

Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria

Updated practical guide on atopic dermatitis - Part II: treatment approach. Joint position paper of the Brazilian Association of Allergy and Immunology and the Brazilian Society of Pediatrics

Vânia O. Carvalho^{1,17}, Dirceu Solé^{2,18,19}, Adriana A. Antunes^{3,16}, Ana E. Kiszewski Bau^{4,17},
Fábio C. Kuschner^{5,16}, Márcia C. Mallozi^{6,18}, Jandrei R. Markus^{7,17}, Maria G. Nascimento e Silva^{8,16},
Mário C. Pires^{9,18}, Marice E. El Achkar Mello^{10,17}, Nelson A. Rosário Filho^{11,18,19},
Emanuel S. Cavalcanti Sarinho^{12,16,19}, Herberto J. Chong-Neto^{13,16,18},
Luciana R. Silva^{14,19}, Norma P. M. Rubini^{15,18}

RESUMO

Nas últimas décadas o conhecimento sobre a etiopatogenia da dermatite atópica (DA) avançou muito. Além da identificação dos principais agentes desencadeantes e/ou agravantes envolvidos na expressão clínica da DA, verificou-se ser a integridade da barreira cutânea um dos pontos fundamentais para a manutenção da homeostase da pele. Assim, no tratamento do paciente com DA, além da evitação dos agentes desencadeantes e/ou irritantes, o uso de hidratantes é parte fundamental, e acredita-se que tenha ação preventiva de surtos agudos. Além disso, a aquisição de

ABSTRACT

Over the last few decades, knowledge of the etiopathogenesis of atopic dermatitis (AD) advanced greatly. The main triggering and/or aggravating factors involved in the clinical expression of AD have been identified, and cutaneous barrier integrity has been found to be key for the maintenance of skin homeostasis. Thus, when treating patients with AD, in addition to avoiding triggering and/or irritating agents, recommending the use of skin moisturizers is paramount – and believed to have a preventive action against acute outbreaks. Moreover, topical anti-inflammatory agents have

1. Professora Associada de Pediatria, Universidade Federal do Paraná (UFPR), PR.
2. Professor Titular de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Universidade Federal de São Paulo, SP.
3. Professora Associada de Pediatria, Universidade de Pernambuco, PE.
4. Professora Adjunta de Dermatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS.
5. Professor Adjunto de Pediatria, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ.
6. Professora Assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina do ABC, SP.
7. Professor de Pediatria e Dermatologia - ITPAC Porto Nacional, TO.
8. Professora de Pediatria, Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte, CE.
9. Doutor em Ciências da Saúde pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Especialista em Dermatologia, e Alergia e Imunologia Clínica.
10. Médica Especialista em Pediatra e Dermatologia, Universidade Federal de Santa Catarina, SC.
11. Professor Titular de Pediatria, UFPR, PR.
12. Professor Associado de Pediatria, Universidade Federal de Pernambuco, PE.
13. Professor Adjunto de Pediatria, UFPR, PR.
14. Professora Titular de Pediatria, Universidade Federal da Bahia, BA.
15. Professora Titular, Disciplina de Alergia e Imunologia, UNIRIO – EMC, RJ.
16. Departamento Científico de Alergia, Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).
17. Departamento Científico de Dermatologia SBP.
18. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).
19. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

Submetido em: 10/01/2017, aceito em: 15/02/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(2):157-82.

agentes anti-inflamatórios de uso tópico tem permitido o controle de pacientes com formas leves a moderadas da DA. Embora tenham uso mais restrito, os agentes imunossuppressores sistêmicos também têm sido empregados no tratamento de pacientes com DA grave ou refratária aos procedimentos habituais. Comenta-se também a imunoterapia alérgeno-específica como tratamento adjuvante da DA para alguns pacientes, sobretudo alérgicos aos ácaros e com manifestações respiratórias associadas. A aquisição de novos agentes, os imunobiológicos, também são apresentados à luz das evidências científicas e clínicas atuais. O presente guia prático de atualização em dermatite atópica – abordagem terapêutica teve por objetivo rever os esquemas de tratamento disponíveis e empregados no acompanhamento de pacientes com DA, além de apresentar terapêuticas futuras, como os agentes imunobiológicos que em breve estarão à disposição para o tratamento de formas mais graves e/ou refratárias da DA.

