

# Dermatite atópica: aspetos clínicos e tratamentos

## SUMÁRIO

A dermatite atópica é a doença inflamatória eczematosa mais comum da pele, apresentando lesões que tipicamente aparecem como pápulas e como placas eritematosas e escamosas mal demarcadas. As lesões ocorrem mais frequentemente nas superfícies de flexão dos joelhos, nos cotovelos e pulsos e estão associadas a prurido moderado a grave. Este artigo centra-se na apresentação clínica da dermatite atópica e nas opções de tratamento. Outros tópicos relacionados incluem a epidemiologia, a patogénese, os fatores de risco, os fatores desencadeantes e os diagnósticos diferenciais.

**Palavras-chave** terapêuticas anti-inflamatórias, dermatite atópica, biológicos, eczema, lesões, fototerapia, fatores de risco, ensaios

**Como referência** Geng RSQ, Sibbald RG. Atopic Dermatitis: clinical aspects and treatments. WCET® Journal 2024;44(2):29-36

**DOI** <https://doi.org/10.33235/wcet.44.2.29-36>

## INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (AD), ou eczema atópico, é a doença inflamatória eczematosa mais comum da pele, com uma prevalência de 15% ao longo da vida.<sup>1</sup> Embora possam ser afetados pacientes de todas as idades, o início da doença atinge o seu pico na infância, com 90% dos casos a ocorrerem antes dos 5 anos de idade.<sup>2</sup> A prevalência da AD aumentou duas a três vezes ao longo das últimas 3 décadas.<sup>3</sup>

A patogénese da AD é multifatorial e envolve interações complexas entre a barreira cutânea, fatores genéticos e exposições ambientais. A disfunção da barreira cutânea pode ser caracterizada pelo aumento da perda de água trans epidérmica, pelo aumento do pH da pele ou pela diminuição dos níveis de ceramidas, de humectantes e de proteínas estruturais. Outros desafios à função de barreira da pele incluem a expressão anómala de filagrina (FLG; uma proteína que liga as fibras de queratina na epiderme) ou o uso excessivo de sabão, o que também pode aumentar a permeabilidade da pele.<sup>4</sup> À medida que os mastócitos e os basófilos estão sensíveis aos antigénios ambientais, é desencadeada uma reação de hipersensibilidade mediada pela imunoglobulina E do tipo I, a libertação de citocinas e a inflamação, que resulta frequentemente em prurido intenso. O coçar das lesões resulta em mais danos na barreira cutânea, designando-se por ciclo comichão-arranhão. De forma crónica, isto pode levar a um agravamento da inflamação e da liquenificação.<sup>5</sup>

Com o desconforto físico e com a aparência cosmética das lesões da AD, os pacientes podem enfrentar desafios psicossociais significativos, incluindo angústia social, embaraço e limitação de atividade.<sup>6</sup> Dado o potencial impacto na qualidade de vida e com o aumento da incidência, esta revisão centrar-se-á nas características clínicas da AD e nas opções de tratamento disponíveis.

## FATORES DE RISCO

A dermatite atópica faz parte da tríade atópica que consiste na AD, asma e rinite alérgica. Existem vários fatores de risco para o desenvolvimento da AD, sendo o preditor mais forte uma história familiar positiva para qualquer doença atópica, especialmente a AD. Os genes implicados incluem o FLG, o grupo de citocinas T<sub>H</sub>2 e o LRR32 (que codifica a glicoproteína A de repetição predominante).<sup>7</sup>

Foram igualmente identificados fatores de risco ambientais: Viver num ambiente urbano, um clima seco, baixa exposição à luz UV e uma dieta rica em hidratos de carbono simples e ácidos gordos polinsaturados estão todos associados a um maior risco de AD.<sup>7</sup> No Quadro 1 resumem-se os fatores de risco associados à AD.

## CLASSIFICAÇÕES CLÍNICAS

Embora a apresentação clínica da AD seja heterogénea, com várias características e sintomas, as lesões são tipicamente caracterizadas pela existência de pápulas mal demarcadas, escamosas e eritematosas que coalescem em placas com prurido intenso, mais frequentemente encontradas nas superfícies de flexão dos joelhos, cotovelos e pulsos. As características clínicas da AD são descritas no Quadro 2, sendo as características essenciais, principais e secundárias indicadas com base nas diretrizes da Academia Americana de Dermatologia.<sup>2</sup> Devido à grande variação na apresentação clínica da AD, existe um amplo diferencial, descrito no Quadro 3. A classificação da AD baseia-se na serologia do biomarcador (IgE), na acuidade da apresentação e na idade de início. As apresentações clínicas da AD são apresentadas na Figura 1.

