

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC
PÓS-GRADUAÇÃO ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

KELLEN RONÇANI SIMON

NOVOS TRATAMENTOS E PERSPECTIVAS PARA A DERMATITE ATÓPICA

CRICIÚMA, SC

2015

KELLEN RONÇANI SIMON

NOVOS TRATAMENTOS E PERSPECTIVAS PARA A DERMATITE ATÓPICA

Monografia apresentada ao Setor de Pós-graduação da Universidade do Extremo Sul Catarinense- UNESC, para a obtenção do título de especialista em Farmacologia.

Orientador(a): Prof.^a Esp. Zoê Paulina Feuser

CRICIÚMA, SC

2015

**Dedico este trabalho à minha irmã Karolini,
que manifestou a doença desde criança e me
inspirou na busca de respostas.**

AGRADECIMENTOS

À Deus que me deu forças e me guiou até o final deste trabalho.

À minha família pela paciência e compreensão nos dias que estive ausente, pelo apoio para a realização de minha pesquisa.

Ao meu noivo pelo apoio nas horas difíceis, sempre me dando bons conselhos e me motivando para não desistir.

À minha orientadora pela atenção, pois sem ela eu não teria a oportunidade de confeccionar este trabalho.

RESUMO

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica, recidivante que acomete principalmente crianças desde os primeiros anos de vida e pode persistir até a vida adulta dos pacientes, percorre com períodos de exacerbação e de remissão. É caracterizada pela presença de prurido, pele seca e lesões eczematosas com distribuição característica de acordo com a faixa etária. Caracterizada como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, a prevalência da doença tem aumentado de forma constante, afetando 10-20% das crianças e 1-3% dos adultos em todo o mundo. O presente trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre a doença, destacando os tratamentos habitualmente utilizados na clínica e apresentar novas terapias ainda em estudo. A patogenia da doença envolve uma interação complexa entre fatores que incluem predisposição genética, interações com o ambiente e desencadeadores infecciosos de inflamação. Conclui-se que pacientes refratários devem ter maior atenção ao tratamento proposto, pois podem surgir efeitos adversos graves de acordo com a terapia escolhida.

Palavras-chave: Dermatite atópica. Eczema atópica. Novos tratamentos. Avanços recentes.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease, recurrent that affects mainly children from the earliest years of life and can persist in to adulthood of patients, runs with periods of exacerbation and remission. It is characterized by rash, dry skin and eczematous lesions characteristic distribution according to age group. Characterized as one of the major public health problems in the world, the prevalence of the disease has risen steadily, affecting 10-20% of children and 1-3% of adults world wide. This study aimed to carry out a literature about the disease, high lighting the treatments generally used in the clinic and present new therapies still under consideration. The pathogenesis of the disease involves a complex interaction of factors, including genetic predisposition, environment, and interactions with infectious triggers of inflammation. We conclude that refractory patients should have greater attention to the proposed treatment as they can lead to severe adverse effects according to the chosen therapy.

Keywords: atopic dermatitis. Atopic eczema. New treatments. Recent advances.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação da potência dos medicamentos corticosteróides	28
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DA	Dermatite Atópica
TCA	Teste de Contato Atópico
IGE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
EASI	Eczema Area and Severityindex
SCORAD	Scoring Index of Atopic
ISAAC	International Study of Asthma and Allergy in Children
FDA	Food and Drug Administration
JAK	Enzima Janus Quinase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
3.1 DERMATITE ATÓPICA	14
3.1.1 Etiopatogenia	15
3.1.2 Epidemiologia	17
3.1.3 Achados clínicos	18
3.1.4 Diagnóstico	19
3.1.5 Tratamento	20
3.1.5.1 medidas preventivas.....	21
3.1.5.1.1 <i>Hidratação da pele</i>	21
3.1.5.1.2 <i>Alérgenos alimentares</i>	22
3.1.5.1.3 <i>Uso de prebióticos e probióticos</i>	23
3.1.5.2 Tratamento farmacológico	24
3.1.5.2.1 <i>Medicamentos Anti-histamínicos</i>	26
3.1.5.2.2 <i>Medicamentos Corticosteróides</i>	26
3.1.5.2.3 <i>Medicamentos inibidores tópicos da calcineurina</i>	27
3.1.6 Futuro na terapia da Dermatite Atópica	30
4 METODOLOGIA	33
5 CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

O primeiro aspecto histórico em relação a dermatite atópica refere-se à definição do termo atopia, em artigo publicado no ano de 1933. Discutem-se diversas alterações cutâneas descritas na época como subtipos do grupo das neurodermites, com suas variáveis de nomenclatura, como neurodermite generalizada, prurido generalizado com liquenificação, entre outros. Segundo os autores, a melhor denominação dessas entidades dermatológicas seria a de dermatite atópica (WISE; SULZBERGER, 1993).

A dermatite atópica (DA), também conhecida como eczema atópico é uma doença cutânea inflamatória crônica, que ocorre mais comumente em recém-nascidos e crianças mas pode persistir até a vida adulta dos pacientes, percorre com períodos de exacerbação e de remissão, sendo estes muitas vezes sazonais. É caracterizada pela presença de prurido, pele seca e lesões eczematosas com distribuição característica de acordo com a faixa etária (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

A DA é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, a prevalência da doença tem aumentado de forma constante, afetando 10-20% das crianças e 1-3% dos adultos em todo o mundo. Ela é frequentemente a primeira manifestação clínica de doença atópica, antecedendo a asma e a rinite alérgica. Provavelmente metade das crianças com dermatite atópica desenvolvem alguma outra forma de doença atópica em outras fases da vida (CAMELO-NUNES et al 2004; LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

A patogenia da doença envolve uma interação complexa entre fatores que incluem predisposição genética devido a uma função alterada da barreira cutânea ou imunológica, interações com o ambiente, tais como exposição a alimentos e alérgenos, e desencadeadores infecciosos de inflamação (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

A DA é uma doença inflamatória bifásica, a fase inicial ou aguda é mediada por reação de hipersensibilidade imediata ou tipo I, com predomínio de células Th2 e a fase tardia ou crônica é mediada por reação de hipersensibilidade retardada ou tipo IV, com predomínio de células Th1 (WOLLENBERG et al, 2000; ROXO JUNIOR, 2006).

A pele do paciente com DA é mais suscetível a infecções ou a colonizações por microorganismos. Um fator facilitador dessas infecções é a deficiência de peptídeos antimicrobianos, que são sintetizados na epiderme e são componentes do sistema imunológico inato necessário ao funcionamento rápido e efetivo na defesa do hospedeiro contra bactérias, fungos e vírus (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

Williams e colaboradores (1994) validaram um conjunto de critérios de classificação da DA para a utilização na prática diária. O paciente deve apresentar prurido, junto com três ou mais dos seguintes achados: história de dermatite flexural ou cervical; história de alergia respiratória no paciente ou parente de primeiro grau; pele seca generalizada no último ano; lesões eczematosas ocorrendo antes dos dois anos de idade; e eczema presente.

O controle da DA consiste principalmente no afastamento de fatores irritantes, hidratação adequada da pele e controle da inflamação e prurido. Assim, uma das principais estratégias para o tratamento do paciente com DA é a recuperação da barreira cutânea e manutenção de sua integridade (LEUNG, 2013).

Os medicamentos anti-histamínicos são preferencialmente utilizados para controlar o prurido cutâneo, melhorando inclusive a qualidade do sono devido à sua ação sedativa central (HERMAN; VENDER, 2003). Os corticosteróides tópicos atuam como importantes agentes anti-inflamatórios, controlam o prurido e lesões eczematosas, mas podem apresentar efeitos colaterais graves, especialmente locais. A grande indicação da corticoterapia tópica reside no controle das crises (CASTRO et al, 2006; CHEN et al, 2010).

Os imunomoduladores tópicos ou inibidores da calcineurina são uma nova classe de medicamentos utilizados no controle da inflamação na DA. Porém este tratamento deve ser controlado para garantir a melhora do quadro alérgico sem comprometer a função imunológica do organismo (HANIFIN et al, 2001; CHEN et al, 2010).