Descritores: Dermatite atópica, hidratação da pele, corticosteroides tópicos, inibidores da calcineurina, ciclosporina, imunobiológico, imunoterapia.

allowed AD control in patients with mild to moderate forms of the disease. Although more restricted, systemic immunosuppressive agents have also been used in the treatment of patients with severe or refractory AD. Specific allergen immunotherapy is presented as a possible adjunctive treatment for AD in some patients, especially those allergic to mites and presenting associated respiratory manifestations. Finally, the use of new immunobiological agents is discussed in the light of the scientific and clinical evidence currently available. The objectives of this updated practical guide on atopic dermatitis – treatment approach were to review the treatment regimens available and used in the follow-up of patients with AD and to present new therapies (e.g., immunobiological agents) that will soon be available for the treatment of more severe and/or refractory forms of AD.

Keywords: Atopic dermatitis, skin moisturizing, topical corticosteroids, calcineurin inhibitors, cyclosporine, immunobiological agents, immunotherapy.

Introdução

O avanço nos conhecimentos sobre a etiopatogenia da dermatite atópica (DA) proporcionou a aquisição de novos compostos, assim como o fortalecimento de outros mais antigos usados na abordagem terapêutica de pacientes com DA. Revisão sobre os procedimentos empregados no tratamento básico e avançado de pacientes com DA, baseados em evidências científicas que os recomendam ou contraindicam, foram os objetivos da elaboração desse guia. O tratamento da DA requer educar os pais e os pacientes em seus três aspectos: hidratação da pele, evitar os desencadeantes alérgicos, e o uso correto de medicações anti-inflamatórias¹. A experiência recente e inicial com agentes imunobiológicos também será abordada.

Tratamento básico

Hidratação

A hidratação da pele pode ser preservada e a integridade da barreira cutânea restaurada com a aplicação de hidratantes, que são a primeira linha de tratamento, recomendados para todas as formas da doença^{2,3}. Os hidratantes são compostos por combinações variáveis de emolientes, umectantes e substâncias oclusivas⁴⁻⁶. Os emolientes preenchem os espaços entre os corneócitos, mantendo a hidratação; os umectantes aumentam a hidratação da camada córnea, preservando a sua estrutura; e as

substâncias oclusivas formam um filme hidrofóbico sobre a epiderme que retarda a evaporação da água e a penetração de agentes irritantes, como alérgenos e toxinas^{3,6}.

Os hidratantes podem ser produzidos nos veículos loção ou creme⁴. As loções têm alto teor de água, o que permite maior tolerância e evaporação. Os cremes têm textura agradável, são uma emulsão bifásica de água em óleo ou óleo em água. As pomadas têm uma textura gordurosa e menos conservantes em sua formulação, proporcionando menor irritabilidade, principalmente na pele lesada^{4,7}.

Ao prescrever um hidratante para os pacientes com DA, deve-se evitar produtos com fragrância, conservantes e substâncias sensibilizantes, considerar a preferência de cada paciente quanto à textura em loção, creme ou pomada, e o custo do hidratante, que será de uso diário, e em alguns pacientes várias vezes ao dia, e ao longo dos anos^{3,7}.

O uso de hidratantes de forma adequada diminui o número de crises agudas e ainda melhora o ressecamento e também o prurido. Para que a pele fique hidratada são necessárias no mínimo duas aplicações diárias do hidratante. O custo pode ser elevado, pois uma criança utiliza 150 a 200 g por semana, e um adolescente aproximadamente 500 g por semana⁸.

Os hidratantes desenvolvidos especificamente para a DA são os mais indicados, pois contêm substâncias com ação emoliente, princípios ativos e componentes que se encontram diminuídos na pele

da criança com DA, como ceramidas, glicerina, ácidos graxos e ésteres de colesterol. Quando usados adequadamente, permitem diminuir o uso de corticosteroides tópicos. O uso de emolientes de forma isolada, sem tratar o processo inflamatório, poderá aumentar o risco de infecções bacterianas e virais⁹.