**Ryan S Q Geng\***

MSc

Temerty School of Medicine, Universidade de Toronto, Toronto, Ontário, Canadá

**R Gary Sibbald**

MD Med FRCPC (Med Derm) FAAD MAPWCA JM

Escola Dalla Lana de Saúde Pública e divisão de Dermatologia, Departamento de Medicina, Universidade de Toronto

\* Autor correspondente

### Classificação por níveis séricos de IgE

**Extrínseco.** O subtipo extrínseco caracteriza-se por níveis elevados de IgE total (>200 kU/L) em resposta a alérgenos proteicos específicos, tipicamente do género *Dermatophagoides* de ácaros, incluindo *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farina*. As principais citocinas elevadas incluem a interleucina 4 (IL-4), IL-5 e IL-13, características de uma resposta T<sub>H</sub>2. O subtipo extrínseco resulta de uma função de barreira cutânea deficiente, com 20% a 30% dos pacientes com variantes patogénicas de FLG, sendo muito mais comum do que o subtipo intrínseco.<sup>9</sup>

Quadro 1 Fatores associados ao aumento do risco de desenvolver Dermatite Atópica.

Categorias de fatores de risco	Descrição
Genética	Histórico familiar - Dermatite atópica - Asma - Rinite alérgica Genes - FLG - LRRC32 - Grupo de citocinas TH2
Ambiental	Dieta (rica em hidratos de carbono simples e ácidos gordos polinsaturados) Clima seco Nível de educação elevado do agregado familiar Baixa exposição aos raios ultravioleta Exposição repetida a antibióticos antes dos 5 anos de idade Família de pequena dimensão Ambiente urbano

**Intrínseco.** O subtipo intrínseco é caracterizado por níveis normais de IgE total (<200 kU/L) e mostra uma predileção sexual pelas mulheres. A principal citocina elevada é o interferão  $\gamma$ , caraterístico de uma resposta T<sub>H</sub>1. Embora a barreira cutânea esteja intacta no subtipo intrínseco, os metais e os haptenos podem ainda penetrar na pele e vir a desencadear uma resposta.<sup>9</sup>

### Classificação por acuidade de apresentação

Com base na acuidade da apresentação, as lesões individuais da AD podem ser classificadas em categorias agudas, subagudas ou crónicas. Um indivíduo com AD pode apresentar uma combinação de lesões em qualquer uma destas diferentes fases.

**Aguda.** As lesões agudas apresentam-se como pápulas papulovesiculares eritematosas mal demarcadas e através de erupções em placas com bolhas, lacrimejamento e/ou formação de crostas. Pode também estar presente um edema generalizado, com ou sem escamas. O coçar pode originar erosões e pústulas que são suscetíveis de infeção secundária, em particular com *Staphylococcus aureus*.<sup>10</sup>

**Subaguda.** As lesões subagudas manifestam-se como placas e pápulas escamosas eritematosas mal demarcadas.<sup>10</sup>

**Crónica.** As lesões crónicas podem envolver liquenificação (espessamento da pele com aumento da visibilidade das marcas cutâneas) devido ao coçar repetido ao longo do tempo e à escala.<sup>10</sup>

### Classificação por idade de início

**Infantil (desde 2 semanas a 2 anos de idade).** A AD de início infantil apresenta-se tipicamente com lesões caracterizadas por pápulas e vesículas pruriginosas com exsudado seroso e/ou crostas associadas, mais frequentemente afetando a cabeça e o pescoço. As lesões normalmente aparecem primeiro como eritema e descamação nas bochechas, que depois se estendem à testa, ao couro cabeludo e ao pescoço. As superfícies extensoras são também frequentemente afetadas devido a



Figura 1 Apresentações clínicas da Dermatite Atópica

A, Placas eritematosas mal demarcadas com escamas finas no aspeto flexural do cotovelo. B, Placas eritematosas bem demarcadas distribuídas pela face dorsal dos pés, tornozelo e abaixo do joelho. C, Mancha eritematosa mal demarcada na zona de flexão do pulso.

Quadro 2 Características e sintomas da AD.