A maioria dos casos de dermatite atópica é bem controlada com medicação tópica. A utilização de inibidor de leucotrienos em pacientes com dermatite atópica com discreta resposta ao tratamento com anti-histamínicos e corticosteróides tópicos mostrou-se útil em reduzir o prurido, melhorar o padrão do sono e diminuir a extensão das lesões (CHEN et al, 2010; CASTRO et al 2006).

Nos casos em que as medidas preventivas e a medicação tópica mais agressiva não funcionam adequadamente para obter o controle do processo inflamatório, considera-se a utilização de imunomoduladores sistêmicos em altas doses. Porém, estes tratamentos apresentam diversos efeitos colaterais e são necessários estudos controlados para determinar o risco-benefício da utilização (ROXO JUNIOR, 2006; CASTRO et al 2006).

Com o passar dos anos crescem as pesquisas relacionadas a esta doença e novos tratamentos estão sendo sugeridos, portanto este trabalho irá apresentar as atualizações na terapia da DA.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo teve como objetivo fazer um levantamento bibliográfico sobre a Dermatite Atópica, abordando epidemiologia, etiopatogenia, manifestações clínicas e reforçando a importância do diagnóstico bem como os tratamentos encontrados na atualidade para esta doença.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 DERMATITE ATÓPICA

A DA é uma doença de multifatorial de curso crônico, em que anormalidades da resposta imune e da constituição da barreira cutânea exercem um papel relevante nas crises da enfermidade. A barreira cutânea apresenta alterações de ordem genética, mas sofre interferências de caráter neurológico, imunológico e ambiental. Alterações na barreira prejudicam sua função, como o controle de permeabilidade, exacerbando o prurido, levando a uma piora concomitante do processo inflamatório (ADDOR e AOKI, 2010; MADISON, 2003).

A epiderme tem a hidratação assegurada em decorrência da ação de um líquido, que é denominado manto hidrolipídico, composto por água, sais minerais, vitaminas, enzimas e gorduras. A DA está associada à marcada diminuição na função da barreira da pele, causada por redução de filagrina, loricina e ceramida, bem como aumento no número de enzimas proteolíticas endógenas e na perda de água transepidermica, responsáveis pela pele seca característica (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

A filagrina é a proteína chave na diferenciação terminal da epiderme e na formação da barreira cutânea, sugere-se que esse defeito pode causar a diminuição na função da barreira cutânea, permitindo grande exposição a antígenos, alérgenos e substâncias químicas ao sistema imune (KEZIC et al, 2008).

A diminuição da função da barreira cutânea é a primeira manifestação da doença na infância, seguida pelo desenvolvimento de doenças respiratórias alérgicas, como asma e rinite. Estas doenças tem características em comum e aproximadamente 60% das crianças com DA apresentam asma e 35% das mesmas, rinite. A região cromossômica relacionada com a DA difere daquela que tem relação com as doenças alérgicas respiratórias, fato que sugere alterações genéticas diferentes. Assim, a etiologia comum que pode promover a ocorrência destas doenças em um mesmo indivíduo, seria a alteração da barreira cutânea que acontece devido a uma mutação genética e assim os alérgenos, as substâncias irritantes e os microrganismos, podem induzir respostas imunológicas através da pele (SPERGEL e PALLER, 2003; LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

A ocorrência destas respostas está amparada em estudos prévios que demonstram características imunológicas em comum aos dois grupos de doenças, DA e alergia respiratória, assim como na observação da maior positividade do teste de contato atópico (TCA), realizado com alérgenos que induzem uma reação de imunoglobulina E (IgE) mediada, em portadores de DA quando comparados aos indivíduos com alergia respiratória e não alérgicos, fato que reforça a possibilidade do comprometimento funcional da barreira cutânea nestes indivíduos (RODRIGUES et al, 2011; SPERGEL e PALLER, 2003).

Gustafsson e colaboradores (2000), avaliaram 94 crianças com DA por um período de oito anos e observaram que 43% das crianças apresentavam asma e 45% apresentaram rinite alérgica. Este estudo também mostrou uma estreita relação entre a gravidade da DA e o desenvolvimento posterior de asma e níveis séricos elevados de IgE total e específica.

A DA tem caráter hereditário, mas o tipo de herança ainda não foi estabelecido. Acredita-se que a herança seja poligênica. Pesquisas têm revelado um particular interesse no estudo do cromossomo 5q 31-33, onde se encontra a família dos genes das citocinas de perfil Th2. Wahn (2000) concluiu que tanto a asma como as demais doenças alérgicas são desordens geneticamente heterogêneas e os diferentes fenótipos atópicos são, provavelmente, o resultado de uma herança poligênica e de interações complexas entre genes e fatores ambientais (CHEN; YAN; WANG, 2010; LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

3.1.1 Etiopatogenia

A etiopatogenia da DA ainda não está completamente esclarecida, sendo considerada uma doença multifatorial, com fatores intrínsecos e extrínsecos envolvidos em sua gênese. Em relação a imunidade humoral, o principal achado laboratorial é um aumento da IgE sérica total, em percentual que varia de 70 a 80% dos casos. Alguns autores correlacionam os títulos séricos totais de IgE com a gravidade das manifestações clínicas, o que entretanto, ainda não está bem definido (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

Os indivíduos alérgicos ou atópicos produzem IgE após o contato com alérgenos mesmo em baixas concentrações. Essa resposta ocorre no local de entrada

do alérgeno no organismo, mais comumente em superfícies mucosas, pele ou linfonodos locais. A IgE produzida sensibiliza em primeiro lugar os mastócitos locais, provocando reações alérgicas imediatas com liberação de histamina; a IgE excedente entra na circulação e liga-se a receptores tanto nos basófilos circulantes como nos mastócitos fixados nos tecidos por todo o organismo, desencadeando as reações sistêmicas (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

Existem evidências de que há aumento dos níveis séricos totais de IgE nos pacientes com DA, porém existem dificuldades em se definirem os valores normais da IgE sérica, uma vez que, como ocorre com as demais imunoglobulinas, o nível de IgE no soro é flutuante. Diversos relatos na literatura propõem que a IgE teria tendência a apresentar níveis mais altos nos pacientes com quadros alérgicos mais graves (WEBER et al, 2005).

Após a exposição alérgica, na fase de sensibilização, logo após ser sintetizada pelos plasmócitos, a IgE pode ser detectada no soro, mas a maior parte encontra-se fixada aos basófilos e aos mastócitos pelos receptores de alta afinidade. Esses receptores aprisionam a IgE através do terceiro domínio da região constante da cadeia pesada. Quando ocorre novo contato com o antígeno, inicia-se a fase efetora, com a formação de uma ponte que permite a ligação bivalente de duas moléculas da IgE com o alérgeno. Esse processo desencadeia a degranulação celular, com liberação e neoformação de inúmeros mediadores e citocinas (SARINHO e CRUZ, 2006).

Os eosinófilos contribuem para a inflamação alérgica pela secreção de citocinas e mediadores que causam também dano tecidual. A inflamação da pele atópica acontece pela expressão local de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. As citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa e interleucina 1 (IL-1) de células residentes ligam-se a receptores no endotélio vascular, ativando vias de sinalização celular que levam à indução de moléculas de adesão em células endoteliais vasculares. Estes eventos iniciam o processo de conectar, ativar e aderir ao endotélio vascular, seguido de extravasamento de células inflamatórias na pele (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

A DA aguda está associada à produção de citocinas auxiliares T tipo 2 (Th2), principalmente interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13), que medeiam a troca do isótopo de imunoglobulina para IgE e aumentam a expressão de moléculas

de adesão nas células endoteliais. Em contraste, a interleucina 5 (IL-5) está envolvida no desenvolvimento e na sobrevivência do eosinófilo, predominando na DA crônica. Diversos estudos demonstram que na DA aguda as células T tipo Th2 aumentam a inflamação alérgica da pele. Durante a fase crônica da doença há uma troca por células Th1 (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

Existem diversas hipóteses que tentam explicar porque alguns indivíduos tornam-se atópicos e outros não. Supõem-se que em indivíduos geneticamente susceptíveis as influências do meio ambiente, tanto no útero como nos primeiros anos de vida, possam desencadear manifestações da doença. Isto está relacionado ao fato dos linfócitos fetais humanos apresentarem um perfil predominantemente Th2, como consequência da ação intrauterina de hormônios e citocinas placentárias e da exposição alérgica transplacentária (BOECHAT e FRANÇA, 2008).

