4):356-62. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/4060/406038918011.pdf>
- 18.** Monfrecola G, Balato A. Dermatite atopica: fototerapia. *La scuola dell'atopia*. [Internet]. 2007;287-295. Disponível em: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-88-470-0593-8\\_26](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-88-470-0593-8_26)