Características e sintomas	Descrição
<b>Características essenciais<sup>a</sup></b>	
Eczema	- Um termo geral para descrever a pele que tem uma aparência de erupção cutânea, comichão ou inflamação - Distribuição específica por idade: Crianças: facial, pescoço, extensor Adultos: flexor - Poupadas a virilha e a axila
Prurido	- Sensação de comichão intensa - Coçar ou esfregar pode agravar ainda mais a AD, levando a um espessamento ao longo do tempo, aumentando o risco de infecção secundária
<b>Principais características<sup>b</sup></b>	
Atopia	- Antecedentes pessoais ou familiares de doenças atópicas, incluindo a AD, asma e a rinite alérgica - Aumento da reatividade da imunoglobulina E
Idade precoce de início	- Mais comum entre os 3 e os 6 meses de idade - 90% dos casos ocorrem antes dos 5 anos de idade
Xerose	- Secura em áreas sem uma inflamação aparente, geralmente em ambientes de baixa humidade - Afeta frequentemente as pernas, mas pode ser generalizada
<b>Características menores<sup>c</sup></b>	
Pregas anteriores do pescoço	Dobras horizontais no pescoço médio-anterior
Pregas de Dennie-Morgan	Pregas horizontais duplas escuras e simétricas por baixo das pálpebras inferiores
Proeminência folicular	Aspetto de "papo de galo" dos folículos
Sinal de Hertoghe	Perda do terço lateral das sobrancelhas devido ao coçar repetido
Ictiose vulgar	Escamas geralmente secas e espessas. Nas canelas pode também apresentar finas escamas branco-acastanhadas. Manifesta-se tipicamente como resultado de mutações FLG nulas, herdadas num padrão autossômico semidominante
Queratose pilar	Escamas espessas com eritema variável à volta dos folículos pilosos. Início típico na infância e afeta frequentemente as coxas anteriores, os braços extensores e também as faces laterais
Hiper linearidade palmar/plantar	Pregas exageradas, mais frequentemente nas palmas das mãos do que nas plantas dos pés; associadas a mutações FLG nulas
Hiper pigmentação periorbital	Pigmentação cinzenta-violeta-castanha da pele à volta dos olhos devido a edema e a fricção repetidos
Pitíriase alba	Manchas Hipo pigmentadas mal demarcadas com descamação fina, presentes normalmente na face e no pescoço. Mais frequentemente em crianças e em adultos jovens
Dermatografismo branco	Resposta de branqueamento ao toque da pele com a parte de trás da unha devido a um excesso de vasoconstrição capilar e de edema local. Frequentemente sem pápulas

Abreviatura: AD, Dermatite Atópica; FLG, filagrina.

<sup>a</sup> As características essenciais são aquelas que têm de estar presentes para que seja efetuado um diagnóstico de AD.

<sup>b</sup> As características principais são aquelas que são observadas na maioria dos casos e que podem apoiar um diagnóstico de AD.

<sup>c</sup> As características menores são menos frequentemente observadas, mas podem ajudar a sugerir um diagnóstico de AD.

Adaptado com permissão de Maliyar et al (2018).<sup>8</sup>

traumatismos provocados pelo gatinhar. Com o tempo, o coçar e esfregar pode resultar em crostas e em liquenificação (espessamento e aumento das marcas na superfície da pele).<sup>8</sup>

### **Infância (desde os 2 anos de idade até à puberdade).**

Na AD de início na infância, o envolvimento facial é menos proeminente e, em vez disso, os pés, os tornozelos, os pulsos e o aspeto flexural dos joelhos e cotovelos são mais frequentemente envolvidos. As lesões apresentam-se tipicamente secas com placas liquenificadas, pápulas, erosões (rutura da epiderme com a base epidérmica) e/ou crostas.<sup>8</sup>

**Adulto (pós-puberdade).** Semelhante à AD infantil, a AD no adulto envolve principalmente as regiões flexurais, mas também afeta com mais frequência a face e o pescoço. As lesões apresentam-se tipicamente através de placas e pápulas simétricas, secas e escamosas. É frequente observarem-se escoriações e liquenificação, enquanto as crostas e a exsudação são menos frequentes.<sup>8</sup>

## **PONTUAÇÃO DA GRAVIDADE**

Uma vez realizado o diagnóstico de AD, a descrição da gravidade da doença pode orientar a seleção do tratamento. As ferramentas para avaliação da gravidade mais frequentemente utilizadas são o Eczema Area and Severity Index (EASI) e o SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD). Embora ambas as ferramentas incluam a extensão do eritema, tumefação, escoriação, liquenificação e área corporal afetada, o SCORAD também considera medidas subjetivas do doente.<sup>11</sup> O Quadro 4 apresenta um resumo dos estratos de classificação da gravidade para o EASI e o SCORAD.