3.1.2 Epidemiologia

A maior parte dos casos de DA inicia-se na infância, sendo que 60% surgem durante o primeiro ano de vida e 85% até os cinco anos de idade. A prevalência dessa doença na cidade de São Paulo está em torno de 13% nas crianças de 6 e 7 anos de ambos os gêneros, e na faixa etária de 13 e 14 anos, estão com 12% no gênero masculino e 15% no feminino, segundo o estudo ISAAC - *International Study of Asthma and Allergy in Children* (YAMADA et al, 2002).

Desde os anos de 1960, triplicou a ocorrência de DA. As estimativas mais recentes indicam que a DA é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, com prevalência de 10 a 20% em crianças nos Estados Unidos da América, norte e oeste da Europa, África urbana, Japão, Austrália. A prevalência de DA em adultos é de aproximadamente 1 a 3% em diversas partes do mundo, e seus índices vem aumentando nas últimas décadas, principalmente nos países industrializados (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

As causas deste aumento na prevalência não são totalmente conhecidas. No entanto, amplas variações na prevalência são observadas em países habitados por grupos étnicos semelhantes, sugerindo que fatores ambientais sejam fundamentais para indicar a ação da doença. A literatura sugere que o conhecido estilo de vida ocidental, família pequena com bons rendimentos e educação, seja uma fator

de risco potencial para a doença. Que resultou na “hipótese da higiene”, segundo a qual doenças alérgicas podem ser prevenidas por “infecção na primeira infância transmitida por contato não higiênico com outros irmãos” (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

Sabe-se que a história familiar é um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença, portanto quando os pais apresentam eczema atópico, a chance de um lactente desenvolver a doença é de 70%. Entre gêmeos dizigóticos a concordância da doença ocorre em 15% dos casos e nos gêmeos monozigóticos em 77% dos casos (CHEN; YAN; WANG, 2010).

3.1.3 Achados clínicos

O quadro clínico de DA pode variar desde as formas mais leves e localizadas até formas mais graves e disseminadas. Em todos os estágios da doença, os pacientes geralmente apresentam pele seca e sem brilho. A lesão clássica desta doença é o eczema, que pode ser definido como uma epidermo-dermatite, com achados clínicos típicos como: prurido, eritema, pápula, seropápula, vesículas, escamas, crostas e liquenificação e achados dermatológico-histológicos inespecíficos: espongiose, acantose, paraqueratose, infiltrado linfocitário e exocitose (CASTRO et al, 2006; LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

As características clínicas da doença variam de acordo com a faixa etária do paciente, inicia-se durante a infância podendo persistir até a vida adulta. Na primeira infância, em pacientes com 0 a 2 anos de idade, surgem as lesões na face, no couro cabeludo e nas superfícies extensoras dos membros, podendo haver generalização devido ao prurido intenso e infecções bacterianas secundárias são frequentes. Durante a fase pré-puberal, entre 2 a 12 anos, aparecem com frequência lesões flexurais (antecubitais e poplíteas), nos punhos, região cervical e em dorso de mãos e pés. Também podem ocorrer eczema palpebral, queilite, lesões exsudativas e liquenificadas. Quando a DA persiste nos pacientes até a idade adulta, os sintomas mais comumente observados são lesões flexurais nos membros, lesões periorais, queilite, xerose cutânea e descamação (RUPEC; BONEBERGER; RUZICKA, 2010; ORFALI et al, 2013).

A DA regularmente diminui conforme o paciente vai crescendo, sendo o

adulto suscetível quando exposto a irritantes exógenos. O prurido pode ocorrer durante o dia e piorar à noite, o que provoca alterações do sono e afeta consideravelmente a qualidade de vida do doente (RUPEC; BONEBERGER; RUZICKA, 2010; LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011). A frequência das crises e a severidade da sintomatologia da dermatite atópica podem ser aumentadas pelo estresse ou por outros sintomas psicológicos (PALADOF; LEROUX; BUSSY, 2001; FERREIRA; MULLER, JORGE, 2006).

No percurso natural da doença podem surgir algumas complicações, sendo a superinfecção bacteriana das lesões atópicas a mais frequente, em geral por *Staphylococcus aureus*, agente que coloniza as lesões (CLARO, 2011).

3.1.4 Diagnóstico

Para a realização do diagnóstico da DA não são necessários exames laboratoriais, pois deve ser feito um exame clínico pelo médico baseado nos achados e sintomas presentes no paciente. Foram estabelecidos um conjunto de critérios para utilização na prática diária para facilitar o diagnóstico da DA. O paciente deve apresentar prurido, junto com três ou mais dos seguintes achados: dermatite flexural, alergia respiratória no paciente ou parente de primeiro grau, pele seca, lesões eczematosas antes dos dois anos de idade e eczema presente (WILLIAMS et al, 1999; HANIFIN e HAJKA, 1980; FILARDI; UNGUIER; RIOS, 1988).

A avaliação laboratorial fornece subsídios à identificação dos agentes provocadores da DA, essencial na elaboração de um plano de tratamento e orientação do paciente na prevenção ao contato com alérgenos e outros fatores desencadeantes da doença. Destacam-se a contagem de eosinófilos no sangue periférico e determinações dos níveis séricos de IgE total, o teste de puntura, a determinação dos níveis de anticorpos IgE específicos em sangue periférico, os testes de contato para atopia e a provocação oral com alimentos (CASTRO et al, 2006; CHEN; YAN; WANG, 2010; ORFALI et al, 2013; RODRIGUES et al, 2011).

As provas epicutâneas de contato são interessantes quando existe suspeita clínica de uma dermatite de contato alérgica sobreposta ao eczema atópico. A biópsia cutânea pode ser útil no diagnóstico diferencial com outras entidades, mas raramente é necessária (CLARO, 2011).

O índice EASI (*eczema area and severity index*) é um método utilizado para medir a gravidade e a extensão da DA e o SCORAD (*scoring index of atopic dermatitis*), além de incluir a extensão e a gravidade das lesões cutâneas, quantifica o prurido e a perda de sono. Os escores de gravidade são muito utilizados em ensaios clínicos (CASTRO et al, 2006).

3.1.5 Tratamento

Por se tratar de uma dermatose crônica, recidivante, é importante estabelecer um vínculo com o paciente e os pais, orientá-los sobre o curso e a evolução da doença. Para que o tratamento da DA seja bem sucedido é necessária uma abordagem sistemática e prolongada, que envolva a hidratação da pele, terapia farmacológica, identificação e eliminação de fatores desencadeantes, como irritantes, alérgenos, agentes infecciosos e situações de estresse emocional. Deve-se levar em consideração a gravidade da doença, história clínica e o tempo de instalação (CASTRO et al, 2006; LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

A adesão ao tratamento da DA é de extrema importância, sugere-se acompanhamento com dermatologistas, imunologistas e psicólogos, mas o profissional farmacêutico também pode colaborar com o sucesso da terapia pois tem o contato direto com os familiares e o paciente (CASTRO et al, 2006; LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

A avaliação psicológica deve ser realizada em pacientes com dificuldade de lidar com problemas emocionais que dificultam o controle da doença. O estresse emocional não causa DA, mas pode exacerbá-la. A doença pode impactar negativamente na qualidade de vida do paciente e de seus familiares (ALVARENGA e CALDEIRA, 2009).