A escolha do hidratante deve ser individualizada. Existem diversos produtos comerciais (Tabela 1) com características diferentes, e sua aplicação deve ser realizada em quantidades suficientes, em toda a pele, todos os dias e nos períodos de crise deve ser associado ao tratamento anti-inflamatório tópico, seja de corticosteroides ou imunomoduladores, nas áreas com lesões⁹.

Emolientes que contêm novos princípios ativos capazes de restituir as funções da barreira cutânea ou que modificam o microbioma têm sido desenvolvidos com os lisados de *Aquaphilus dolomiae* ou *Vitreoscilla filiformis*. É importante ressaltar que devem ser evitados aqueles que contêm alérgenos como amendoim ou trigo, sobretudo em pacientes menores de dois anos⁹.

O lactato de amônio e a ureia em altas concentrações podem causar irritação na pele do paciente com DA, e devem ser evitados nos surtos agudos¹⁰. O óleo de semente de girassol purificado melhora a barreira cutânea na DA, enquanto que o óleo de oliva e o óleo de semente de mostarda são prejudiciais para a reparação da barreira cutânea e podem causar eritema, reforçando que os óleos não são intercambiáveis¹.

Compressas úmidas, conhecidas como *wet dressings* ou *wet wraps*, podem ser utilizadas associadas com hidratantes para restaurar a barreira cutânea. Orienta-se aplicar o hidratante, vestir uma roupa de algodão ajustada úmida por baixo e uma roupa seca por cima, aplicar durante algumas horas ao dia ou à noite, e por no máximo 12 horas^{1,11}.

É necessário evitar fatores agravantes da xerose, como banhos quentes e prolongados, uso excessivo de sabonetes, hidratantes inadequados, ar condicionado, poluição aérea, baixa umidade do ar, fricção, estresse e produtos químicos⁸.

Recomendam-se, portanto, banhos rápidos de 5 a 10 minutos e com água morna, uso de sabonetes com pH 5,0-6,0 e em pouca quantidade, secar a criança com toalha macia, sem fricção e usar roupas de algodão. A aplicação do hidratante deve ser realizada nos primeiros minutos após o banho, com a pele ainda úmida, e deve ser aplicado na pele com e sem lesão¹⁰.

Cuidados com o banho⁸: a) água morna (temperatura de 27-30 °C); b) sabonetes líquidos com pH ácido ou syndet de limpeza (que contém surfactantes sintéticos) descritos na Tabela 1; c) duração – o banho é um momento de interação mãe-criança e deve ser prazeroso, assim o tempo entre 5-10 minutos pode ser utilizado, com aplicação de sabonete apenas no final, em seguida, deve-se enxaguar; d) os hidratantes devem ser aplicados com a pele ainda úmida nos primeiros minutos após o banho. Essas medidas evitam a desidratação da epiderme.

Controle da inflamação

O controle das crises de DA é essencial no tratamento da doença, atualmente os medicamentos mais utilizados são os corticosteroides e os inibidores da calcineurina, ambos de uso tópico e têm papel importante no controle das crises da doença. Os corticosteroides apresentam custo mais baixo, mas estão associados a maior número de eventos adversos quando comparados com os inibidores de calcineurina, principalmente quando utilizados durante longos períodos.

Corticosteroides tópicos

Os primeiros corticosteroides tópicos foram descritos na década de 50, e desde então têm sido amplamente utilizados no tratamento da DA (Tabela 2). São agentes anti-inflamatórios, pois atuam nas células dendríticas, monócitos, macrófagos e linfócitos T e impedem a síntese de IL. Os corticosteroides controlam os principais sintomas da DA, como o prurido e as lesões eczematosas, mas podem apresentar efeitos colaterais, especialmente locais quando utilizados de forma prolongada ou mesmo quando utilizados corticoides de alta potência em regiões de pele mais fina. O uso prolongado ocasiona o aumento da absorção percutânea, com potencial de provocar efeitos colaterais sistêmicos. Esses efeitos colaterais promovem a cultura de medo do seu uso por parte dos familiares e mesmo médicos, conhecida como esteroide fobia. Foi observado, por meio de questionários, que 80,7% dos pais ou pacientes apresentam medo do uso, e que 36% não aderiam ao tratamento em decorrência disto^{7,12}.