## **TRATAMENTOS DA AD**

Estão disponíveis várias opções para o tratamento das lesões da AD para proporcionar alívio sintomático aos pacientes e quebrar o ciclo comichão-arranhão, de forma a evitar a

progressão da doença e o desenvolvimento de uma infeção secundária. Aconselhar os pacientes a utilizar com regularidade hidratantes com emolientes, humectantes e agentes oclusivos para melhorar a barreira cutânea, proporcionar algum alívio do prurido e prevenir futuras crises.<sup>12</sup> Os pacientes com AD devem evitar produtos com fragrâncias para minimizar uma potencial exposição a alergénios. Discuta a importância de identificar e evitar fatores que desencadeiam ou exacerbam as lesões da AD.<sup>13</sup> No Quadro 5 apresentam-se uma lista de fatores desencadeantes comuns e o Quadro 6 apresenta um resumo das opções de tratamento para a AD.

### **Tratamentos farmacêuticos tópicos**

**Hidratantes tópicos.** A pedra angular da terapia da AD consiste na utilização regular de hidratantes. Os hidratantes podem conter uma combinação de humectantes, de oclusivos e de emolientes que ajudam a proteger a barreira cutânea. Os humectantes são substâncias hidrofílicas que retêm a água, os oclusivos são substâncias hidrofóbicas que formam uma camada física sobre a pele de forma a reter a água por baixo e os emolientes preenchem os espaços entre as células mortas da pele para a suavizar.

Para além de ajudarem os pacientes a gerir a secura e a comichão das lesões ativas da AD, os hidratantes podem também prolongar a recidiva. Num ensaio que envolveu 44 pacientes com lesões de AD tratadas com betametasona 0.1% em creme, aqueles que aplicaram um creme hidratante contendo ureia como única terapêutica de manutenção tiveram uma recaída após mais de 180 dias, em média, em comparação com 30 dias para os pacientes que não utilizaram qualquer terapêutica de manutenção.<sup>14</sup>

**Corticosteroides tópicos.** Os corticosteroides apresentam propriedades anti-inflamatórias que são utilizadas para o tratamento de crises agudas e de comichão. Num ensaio que envolveu 40 pacientes, os que foram tratados todas as noites, durante 4 semanas com furoato de mometasona 0.1% em

Quadro 3 Diagnósticos diferenciais da Dermite Atópica e características distintivas.

<b>Diagnósticos diferenciais</b>	<b>Características distintivas</b>
Candidíase	Lesões cutâneas frequentemente acompanhadas de paroníquia e de aftas. O eritema flexural é acompanhado por pápulas ou por pústulas satélites.
Dermite de contacto	A localização e a forma da lesão dependem da natureza da exposição ao alergénio ou ao irritante. Margens discretas e bem demarcadas apresentando edema.
Impetigo	As lesões eritematosas são bem demarcadas e dolorosas, com crostas apresentando cor de mel.
Dermite numular	As lesões são bem demarcadas e apresentam-se mais frequentemente nas extremidades.
Psoríase	As lesões em placa encontram-se bem demarcadas, espessas, aparecem mais frequentemente nas superfícies extensoras e localizam-se em áreas de trauma (fenómeno de Koebner). Picadas nas unhas e envolvimento das articulações. Nos bebés envolve frequentemente a zona das fraldas.
Sarna	Padrões visíveis de orifícios e de pústulas palmo-plantares. Contagioso.
Dermite seborreica	As lesões geralmente apresentam-se como manchas cor-de-rosa com escamas oleosas branco-amareladas e são frequentemente Hipo pigmentadas. Sem escoriações. Normalmente antes dos 2 anos de idade desaparece o início infantil.
Tinha	As lesões são eritematosas e bem demarcadas, apresentando clareamento central e bordadura avançada.

creme, obtiveram uma redução de 77% na pontuação SCORAD, em comparação com 17% no caso do controlo com vaselina ( $P < 0.001$ ).<sup>15</sup> Os corticosteroides são classificados pela sua potência e a escolha do corticosteroide deve ser orientada pela idade do doente, pela região do corpo afetada e pela gravidade da doença. Geralmente, os corticosteroides de baixa potência são utilizados em doenças mais ligeiras, em pacientes mais jovens e em áreas que envolvem a face e as pregas (regiões intertriginosas).<sup>8</sup> A utilização prolongada de corticosteroides tópicos está associada a uma maior diminuição da função da barreira cutânea, atrofia cutânea, telangiectasia e púrpura, podendo também induzir ou agravar a rosácea e a dermatite perioral. Como tal, os corticosteroides só são recomendados para o tratamento de curto prazo das crises e para o controlo dos sintomas. Para proporcionar um alívio rápido das crises agudas podem também ser administradas injeções intradérmicas de corticosteroides.