As lesões da pele podem ser modificadas por fatores infecciosos, psicológicos e imunológicos (VASQUEZ e CEDILLO, 1999). Muitos fatores desencadeiam as crises da doença e necessitam de planos de tratamentos individualizados de acordo com a pele de cada paciente, gravidade do prurido e fator desencadeador (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

Assim, uma das principais estratégias para o tratamento dos pacientes com DA é a recuperação da barreira cutânea e manutenção de sua integridade (LEUNG,

2013; CASTRO et al, 2006).

No tratamento da DA deve-se focar a atenção na identificação e controle dos fatores desencadeadores que são importantes para cada paciente, pois existem muitos em potencial. Crianças pequenas são mais suscetíveis a alergias alimentares, enquanto crianças mais velhas e adultos são mais sensíveis a aeroalérgenos ambientais como ácaros, pelos de animais, mofos e polens que exacerbam a DA (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011; CIPRIANI; DONDI; RICCI, 2014).

3.1.5.1 Medidas preventivas

Existem medidas preventivas a serem seguidas para evitar o desencadeamento das crises da doença, como: hidratação da pele com emolientes durante o inverno; evitar contato com tecidos à base de lã, fibras sintéticas ou uso de roupas muito isolantes, para prevenir a sudorese excessiva; restringir a quantidade de banhos diários para um ou dois, que devem ser rápidos e com temperatura amena, seguidos de secagem imediata; utilizar sabonetes brancos e neutros que são menos irritativos para a limpeza da pele; manter aleitamento materno exclusivo até seis meses de idade; evitar o tabagismo; manter boa ingestão hídrica; expor-se ao sol em horários adequados e evitar os aero-alérgenos domiciliares que podem penetrar na pele e induzir lesões eczematosas (CASTRO et al, 2006; DARSOW et al, 2005; SIMPSON et al, 2014).

Estas medidas auxiliam no restabelecimento da barreira cutânea e no combate ao prurido e a inflamação, por isso devem ser seguidas rigorosamente (CASTRO et al, 2006).

3.1.5.1.1 *Hidratação da pele*

A hidratação da pele é extremamente importante no tratamento da doença e visa a umectação do estrato córneo e estabilização da função da barreira epidérmica, com posterior manutenção de sua integridade. Visto que pacientes com DA têm a função de barreira da pele reduzida, aumento da perda hídrica transcutânea e xerose, que colabora no desenvolvimento e agravamento de fissuras e rachaduras

na pele, resultando em portas de entrada para patógenos, irritantes e alérgenos (CIPRIANI; DONDI; RICCI, 2014; HON; LEUNG; BARANKIN, 2013).

Os hidratantes apresentam ampla utilização tanto para ação preventiva ou como coadjuvante da terapêutica dermatológica numa ampla variedade de disfunções cutâneas, uma vez que atuam retendo água no estrato córneo. A pele apresenta pH levemente ácido, entre 4,6 a 5,8, pode ser alterado pela utilização de produtos tópicos inadequados, expondo a pele a uma série de agentes agressores, em especial microrganismos (RODRIGUES, 1995).

Deve-se ter muito cuidado no uso de preparações com uréia na fase de inflamação intensa da pele, pois elas podem não ser bem toleradas. Nestes casos, recomenda-se tratar a inflamação aguda com corticosteróides tópicos e posteriormente utilizar abundantemente os hidratantes e emolientes com ceramidas, ácidos graxos essenciais e vaselina (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011; ROXO JÚNIOR, 2006; DARSOW et al, 2005).

A filagrina é a proteína chave na diferenciação terminal da epiderme e na formação da barreira cutânea. Mutações no gene da filagrina causam ictiose vulgar e parece ser um importante fator de risco para o desenvolvimento da DA. A pele afetada de indivíduos atópicos é deficiente em produtos de degradação da filagrina ou ceramidas. A realização de uma terapia hidratante adequada pode reduzir a frequência e a intensidade das crises, bem como a necessidade do uso de corticosteróides tópicos ou inibidores tópicos da calcineurina (KEZIC et al, 2008; HON; LEUNG; BARANKIN, 2013).

Os avanços recentes na compreensão do processo fisiopatológico da DA que envolve a filagrina e as ceramidas, conduziram ao conceito de terapia de barreira e sugeriram a produção de novos hidratantes tópicos para a pele, com a finalidade de corrigir quantidades reduzidas de ceramidas e fatores hidratantes cutâneos naturais. Os emolientes podem melhorar a função de barreira do estrato córneo, proporcionando-o com água e lípidos (HON; LEUNG; BARANKIN, 2013).

3.1.5.1.2 Alérgenos alimentares

A ação de fatores desencadeantes varia a cada indivíduo. Cerca de 30% dos pacientes com dermatite atópica podem apresentar alergia alimentar, sendo mais

frequente em crianças com menos de dois anos de idade e nos casos mais graves. A restrição alimentar é indicada por alguns médicos, os principais alimentos envolvidos são os leites de vaca e de cabra, ovos, peixes, crustáceos, milho, trigo e amendoim (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

Como não há cura definitiva da doença os pacientes muitas vezes restringem a ingesta de alguns alimentos sem supervisão médica, desencadeando uma desnutrição patológica. Portanto, uma interpretação errônea pode comprometer a utilização de alimentos essenciais. Se tanto o histórico médico e os testes de diagnóstico fornecerem informações sugestivas do envolvimento de determinados alimentos causarem alergia, a intervenção dietética pode ser realizada. Se o histórico médico do paciente é inconclusivo, pode-se implementar uma dieta com alimentos de baixo risco, avaliando a remissão da doença e reintroduzindo outros alimentos gradualmente, assim identificando qual desencadeia o eczema atópico (GUIBAS et al, 2013; WORTH e SHEIKH, 2010).

3.1.5.1.3 Uso de prebióticos e probióticos

As recentes descobertas da importância do desenvolvimento da microbiota intestinal no início da vida sobre o equilíbrio da resposta imunológica em longo prazo aumentaram de forma significativa o interesse no desenvolvimento de pesquisas para elucidar os mecanismos, componentes e nutrientes envolvidos nesse processo. Há destaque para a suplementação com prebióticos e probióticos (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011; SOUZA et al, 2010).

Estudos recentes mostram a utilização de probióticos na prevenção de diversas doenças alérgicas, não em seu tratamento. Há evidências que o uso de probióticos em lactentes de risco, que possuem o histórico familiar atópico, previnem o desenvolvimento da DA. Um estudo realizado em gestantes com suplementação de probióticos nas quatro semanas anteriores ao parto e para as crianças até os seis meses após o nascimento, encontrou-se redução de eczema em crianças com risco para atopia. A suplementação com probióticos nas mães atópicas pode ser realizada durante a gestação e lactação, para prevenir a sensibilização a antígenos inalatórios e alimentares em seus filhos. No entanto, foi possível avaliar que, mesmo em indivíduos adultos, os probióticos induzem a algum efeito protetor sobre sintomas de

rinite alérgica causados por sensibilização ao pólen (VANDENPLAS et al, 2011; SOUZA et al, 2010).

Shadid e colaboradores (2007), observaram que a utilização de prebióticos durante o terceiro trimestre de gestação gera aumento de bactérias bifidogênicas no trato gastrointestinal materno, mas não causa efeito na flora e nem mudanças em marcadores imunológicos da criança.

Estudos sugerem que probióticos ou algumas classes de lactobacilos, podem ter efeitos preventivos duradouros na incidência de DA em alguns pacientes (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

3.1.5.2 Tratamento farmacológico

Atualmente na clínica, há várias classes de medicamentos disponíveis para o tratamento da DA. Porém, para escolha da terapia adequada em cada caso, deve-se levar em consideração a gravidade da doença, seu tempo de instalação e história clínica do paciente.

A associação entre deficiência da barreira cutânea e desequilíbrio de células Th1 e Th2 predispõe os pacientes com DA a um maior risco para infecção bacteriana, fúngica e viral secundárias (ADDOR e AOKI, 2010; CASTRO et al, 2006).