Um padrão de dose, número de aplicações diárias e mesmo a quantidade a ser aplicada de corticosteroide permanece controversa. A dúvida de qual produto utilizar segue duas linhas de raciocínio: (1) utilizar um corticosteroide de maior potência por

Tabela 1

Exemplos de alguns produtos comerciais indicados para higiene e hidratação dos pacientes com dermatite atópica

Produto	Nome comercial	Laboratório
Sabonetes – syndets	Atoderm® gel de limpeza Avène® barra de limpeza Cetaphil® restoraderm Cethaphil® sabonete Eucerin pH 5® Lipikar® surgras Nutralopie® gel banho Stelatopia® creme de limpeza Xemose®	Bioderma Avène Galderma Galderma Aché La Roche-Posay Isdin Mustela Uriage
Sabonetes para pele seca e sensível	Aveeno® cabeça aos pés Epidrat® sensi Fisiogel® liquid Johnson's® cabeça aos pés	Johnson & Johnson's Mantecorp Stiefel Johnson & Johnson's
Loção de limpeza sem enxágue	Cetaphil® loção de limpeza Toleriane® DN	Galderma La Roche-Posay
Xampu	Cetaphil® xampu Eucerin® xampu Fisiogel® xampu Kerium® neutron	Galderma Aché Stiefel La Roche-Posay
Hidratantes ^a com ureia	Dardia® loção/pomada 5% ureia micronizada Dermovance® S Emoderm® creme Eucerin® 3% e Eucerin® Complete repair 10% Hidrapel Plus® creme/loção Iso-urea® creme/loção 5% Nutraplus® creme/loção Ureactiv® creme/loção 3%, 5%, 10% Ureadin® creme/loção 3%, 5%, 10% Ureadin® Rx Urehidra® creme gel Uremol® creme/ fluido 10%	Bayer FQMderma Theraskin Aché Stiefel La Roche-Posay Galderma Glenmark Isdin Isdin Biolab Stiefel /GSK
Hidratantes ^b com ceramidas, colesterol, ácidos graxos, fosfolípidos, manteiga de karité	Atoderm® creme/baume CeraVe® creme/loção Cetaphil® Advanced Cetaphil® crème/loção Cetaphil® Restoraderm Cold Cream® Epidrat® Ultra Eucerin® pH 5 loção Fisioativ® creme/loção Fisiogel® creme/loção Hydracell® creme Hydraporin® loção Lipikar Baume® Nutralopie® creme/loção Saniskin® loção Stelatopia® creme Xeracalm® AD creme	Bioderma Valeant Galderma Galderma Galderma Avène/La Roche-Posay Mantecorp Aché Glenmark Stiefel Germed Mantecorp La Roche-Posay Isdin Saniplan Mustela Avène
Hidratantes ^b com glicerina/aveia pantenol/petrolato	Aveeno® loção Neutrogena® body care pele extra-seca Norwegian® hidratante corporal Umidita® loção	Johnson & Johnson's Neutrogena Neutrogena Libbs
Hidratantes ^b com ação sobre o prurido	Fisiogel® AI Lipikar® AP+ Nutralopie® Rx Umidita® AI	Stiefel La Roche-Posay Isdin Libbs

^a Para pele seca e não escoriada.^b Para hidratar nos períodos de exacerbação aguda da doença.

curto período, seguido pela redução para outro de mais baixa potência para evitar rebotes; e (2) utilizar a menor potência que se imagina ser necessária para a região afetada e a idade do paciente, mas há controvérsias sobre a forma mais segura de aplicação¹³. Atualmente os consensos seguem a alternativa de utilizar corticosteroides de maior potência por curtos períodos, seguidos por compostos de menor potência por períodos mais longos¹³.