**Inibidores tópicos da calcineurina (tacrolimus e pimecrolimus).** O tacrolimus e o pimecrolimus são inibidores da calcineurina que apresentam propriedades anti-inflamatórias e de preservação da barreira cutânea utilizados no tratamento da AD. Num ensaio, 49 pacientes que aplicaram tacrolimus 0.1% pomada duas vezes por dia até 22 dias obtiveram uma redução de 72% na pontuação do EASI, em comparação com 26% para o veículo ( $P < 0.001$ ).<sup>16</sup> Ao contrário

dos corticosteroides, a utilização prolongada de tacrolimus ou pimecrolimus não está associada a atrofia cutânea; podem ser utilizados de forma a reduzir a carga de corticosteroides ou para manutenção.<sup>17</sup> Os pacientes podem sentir ardor ou picadas durante a aplicação, mas o arrefecimento do produto no frigorífico antes da aplicação pode aliviar esta sensação.

**Inibidores tópicos da fosfodiesterase-4 (crisaborol).** O crisaborol é um inibidor da fosfodiesterase-4 com eficácia no tratamento da AD através da regulação negativa da produção de citocinas pró-inflamatórias. Num estudo que envolveu 400 pacientes, aqueles que foram tratados com crisaborol 2% pomada duas vezes por dia durante 4 semanas obtiveram uma redução média de 60% na pontuação EASI, em comparação com 43% para o veículo ( $P = 0.0002$ ).<sup>18</sup> O crisaborol é geralmente bem tolerado e é uma outra opção de tratamento da AD que não utiliza esteroides.

**Agentes anti-infecciosos tópicos.** Os agentes anti-infecciosos são normalmente utilizados como terapêutica adjuvante nos casos em que existe uma infeção associada ou se se acredita que um fator microbiano (por exemplo, *S aureus*) está a agravar a AD.

O ácido fusídico e a mupirocina são antibióticos utilizados para combater as bactérias estafilocócicas e estreptocócicas e podem ser eficazes no tratamento da AD se a colonização por *S aureus* for um fator patogénico contribuinte. Num ensaio que envolveu 239 pacientes, os pacientes tratados com ácido fusídico a 2% mais creme de hidrocortisona a 1% apresentaram melhorias significativas em fatores como o eritema, o prurido e a descamação, em comparação com os pacientes tratados apenas com creme de ácido fusídico a 2% ou creme de hidrocortisona a 1% ( $P = 0.009$ ).<sup>19</sup>

A imersão em lixívia (hipoclorito de sódio) é uma outra opção para reduzir a colonização por *S aureus*. Os pacientes podem misturar um quarto a meia chávena de solução de lixívia a 6% em uma banheira cheia de água e deixar em imersão durante 5 a 10 minutos.

#### Tratamentos farmacêuticos sistémicos

**Corticosteroides.** Embora os corticosteroides possam ser tomados por via oral, tal não é frequentemente recomendado

Quadro 4 Estratos de classificação da gravidade EASI e SCORAD.

Severo	Pontuação EASI	Pontuação SCORAD
Limpo	0	0-9.9
Suave	0.1-5.9	10-28.9
Moderado	6-22.9	29-48.9
Severo	23-72	49-103

Abreviatura: EASI, Eczema Area and Severity Index; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis.

Quadro 5 Fatores desencadeantes e exacerbanes da Dermatite Atópica.

Tipo	Exemplos
Alergénios transportados pelo ar	Pelo de animais, ácaros do pó, bolor, pólen
Irritantes alérgicos	Água dura, solventes
Irritantes de contacto	Fragrâncias, lâ (lanolina)
Ambiental	Alterações climáticas (por exemplo, diminuição da humidade, temperaturas mais frias), exposição prolongada ao calor
Alergénios alimentares	Ovo, peixe, leite, amendoim, marisco, soja, trigo
Microrganismos	Bactérias: Espécies de <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , espécies de <i>Streptococci</i> Leveduras e Fungos: Espécies de <i>Candida</i> , de <i>Malassezia</i> e de <i>Trichophyton</i>
Fisiológico/psicológico	Stress, suor

devido às crises de recuperação após a interrupção e aos efeitos adversos associados à utilização de corticosteroides sistêmicos (por exemplo, aumento de peso, diabetes, perda muscular, hemorragias gastrointestinais, etc.). No entanto, os corticosteroides sistêmicos podem ter benefícios no tratamento de crises agudas graves.<sup>20</sup>