A colonização cutânea por *Staphylococcus aureus* apresenta correlação significativa com a exacerbação da doença, então antibióticos antiestafilocócicos são úteis no tratamento de pacientes infectados. Para tratamento tópico de lesões impetiginosas recomenda-se o uso da mupirocina e ácido fusídico, logo o tratamento com antibioticoterapia sistêmica é utilizado nos casos de superinfecções extensas ou infecções sistêmicas (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011; CASTRO et al, 2006).

Os fungos podem contribuir para o agravamento do processo inflamatório da DA, portanto os pacientes infectados devem ser tratados com medicamentos antifúngicos tópicos ou sistêmicos. Em relação à contaminação viral por Herpes que pode provocar dermatite recorrente, utiliza-se o aciclovir para o tratamento antiviral (CASTRO et al, 2006).

Na DA refratária grave, os corticosteróides sistêmicos, ciclosporina, metotretaxo ou azatioprina podem ser usados. A ciclosporina é uma potente droga

imunossupressora que atua principalmente em células T, suprimindo a transcrição de citocinas. Estudos mostram que tanto crianças quanto adultos com DA grave refratária ao tratamento convencional se beneficiam com um curto tratamento com a ciclosporina. O uso deve ser controlado pois pode apresentar efeitos colaterais como: nefrotoxicidade, hepatotoxicidade e hipertensão arterial (RANG et al, 2012; LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

O metotretaxo é um antimetabólito análogo do ácido fólico, com potente efeito inibitório na síntese de citocinas inflamatórias e quimiotáticas. O fármaco suprime as células imunocompetentes na pele e também reduz a expressão de células T positivas para o antígeno associado aos linfócitos cutâneos (SILVERBERG, 2014; FOX; MERK; BICKERS, 2006; LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

A azatioprina também já foi utilizada na DA grave, interfere na síntese de purinas e é citotóxica. As reações imunológicas do tipo celular e as mediadas por anticorpos são deprimidas por este fármaco, pois ele inibe a proliferação clonal durante a fase de indução da resposta imunológica por ação citotóxica sobre as células em divisão. Embora não tenham sido realizados testes controlados um efeito adverso significativo descrito é a mielossupressão (RANG et al, 2012; LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

A fototerapia com psoraleno e luz UVA pode ser utilizada em pacientes com DA grave disseminada, não responsiva aos tratamentos habituais, embora a fototerapia seja limitada. A investigação dos mecanismos fotoimunológicos responsáveis pela eficácia terapêutica indica que as células de Langerhans e eosinófilos epidérmicos sejam os alvos da fototerapia. Entretanto, apresentam efeitos colaterais como: ardor e queimação, também podem causar envelhecimento precoce da pele e a preocupação com possíveis efeitos na carcinogênese futura limitam seu uso (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011; CASTRO et al, 2006).

O micofenolato mofetil é um inibidor de biossíntese de purina, usado como imunossupressor pós-transplantes de órgãos e em distúrbios inflamatórios refratários na pele. Estudos demonstram que a monoterapia oral em curto período resulta no desaparecimento de lesões de pele em adultos com DA resistente a outros tratamentos, incluindo corticoides tópicos e orais e, psoraleno e luz UVA (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011, ROXO JÚNIOR, 2006).

A utilização de medicamentos inibidores de leucotrienos em pacientes com dermatite atópica com discreta resposta ao tratamento com anti-histamínicos e corticosteróides tópicos mostrou-se útil em reduzir o prurido, melhorar o padrão do sono e diminuir a extensão das lesões (CASTRO et al, 2006; ROXO JÚNIOR, 2006).

Atualmente os tratamentos farmacológicos convencionais utilizados são os medicamentos anti-histamínicos, corticosteróides e imunomoduladores tópicos da calcineurina, devido à relação de eficácia, segurança, posologia, efeitos adversos, diminuição e remissão dos sintomas.

3.1.5.2.1 Medicamentos Anti-histamínicos

Os medicamentos anti-histamínicos são preferencialmente utilizados para controlar o prurido cutâneo, pois atuam bloqueando receptores H1 na derme, amenizando o prurido induzido por histamina. No entanto, a histamina é apenas um dos mediadores que podem gerar prurido, e alguns pacientes apresentam pouco benefício com o uso desta classe de medicamentos (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

Os anti-histamínicos de primeira geração são também ansiolíticos leves e podem oferecer alívio sintomático, melhorando a qualidade do sono devido à sua ação sedativa central. Entretanto, seu uso pode ser limitado pela presença de sonolência durante o dia, dificultando o aprendizado escolar nas crianças e a qualidade do trabalho em adultos. Portanto, os medicamentos anti-histamínicos de segunda geração são mais indicados por possuírem efeitos sedativos leves e também apresentarem propriedades anti-inflamatórias, com ótima ação antipruriginosa (CASTRO et al, 2006; HERMAN e VENDER, 2003).

Esta classe de medicamentos é especialmente recomendada aos pacientes com DA que apresentem outras manifestações alérgicas como rinite, conjuntivite ou urticária. (CASTRO et al 2006)

3.1.5.2.2 Medicamentos Corticosteróides

Os glicocorticosteróides tópicos atuam como importantes agentes anti-inflamatórios, pois inibem a atividade das células dendríticas e dos linfócitos,

controlam o prurido e lesões eczematosas, mas podem apresentar efeitos colaterais graves, especialmente locais. Esses fármacos considerados imunossupressores principalmente porque restringem a proliferação clonal das células Th através da diminuição da transcrição do gene para IL-2. Também diminuem a transcrição de muitos outros genes de citocinas tanto na fase de indução como na efetora da resposta imunológica, aumentam a síntese e a liberação de proteínas anti-inflamatórias (RANG et al, 2012; LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011; CASTRO et al, 2006).

O uso inadequado desses medicamentos pode resultar em atrofia cutânea, estrias, fragilidade vascular, alterações de pigmentação da pele. As crianças são particularmente suscetíveis aos eventos adversos sistêmicos, como supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, síndrome de Cushing e osteonecrose da cabeça do fêmur, devido à razão entre a superfície de aplicação do corticóide e massa corporal (RANG et al, 2012; LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011; GONTIJO et al, 2008; CASTRO et al, 2006).

É importante ressaltar que alguns desses efeitos colaterais podem ser definitivos e estão diretamente relacionados com a potência dos corticosteróides, portanto, deve-se dar preferência para os medicamentos de baixa e média potência (ROXO JÚNIOR, 2006).

A grande indicação da corticoterapia tópica consiste no controle das crises, logo que cessadas devem-se restringir o uso. Há sete classes de glicocorticosteróides que são classificadas de acordo com a potência, demonstradas na Tabela 1. Os corticóides de potência muito alta devem ser usados apenas por períodos curtos e em áreas que estão liquenificadas, evitando o rosto, áreas flexurais e genitália. Os de potência alta podem ser utilizados em áreas com exacerbação aguda, exceto na face, por pouco tempo. Os corticóides de potência média podem ser usados por períodos mais longos, na região do tronco e extremidades. Já os corticosteróides de baixa potência são indicados para o tratamento de áreas mais sensíveis. A corticoterapia sistêmica é indicada em casos graves e recidivos, utilizados por menor tempo possível para evitar o efeito rebote (LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011; CASTRO et al, 2006).

Tabela 1 - Classificação da potência dos medicamentos corticosteróides

Grupo I (superpotentes)	Dipropionato de betametasona Propionato de halobetasol Propionato de clobetasol
Grupo II (potentes)	Fluocinonida 0,05% Halcinonida 0,1% Furoato de Mometasona 0,1%
Grupo III (potentes)	Valerato de betametasona 0,01% Propionato de fluticasona 0,005% Fluorcotolona 0,25% Acetonida de triancinolona 0,1% Acetonida de triancinolona 0,5%
Grupo IV (potência moderada)	Acetonida de fluocinolona 0,2% Actonida fluocinolona 0,025% Halcinonida creme 0,025% Valerato de hidrocortisona 0,2% Furoato de mometasona 0,1% Acetonida de triancinolona 0,1%
Grupo V (potência moderada)	Propionato de fluticasona 0,05% Butirato de hidrocortisona 0,1% Valerato de betametasona 0,01% Acetonida de fluocinolona 0,025%
Grupo VI (baixa potência)	Desonida 0,05% Prednicarbato 0,1% Acetonida de fluocinolona 0,01% Acetonida de triancinolona 0,1%
Grupo VII (muito baixa potência)	Hidrocortisona 0,5%, 1%, 2,5% Metilprednisolona, 1% Dexametasona 0,1%

Fonte: Adaptado Castro e colaboradores (2006).