**Inibidores da calcineurina (ciclosporina).** A ciclosporina é um inibidor da calcineurina com propriedades anti-inflamatórias que é útil no tratamento de formas graves ou recalcitrantes da AD que não responderam à terapêutica tópica. Num ensaio que envolveu 46 pacientes, os que foram tratados com ciclosporina 5 mg/kg por dia durante 6 semanas obtiveram uma melhoria média de 55% na pontuação total da avaliação da gravidade corporal; em contraste, os que receberam placebo pioraram 4% ( $P=0.0002$ ).<sup>21</sup> Embora a ciclosporina ofereça um alívio rápido, os seus efeitos não são duradouros e é necessária uma terapêutica de manutenção para evitar recaídas.<sup>22</sup> A insuficiência renal é uma preocupação para iniciar o tratamento com ciclosporina e esta deve ser cuidadosamente monitorizada.

**Análogos das purinas (azatioprina).** A azatioprina é um imunossupressor otimizador de corticosteroides utilizado em várias doenças inflamatórias da pele, incluindo a AD. Num ensaio que envolveu 37 pacientes, os que foram tratados com azatioprina 2.5 mg/kg por dia durante 12 semanas relataram uma melhoria média de 26% em fatores que incluíam eritema, secura e liquenificação, em comparação com 3% para o placebo ( $P<0.01$ ).<sup>23</sup> Embora a azatioprina tenha indicações semelhantes às da ciclosporina para o tratamento da AD, é menos preferida para crises agudas porque não atua tão rapidamente. A hepatotoxicidade constitui uma preocupação para o início do tratamento com azatioprina.

**Inibidores do ácido fólico (metotrexato).** O metotrexato tem propriedades imunossupressoras e em casos moderados a graves pode ser utilizado em doses baixas para suprimir os sintomas e as crises de AD. Num estudo que envolveu 40 pacientes, o metotrexato foi tão eficaz como a ciclosporina.<sup>24</sup> Os pacientes tratados com metotrexato 7.5 mg/wk obtiveram

uma redução média de 26 pontos SCORAD, em comparação com uma redução de 25 pontos para os pacientes tratados com ciclosporina 2.5 mg/kg por dia ( $P=0.93$ ).<sup>24</sup> Tal como com a azatioprina, a hepatotoxicidade deve ser considerada.

**Inibidores da inosina monofosfato desidrogenase (micofenolato mofetil).** O micofenolato de mofetil é outro imunossupressor que demonstra eficácia no tratamento da AD. Num estudo-piloto, 10 pacientes tratados com 2 g/d durante 4 semanas, seguidos de 1 g/d durante 4 semanas, obtiveram uma diminuição de 55% na pontuação SCORAD ( $P<0.01$ ).<sup>25</sup> O micofenolato não atua tão rapidamente como os corticosteroides ou como a ciclosporina, mas pode permitir alcançar um controlo clínico satisfatório com menos efeitos adversos e ser utilizado como terapêutica de manutenção.

**Produtos biológicos.** Atualmente, os únicos produtos biológicos aprovados para o tratamento da AD são o dupilumab e o tralokinumab, ambos dirigidos à via de sinalização da IL-13. De qualquer forma, estão a ser desenvolvidos muitos outros produtos biológicos.

*Dupilumab.* O dupilumab é um inibidor da IL-4/IL-13 utilizado no tratamento de casos moderados a graves de AD que são relutantes a outras terapias tópicas e sistêmicas. Num ensaio com 671 pacientes, 38% dos pacientes tratados com dupilumab 300 mg por via subcutânea de 2 em 2 semanas e 37% dos pacientes tratados semanalmente durante 16 semanas obtiveram um resultado claro ou quase claro na escala de Avaliação Global do Investigador, em comparação com 10% para o placebo ( $P<0.001$ ).<sup>26</sup> Dupilumab melhora consideravelmente a inflamação e coceira sem toxicidade limitante da dose, mas é um tratamento caro.

*Tralokinumab.* O tralokinumab é um inibidor da IL-13 com indicações de utilização semelhantes às do dupilumab. Num ensaio com 802 pacientes, 25% dos pacientes tratados com tralokinumab 300 mg por via subcutânea de 2 em 2 semanas durante 16 semanas obtiveram EASI de 75, em comparação com 13% dos pacientes do grupo de controlo ( $P<0.001$ ).<sup>27</sup> Enquanto o tralocinumab e o dupilumab são eficazes, o tralocinumab está associado a um menor risco de conjuntivite.

**Inibidores da Janus kinase.** Os inibidores da Janus kinase (JAK) são inibidores de pequenas moléculas que têm como alvo a via de sinalização JAK, a qual está associada a várias citocinas pró-inflamatórias. Num ensaio que envolveu 560 pacientes, 80% dos pacientes tratados com upadacitinib 30 mg por dia durante 16 semanas atingiram um EASI de 75, em comparação com 16% para o placebo ( $P<0.0001$ ).<sup>28</sup> Para além de oferecerem uma elevada especificidade alvo tais como os biológicos, os inibidores da JAK podem ser aplicados topicamente (tofacitinib, ruxolitinib, delgocitinib) ou tomados por via oral (tofacitinib, baricitinib, abrocitinib, upadacitinib), desse modo oferecendo uma via de administração mais simples.

Atualmente, três inibidores da JAK foram aprovados pela Food and Drug Administration dos US para utilização na AD. O primeiro foi o ruxolitinib, um inibidor da JAK1/2, o qual foi aprovado em 2021. Os mais recentes inibidores seletivos da JAK1, upadacitinib e abrocitinib, foram aprovados em 2022. Devido à novidade destes agentes, a informação sobre a sua segurança pode não ser exaustiva, pelo que os clínicos devem considerar um cuidado acrescido. Os inibidores da Janus quinase têm avisos de caixa negra que incluem o aumento do risco de infeção grave, malignidade e alterações

Quadro 6 Opções de tratamento para a Dermatite Atópica.

Terapias tópicas	Terapias sistêmicas
Corticosteróides <sup>a</sup>	Anti-histamínicos <sup>b</sup>
Crisaborol	Azatioprina
Hidratantes <sup>a</sup>	Biológicos
Agentes anti-infecciosos <sup>b</sup>	Dupilumab
Ácido fusídico	Tralokinumab
Mupirocina	Corticosteroides*
Inibidores da calcineurina <sup>b</sup>	Ciclosporina
Pimecrolimus	Inibidores da Janus quinase
Tacrolimus	Metotrexato
	Micofenolato de mofetil
	Fototerapia
	Banda larga UV-B
	Banda estreita UV-B

<sup>a</sup> Terapêuticas de primeira linha.

<sup>b</sup> Terapias de segunda linha.

dos níveis lipídicos. A Food and Drug Administration dos US acrescentou avisos adicionais de caixa negra para os inibidores de JAK em 2022 devido a um risco acrescido de acontecimentos cardiovasculares adversos, incluindo ataque cardíaco, acidente vascular cerebral e formação de coágulos sanguíneos. No entanto, este resultado foi obtido num ensaio que estudou a incidência de eventos cardiovasculares adversos graves em pacientes com mais de 50 anos, com artrite reumatoide e pelo menos um fator de risco cardiovascular tratados com tofacitinib, com quase 100% dos pacientes a tomarem metotrexato e mais de 50% a tomarem prednisona em simultâneo.<sup>29</sup> Embora os médicos devam prestar sempre muita atenção às advertências das caixas negras, deve notar-se que os dados demográficos dos pacientes nesse estudo não são representativos dos pacientes com AD, nem o regime de tratamento representa um regime que seria utilizado em pacientes com AD.

**Anti-histamínicos.** Os anti-histamínicos são utilizados como tratamento adjuvante na AD para aliviar a comichão, mas em si não tratam a doença subjacente. Mesmo assim, as histaminas devem ser consideradas nos pacientes que sentem um grande desconforto devido à comichão, porque quebrar o ciclo comichão-arranhão é fundamental para se conseguir prevenir a progressão da doença e as complicações. Isto é especialmente relevante para os pacientes que têm dificuldade em dormir, caso em que os anti-histamínicos sedativos podem proporcionar um alívio.<sup>30</sup>

Para aliviar a comichão durante a noite, utilizar anti-histamínicos de primeira geração (por exemplo, difenidramina, hidroxizina, etc.), os quais possuem um efeito sedativo que ajuda a dormir. Durante o dia, é preferível utilizar anti-histamínicos de segunda geração (por exemplo, cetirizina, bilastina, etc.), os quais são muito menos sedativos devido à sua menor capacidade em atravessar a barreira hematoencefálica.