3.1.5.2.3 Medicamentos inibidores tópicos da calcineurina

Os imunomoduladores tópicos ou inibidores da calcineurina são uma nova classe de medicamentos utilizados no controle da inflamação na DA. A calcineurina é uma proteína citoplasmática presente em diversas células incluindo linfócitos e células dendríticas. Porém este tratamento deve ser controlado para garantir a melhora do quadro alérgico sem comprometer a função imunológica do organismo (CASTRO, 2006). Há dois inibidores de calcineurina disponíveis para uso tópico: o pimecrolimo e

o tacrolimo. Esses fármacos reduzem os sinais de inflamação da lesão, com redução dos escores de gravidade e do tempo de aparecimento de novas lesões em adultos e crianças (HANIFIN et al, 2001; CHEN; YAN; WANG, 2010).

O tacrolimo age primariamente na célula T da pele afetada, prevenindo sua ativação e suprimindo a liberação de citocinas inflamatórias. A molécula de tacrolimo, ao penetrar o citoplasma dos linfócitos, liga-se à proteína intracelular FKBP-12. A molécula FKBP-12 forma, na sequência, um complexo com cálcio, calmodulina e calcineurina, inibindo a atividade da fosfatase da calcineurina. Isso impede a desfosforilação e a translocação do fator nuclear do linfócito T ativado citoplasmático, impedindo a união com sua subunidade nuclear. Na ausência desse passo, os linfócitos T não podem sintetizar e secretar citocinas. Esse bloqueio na síntese de citocinas quebra a cadeia de eventos que resulta nos sinais e sintomas da DA (CASTRO, 2006; GONTIJO et al, 2008).

Assim, o tacrolimo tópico mostra-se efetivo e bem tolerado no tratamento da dermatite atópica leve, moderada e grave de adultos e crianças. O tacrolimo pomada 0,03% mostrou-se seguro e efetivo para o tratamento da DA leve, moderada e grave em crianças brasileiras de dois a 10 anos de idade. Houve melhora clínica significativa e rápida com redução dos sinais e sintomas da doença, bem como na extensão da superfície corporal afetada (GONTIJO et al, 2008).

O mecanismo de ação do pimecrolimo consiste na inibição da calcineurina via macrofilina-12, a principal imunofilina presente no citosol de humanos. Atua inibindo a síntese de interleucinas de perfil Th1, como IL-2 e interferon gama; e também inibe a síntese de interleucinas de perfil Th2, como IL-4, IL-10. Em estudos experimentais que avaliaram a transcrição de genes produtores de linfocinas, o pimecrolimo mostrou-se capaz de inibir a transcrição dos envolvidos com a síntese de fator de necrose tumoral em linfócitos. O pimecrolimo reduz a liberação de histamina e triptase de mastócitos dependente do receptor de alta afinidade para IgE (CASTRO, 2006).

No Brasil, o pimecrolimo pode ser indicado para crianças a partir dos três meses de idade e possui a apresentação de creme em concentração de 1%, é utilizado para tratamento das lesões leves a moderadas, deve ser aplicado duas vezes ao dia sempre utilizando proteção solar (ROXO JÚNIOR, 2006).

Estudos avaliaram a absorção do pimecrolimo sobre a aplicação em grande superfície corporal e a utilização da droga em lesões cutâneas moderadas com grande chance de absorção. Portanto devido ao caráter lipofílico da molécula, os níveis de pimecrolimo detectados na circulação sanguínea foram baixos, até mesmo quando utilizados durante um ano (ALLEN et al, 2003; SEHRA et al, 2008).

Os inibidores tópicos da calcineurina foram desenvolvidos para oferecer novas alternativas ao uso de corticosteroídes, sua eficácia e segurança foram demonstradas, devido à baixa absorção sistêmica. Seu principal efeito adverso é a sensação de ardor e queimação no local da aplicação, que desaparece após a primeira semana de uso. Há evidências que estas drogas não elevam a predisposição para infecção cutânea (WERFEL et al, 2014; LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

Pesquisadores avaliaram a potência e a tolerabilidade dos inibidores tópicos da calcineurina no tratamento da DA. O tacrolimo mostrou-se tão potente quanto os glicocorticoides de alta potência, sendo indicado para uso em regiões mais sensíveis dos pacientes com DA grave. O pimecrolimo mostrou-se menos efetivo, devendo ser reservado para casos leves e moderados. Mas apresentou redução significativa dos efeitos adversos locais quando comparado ao tacrolimo (ASHCROFT et al, 2005).

Um estudo comparou a eficácia e segurança do uso de pimecrolimo e tacrolimo em adultos com DA moderada, a frequência dos efeitos adversos foram semelhantes em ambos tratamentos, porém o tacrolimo foi mais eficaz em relação ao pimecrolimo (ABRAMOVITS et al, 2008).

De acordo com o FDA (*Food and Drug Administration*), há um risco potencial de desenvolvimento de neoplasias de pele com o uso à longo prazo dos imunomoduladores tópicos da calcineurina. Por isso estas drogas só devem ser utilizadas com prescrição e monitoramento médico (CASTRO, 2006).

3.1.6 Futuro na terapia da Dermatite Atópica

Estudos clínicos controlados por placebo sugeriram que pacientes com DA grave podem se beneficiar do uso de ervas chinesas, apresentando marcada redução da doença de pele e diminuição do prurido. Porém o mecanismo de ação, efetividade

e reações adversas a longo prazo permanecem desconhecidos. Por isso, essa terapia ainda está sendo estudada (KOO e ARAIN, 1998; LEUNG; EICHENFIELD; BOGUNIEWICZ, 2011).

A imunoterapia específica está sendo utilizada recentemente no tratamento de doenças alérgicas como asma e rinite. Seu uso também está sendo testado em pacientes com DA, revelando melhoras significativas nos sintomas clínicos da doença e na qualidade de vida dos pacientes. Porém, são necessários mais estudos para garantir a eficácia e segurança no tratamento (LEE; PARK; LEE, 2015; ZULUAGA et al 2015).

Estudo realizado em crianças com DA grave demonstrou que os pacientes que receberam injeção intradérmica de *Mycobacterium vaccae* obtiveram melhor controle da gravidade da doença (ARKWRIGHT e DAVID, 2001).

Os mecanismos moleculares da resposta imune inata na sensibilização cutânea da DA abriram caminhos para a exploração de vias reguladoras e anti-inflamatórias para atenuar a inflamação da pele. A ativação do sistema imune inato com o uso de bactérias não patogênicas aliviaram a inflamação cutânea na DA. Assim, pesquisas revelaram que a indução de fenótipos de células T reguladoras parece ser uma estratégia promissora para o tratamento de doenças inflamatórias da pele tais como a DA (BIODERMAN et al 2015).

Atualmente foi desenvolvido um medicamento para tratar artrite reumatóide, o tofacitinibe. É uma droga pertencente a classe dos inibidores da enzima janus quinase (JAK) e está sendo estudada no tratamento de psoríase, vitiligo, doenças inflamatórias e imunológicas, também na prevenção de rejeição de órgãos transplantados (LEE et al, 2015). Estudo recente avaliou a eficácia do uso oral de tofacitinibe no tratamento de DA moderada à grave, durante 8 a 29 semanas. Neste estudo observou-se diminuição do eczema, edema, escoriações e áreas liquenificadas em todos os pacientes e não houve efeitos adversos (LEVY; URBAN; KING, 2015).