### Fototerapia

A fototerapia é uma outra opção para os pacientes cuja AD não pode ser controlada apenas com terapêutica tópica ou que apresentam um envolvimento corporal extenso. As modalidades de fototerapia têm demonstrado eficácia no tratamento da AD, incluindo a UV-B de banda larga e a UV-B de banda estreita. A UV-B de banda estreita é considerada a fototerapia de primeira linha, mas a sua utilização pode ser limitada pelo sobreaquecimento e pela transpiração, as quais podem desencadear a AD.<sup>31</sup>

### CONCLUSÕES

A dermatite atópica é a doença inflamatória eczematosa mais comum da pele e esta pode reduzir a qualidade de vida dos pacientes devido ao desconforto físico (comichão, perturbações do sono) e aos efeitos cosméticos adversos. A gestão da AD envolve frequentemente uma combinação de tratamento da doença subjacente e de gestão dos sintomas para ser possível quebrar o ciclo comichão-arranhão, a fim de evitar novas exacerbações e dessa forma promover a remissão da doença. Isto pode ser conseguido através da utilização regular de hidratantes e da prevenção dos fatores desencadeantes, combinados com terapias tópicas ou sistémicas.

### LIÇÕES PRÁTICAS

- A dermatite atópica pode ser classificada em função dos níveis séricos de IgE, da idade de início e do momento da apresentação.
- As lesões da dermatite atópica aparecem tipicamente como placas mal demarcadas, escamosas e eritematosas associadas a prurido intenso, mais frequentemente encontradas nas superfícies de flexão dos joelhos, cotovelos, pulsos e lados dos dedos.
- A utilização de hidratantes com agentes emolientes, humectantes ou oclusivos e a prevenção de fatores desencadeantes são fundamentais para o seu tratamento.
- O tratamento sintomático para aliviar o desconforto físico e quebrar o ciclo comichão-arranhão pode melhorar a qualidade de vida e dessa forma evitar novas exacerbações.
- Terapias com propriedades anti-inflamatórias são a pedra angular do tratamento da DA.

### CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não existirem conflitos de interesse.

### FINANCIAMENTO

Os autores não receberam financiamento para este estudo.

### REFERÊNCIAS

1. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012;7(7):e39803.
2. 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. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):338-51.
3. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368(9537):733-43.
4. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WHI, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(4):689-93.
5. Perkin MR, Strachan DP, Williams HC, Kennedy CT, Golding J, Team AS. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population-based birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(3):221-9.
6. Gochnauer H, Valdes-Rodriguez R, Cardwell L, Anolik RB. The psychosocial impact of atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol* 2017;1027:57-69.
7. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):1.
8. Maliyar K, Sibbald C, Pope E, Sibbald GR. Diagnosis and management of atopic dermatitis: a review. *Adv Skin Wound Care* 2018;31(12):538-50.
9. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: from phenotype to endotype. *Allergol Int* 2022;71(1):14-24.
10. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP, Roh EK. Atopic dermatitis. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. New York: McGraw-Hill Education; 2017:34-40.

11. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2017;177(5):1316-21.
12. Ellis C, Luger T, Abeck D, et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003;148 Suppl 63:3-10.
13. Jones SM. Triggers of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22(1):55-72.
14. Wiren K, Nohlgard C, Nyberg F, et al. Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(11):1267-72.
15. Islam MZ, Ali ME, Wahab MA, Khondker L, Siddique MRU. Efficacy of topical mometasone furoate 0.1% cream in the treatment of atopic dermatitis. *Med Today* 2014;26(1):36-40.
16. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1):637-44.
17. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001;144(3):507-13.
18. Ma L, Zhang L, Kobayashi M, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment in Chinese and Japanese patients aged  $\geq 2$  years with mild-to-moderate atopic dermatitis. *J Dermatol* 2023;50:847-55.
19. Ramsay CA, Savoie JM, Gilbert M, Gidon M, Kidson P. The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone acetate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996;7:S15-S22.
20. Goh MS, Yun JS, Su JC. Management of atopic dermatitis: a narrative review. *Med J Aust* 2022;216(11):587-93.
21. Van Joost T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1994;130(5):634-40.
22. Lee SS, Tan AW, Giam YC. Cyclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis: a retrospective study. *Ann Acad Med Singap* 2004;33(3):311-3.
23. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002;147(2):324-30.
24. Tsakok T, Flohr C. Methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2014;170(3):496-8.
25. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, Boehncke W-H, Kaufmann R, Zollner TM. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2001;137(7):870-3.
26. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375(24):2335-48.
27. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol* 2021;184(3):437-49.
28. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet* 2021;397(10290):2151-68.
29. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022;386(4):316-26.
30. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999;135(12):1522-5.
31. Rodenbeck DL, Silverberg JI, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2016;34(5):607-13.