O mecanismo através do qual a função da barreira da pele é interrompida nos pacientes com DA ainda permanecem obscuros. Um estudo realizado atualmente com aplicação tópica do inibidor da enzima JAK em modelos animais de DA demonstrou melhoras na função da barreira da pele, promovendo aumento dos níveis de proteínas como a filagrina e fatores hidratantes naturais, através da supressão da

sinalização intracelular que regula a diferenciação dos queratinócitos. Portanto, o inibidor de JAK pode ser uma nova ferramenta terapêutica para o tratamento da disfunção da barreira cutânea nos pacientes com DA (AMANO et al, 2015).

O Tocilizumabe é uma imunoglobulina G1 humanizada recombinante que se liga especificamente aos receptores da interleucina-6 que está envolvida em várias doenças. É uma droga antirreumática modificadora da resposta biológica da doença, está sendo estudado como nova alternativa promissora no tratamento de doenças de pele refratárias não responsivas aos tratamentos habituais (KORYUREK; KALKAN, 2015).

Devido ao impacto na vida social e a saúde dos pacientes, atualmente o uso diversos produtos biológicos estão sendo estudados para a melhoria das alergias cutâneas. Na DA estão sendo utilizadas drogas como: omalizumabe, rituximabe e antagonistas do fator de necrose tumoral alfa. No entanto, estes estudos parecem mostrar benefícios individuais para os pacientes, não um avanço claro para todo o grupo de pacientes envolvidos (MAKRIS; PAPADAVID; ZUBERBIER, 2014).

Ong e Boguniewicz (2010), mostraram recentes avanços na compreensão de defeitos na barreira da pele e anormalidades no sistema imune na DA, fornecendo potenciais novos alvos para intervenção terapêutica. Esses avanços incluem peptídeos antimicrobianos , estratégias de toxina antiestafilocócicos, inibidores de citocinas Th2, e modulação do prurido a nível neuromediador.

A filagrina tem um papel fundamental na função de barreira da epiderme, compreender a relevância funcional de mutações na filagrina oferece um resultado potencial para futuras terapias para a DA. Estudos de viabilidade estão em andamento para investigar o potencial terapêutico do reforço na barreira com o uso de emolientes e há evidências mostrando que o gene que codifica a filagrina é passível de regulação positiva (ASLAM; GRIFFITHS, 2014; HON; LEUNG; BARANKIN, 2013).

Pesquisas direcionam o futuro da terapia da DA moderada a grave com receptores anti-IL4, anti-IL22, anti-IL23 e anti-IL17 ou outros agentes biológicos que alteram vias imunitárias estimuladas (LEUNG e GUTTMAN-YASSKY, 2014; DIVEKAR e KITA, 2015).

4 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura sobre os novos tratamentos e as perspectivas para a Dermatite Atópica. As fontes bibliográficas que foram utilizadas: SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*) e PubMed (*National Library of Medicine*). Foram selecionados trabalhos publicados nos últimos cinco anos que abordam diretamente os principais aspectos envolvidos no assunto em questão. Na busca utilizou-se as seguintes palavras-chave: *Atopic dermatitis, atopic eczema, recents advances, treatment*.

5 CONCLUSÃO

A Dermatite atópica representa um desafio clínico que necessita ser melhor estudado, pois a compreensão dos mecanismos etiopatogênicos da doença podem levar a novas propostas de tratamentos mais eficazes.

A associação entre manifestação respiratória e cutânea é frequente, e parâmetros laboratoriais como níveis de IgE circulante e contagem sanguínea de eosinófilos podem ser úteis para acompanhar a gravidade e evolução da doença.

Pode-se observar que a doença é complexa, sua prevalência tem aumentado nos últimos anos e interfere diretamente na vida social e pessoal dos pacientes, o que justifica o aprofundamento das pesquisas a respeito do assunto.

Evitar fatores desencadeantes, ter melhores cuidados com a pele, uso de corticosteróides tópicos, e inibidores da calcineurina são os principais pilares da terapia para a DA.

Atualmente, estão sendo testadas inúmeras drogas em pacientes refratários aos tratamentos habituais. Portanto, espera-se resultados promissores para a terapia dessa doença que acomete desde crianças até adultos.

REFERÊNCIAS

- ABRAMOVITS, W. et al. Adult patients with moderate atopic dermatites: tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream. **J Drugs Dermatol**, v. 7, n. 12, p. 1153-1158, 2008.
- ADDOR, F.A.S.; AOKI, V. Barreira cutânea na dermatite atópica. **An Bras Dermatol**, v. 85, n. 2, p. 184-194, 2010.
- ALLEN, B.R. et al. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. **Arch Dis Child**, v. 88, p. 9669-9673, 2003.
- ALVARENGA, T.M.M; CALDEIRA, A.P. Qualidade de vida em pacientes pediátricos com dermatite atópica. **J Pediatr**, v. 85, n. 5, p. 415-420, 2009.
- AMANO, W. et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. **J Allergy Clin Immunol**, v. 15, n. 24, p. 699-705, 2015.
- ARKWRIGHT, P.D.; DAVID, T.J. Intradermal administration of killed *Mycobacterium vaccae* suspension (SRL 172) is associated with improvement in atopic dermatitis in children with moderate to severe disease. **J Allergy Clin Immunol**, v. 107, p. 531-534, 2001.
- ASHCROFT, D.M. et al. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ**, v. 330, p. 516-524, 2005.
- ASLAM, A.; GRIFFITHS, C.E. Drug therapies in dermatology. **Clin Med**, v. 14, n. 1, p. 47-53, 2014.
- BIEDERMANN, T. et al. Regulation of T cell immunity in atopic dermatitis by microbes: the Yin and Yang of cutaneous inflammation. **Front Immunol**, v. 6, n. 353, p. 1-9, 2015.
- BOECHAT, J.L.; FRANÇA, A.T. Marcha atópica. **Rev Bras Alerg Immunopatol**, v. 31, n. 4, p. 139-145, 2008.
- CAMELO-NUNES, I.C. et al. Prevalência de eczema atópico e sintomas relacionados entre estudantes. **J Pediatr**, v. 80, n. 1, p. 60-64, 2004.
- CASTRO, A.P.M. et al. Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica. **Rev Bras Alerg Immunopatol**, v. 29, p. 268-282, 2006.
- CASTRO, A.P.B.M. Inibidores de calcineurina no tratamento das dermatoses alérgicas. **J Pediatr**, v. 82, n. 5, p. 166-170, 2006.

CHEN, S.; YAN, J.; WANG, F. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. **J Dermatolog Treat**, v. 21, n. 3, p. 144-156, 2010.

CIPRIANI, F.; DONDI, A.; RICCI, G. Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema. **Pediatr Allergy Immunol**, v. 25, n. 7, p. 630-638, 2014.

CLARO, C. Eczema atópico na criança e no adulto. **Rev Port Clin Geral**, v. 27, p. 78-82, 2011.

DARSOW, U. et al. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. **J Eur Acad Dermatol Veneol**, v. 19, p. 286-295, 2005.

DIVEKAR, R.; KITA, H. Recente advances in epithelium-derived cytokines (IL-33, IL-25, and thymic stromal lymphopoietin) and allergic inflammation. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v. 15, n. 1, p. 98-103, 2015.

FERREIRA, V.R.T.; MULLER, M.C.; JORGE, H.Z. Dinâmica das relações em famílias com um membro portador de dermatite atópica: um estudo qualitativo. **Psicologia em Estudo**, v. 11, n. 3, p. 617-625, 2006.

FILARDI, C.; UNGUIER, C.; RIOS, J.B.M. Dermatite atópica: história natural, aspectos imunológicos e clínicos. **Rev Bras Alerg Immunol**, v. 11, p. 41-50, 1998.

FOX, L.P.; MERK, H.F.; BICKERS, D.R. Farmacologia dermatológica. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006.

GONTIJO, B. et al. Avaliação da eficácia e segurança do tacrolimo pomada 0,03% no tratamento da dermatite atópica em pacientes pediátricos. **An Bras Dermatol**, v. 83, n. 6, p. 511-519, 2008.

GUIBAS, G.V. et al. Atopic Dermatitis, food allergy and dietary interventions: A tale of controversy. **An Bras Dermatol**, v. 88, n. 5, p. 839-841, 2013.

HANIFIN, J.M.; RAJKA, G. Diagnostic features of atopic dermatitis. **Acta Derm Venereol Suppl**, v. 92, p. 44-47, 1980.

HANIFIN, J.M. et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. **Exp Dermatol**, v. 10, p. 11-18, 2001.

HERMAN, S.M.; VENDER, R.B. Antihistamines in the treatment of dermatitis. **J Cutan Med Surg**, v. 7, n. 6, p. 467-473, 2003.

HON, K.L.; LEUNG, A.K.; BARANKIN, B. Barrier repair therapy in atopic dermatitis: an overview. **Am J Clin Dermatol**, v. 5, n. 14, p. 389-399, 2013.

KEZIC, S. et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum. **J Invest Dermatol**, v. 128, p. 2117-2119, 2008.

KOO, J.; ARAIN, S. Traditional Chinese medicine for the treatment of dermatologic diseases. **Arch Dermatol**, v. 134, p. 1388-1393, 1998.

KORYUREK, O.M.; KALKAN, G. A new alternative therapy in dermatology: tocilizumab. **Cutan Ocul Toxicol**, v. 29, p. 1-8, 2015.

LEE, J.; PARK, C.O.; LEE, K.H. Specific Immunotherapy in Atopic Dermatitis. **Allergy Asthma Immunol Res**, v. 7, n. 3, p. 221-229, 2015.

LEUNG, D.Y.M.; EICHENFIELD, L.F.; BOGUNIEWICZ, M. Doenças na pele e membranas mucosas: Dermatite atópica. In: WOLFF, K. et al. **Fitzpatrick tratado de dermatologia**. 7.ed. Rio de Janeiro: Revinter, v. 1, p. 146-158, 2011.

LEUNG, D.Y.M. New Insights into Atopic Dermatitis: Role of Skin Barrier and Immune Dysregulation. **Allergology International**, v. 62, p. 151-161, 2013.

LEE, M.Y. Cost-effectiveness of Tofacitinib in the Treatment of Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis in South Korea. **Clin Ther**, v. 1, n. 15, p. 929-937, 2015

LEUNG, D.Y.M.; GUTTMAN-YASSKY, E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: Shifting paradigms in treatment approaches. **J Allergy Clin Immunol**, v. 134, n. 4, p. 769-779, 2014.

LEVY, L.L.; URBAN, J.; KING, B.A. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. **J Am Acad Dermatol**, v. 15, n. 17, p. 1851-1854, 2015.

MADISON, K.C. Barrier function of the skin: "La Raison d'Etre" of the epidermis. **J Invest Dermatol**, v. 41, p. 121-231, 2003.

MAKRIS, M.P.; PAPADAVID, E.; ZUBERBIER, T. The use of biologicals in cutaneous allergies - present and future. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v. 14, n. 5, p. 409-416, 2014.

ONG, P.Y.; BOGUNIEWICZ, M. Investigational and unproven therapies in atopic dermatitis. **Immunol Allergy Clin North Am**, v. 30, n. 3, p. 425-439, 2010.

ORFALI, R.L. et al. Atopic dermatitis in adults: clinical and epidemiological considerations. **Rev Assoc Med Bras**, v. 59, n. 3, p. 270-275, 2013.

PALADOF, H.; LEROUX, M.B.; BUSSY, R.F. Del estrés a las psicodermatosis: Breve guía para comprender la etiopatogenia de las dermatosis inducidas por el estrés. **Archivos Argentinos de Dermatologia**, v. 51, n. 1, p. 9-14, 2001.

RANG, H.P. et al. **Farmacologia**. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RODRIGUES, L. A avaliação biofísica da superfície cutânea: indicadores fisiológicos da funcionalidade epidérmica. **Rev Port Farm**, v. 45, n. 1, p. 52-59, 1995.

RODRIGUES, R.N.S. et al. Avaliação do teste de contato com aeroalérgenos em pacientes com dermatite atópica. **An Bras Dermatol**, v. 86, n. 1, p. 37-43, 2011.

ROXO JÚNIOR, P. Atualização no tratamento da dermatite atópica. **Rev Paul Pediatría**, v. 24, n. 4, p. 356-362, 2006.

RUPEC, R.A.; BONEBERGER, S.; RUZICKA, T. What is really in control of skin immunity: lymphocytes, dendritic cells, or keratinocytes? Facts and controversies. **Clin Dermatol**, v. 28, n. 1, p. 62-66, 2010.

SARINHO, E.; CRUZ, A.A. Anticorpo monoclonal anti-IgE no tratamento da asma e de outras manifestações relacionadas a doença alérgica. **J Pediatr**, v. 82, n. 5, p. 127-132, 2006.

SEHRA, S. et al. Clinical correlations of recent developments in the pathogenesis of atopic dermatitis. **An Bras Dermatol**, v. 83, n. 1, p. 57-73, 2008.

SHADID, R. et al. Effects of galactooligosaccharide and long-chain fructooligosaccharide supplementation during pregnancy on maternal and neonatal microbiota and immunity - a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Am J Clin Nutr**, v. 86 p. 1426-1437, 2007.

SILVERBERG, J.I. Atopic dermatitis: an evidence-based treatment update. **Am J Clin Dermatol**, v. 15, n. 3, p. 149-164, 2014.

SIMPSON, E.L. et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. **J Allergy Clin Immunol**, v. 134, n. 4, p. 818-823, 2014.

SPERGEL, J.M.; PALLER, A.S. Atopic dermatitis and the atopic march. **J Allergy Clin Immunol**, v. 112, n. 6, p. 118-27, 2003.

SOUZA, F.S. et al. Prebióticos, probióticos e simbióticos na prevenção e tratamento das doenças alérgicas. **Rev Paul Pediatr**, v. 28, n. 1, p. 86-97, 2010.

VANDENPLAS, Y. et al. Probióticos e prebióticos na prevenção e no tratamento de doenças em lactentes e crianças. **J Pediatr**, v. 87, n. 4, p. 292-300, 2011.

VÁSQUEZ, L.A.S.; CEDILLO, C. A. M. Tratamiento de la dermatitis atópica en pediatría. **Boletín Médico del Hospital de la Infancia del Mexico**, v. 56, n. 2, p. 121-128, 1999.

WAHN, U. What drives the allergic march? **Allergy**, v. 55, p. 591-599, 2000.

WEBER, M.B. et al. Avaliação da relação do prurido e níveis sanguíneos de IgE com a gravidade do quadro clínico em pacientes com dermatite atópica. **An Bras Dermatol**, v. 80, n. 3 p. 245-248, 2005.

WERFEL, T. et al. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. **Dtsch Arztebl Int**, v. 21, n. 29, p. 509-520, 2014.

WILLIAMS, H.C. et al. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. **Br J Dermatol**, v. 131, n. 3, p. 383-396, 1994.

WILLIAMS, H. et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. **J Allergy Clin Immunol**, v. 103, n. 1, p. 125-138, 1999.

WISE, I.; SULZBERGER, M.B. Yearbook of dermatology and syphilology. In: **Year Book of Dermatology and Syphilology**. Chicago: Year Book Publishers, p. 38-39, 1993.

WOLLENBERG, A. et al. Atopic dermatitis: pathogenic mechanisms. **Clin Exp Dermatol**, v. 25, n. 7, p. 530-534, 2000.

WORTH, A.; SHEIKH, A. Food allergy and atopic eczema. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v. 10, p. 226-230, 2010.

YAMADA, E. et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian Children. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v. 12, p. 34-41, 2002.

ZULUAGA, L.S.D. et al. Inmunoterapia con alergenos, cuando y por que? **Latreia**, v. 28, n. 1, p. 55-65, 2015.