Os corticosteroides estão indicados assim que a lesão inicia, ou seja, de forma reativa nas crises. Alguns estudos sobre eficácia de corticosteroide utilizam duas aplicações diárias, porém as evidências sugerem que a aplicação uma vez ao dia de alguns compostos é tão eficiente quanto a de duas vezes ao dia, sendo que atualmente as novas formulações recomendam apenas uma aplicação diária, o que torna mais fácil a aderência e reforça a sua utilização¹³. O tempo de uso recomendado nas crises é até que ocorra melhora significativa da lesão e redução da sua espessura, para isto podem ser necessários de dias a semanas.

O uso de corticosteroides na terapia proativa (aplicar duas vezes por semana nas áreas que ocorrem lesão) mostrou-se eficiente em reduzir as crises, em diminuir a gravidade da doença e em reduzir a produção de IgE contra aeroalérgenos. Deste modo, pode ser uma opção para os pacientes com crises frequentes¹⁴.

Com relação à quantidade que deve ser aplicada, não existe consenso, principalmente para crianças, embora sugira-se vários métodos como tentar adequar a quantidade aplicada na superfície como a medida da ponta do dedo de um adulto (a distância entre a articulação interfalangeana distal e a ponta da falange distal de um dos dedos da mão) o que equivaleria a aproximadamente 0,5 g para uma superfície equivalente a duas palmas da mão de um adulto. É importante checar a cada consulta o consumo de corticosteroides para avaliar tanto o uso inadequado como o uso exagerado da medicação¹³.

A ordem da aplicação do corticosteroide em relação ao hidratante também não apresenta um consenso, a maioria dos trabalhos realizados recomenda a aplicação longe dos períodos de uso do hidratante, sendo que em publicação recente observou-se que não ocorre interferência nem alteração na evolução da doença¹⁵.

Para obter-se aproveitamento máximo dos benefícios da corticoterapia e minimizar os efeitos colaterais é importante ressaltar alguns aspectos:

- a) Para prescrever um corticosteroide tópico é importante:
 1. Determinar o local da aplicação, o número de vezes a ser utilizado (uma vez para crianças e até duas vezes ao dia para adultos, normalmente longe do período de hidratação para que o paciente não realize aplicações em menor quantidade);
 2. Reforçar a duração do tratamento, que varia conforme a doença e o tempo da lesão que será tratada;
 3. A região genital é o local de maior absorção dos corticosteroides tópicos (200 vezes maior que o tronco e extremidades), que decorre da oclusão pelas roupas e fraldas. Outras regiões, como a face, as axilas e a região inguinal também apresentam taxas elevadas de absorção. Nestas regiões é recomendada a utilização de corticosteroides de baixa ou média potência.
- b) Conhecer a potência dos corticoides é fundamental para a sua prescrição (Tabela 2). Deve-se usar sempre a menor potência capaz de controlar a inflamação, o que não significa utilizar sempre corticosteroides de baixa potência. Nas lesões moderadas ou graves, deve-se optar por uma terapêutica de média potência, pois os resultados serão mais rápidos, encurtando-se o tempo de uso.
- c) Caso haja uso inadequado da medicação, podem surgir os seguintes efeitos colaterais: atrofia cutânea, estrias, alterações da pigmentação, fragilidade vascular resultando em telangiectasias e erupção acneiforme. Alguns destes efeitos colaterais podem ser permanentes. Efeitos sistêmicos, como supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, são raramente descritos, mas podem ocorrer quando são utilizados corticosteroides tópicos em áreas extensas por períodos prolongados, ou corticosteroides de alta potência sob oclusão.

Na maioria dos pacientes, a corticoterapia tópica é utilizada nos períodos de exacerbação da DA, porém o uso proativo demonstrou redução na gravidade da doença e preveniu um aumento nos níveis de IgE sérica específica a aeroalérgenos.

Imunomoduladores tópicos (Inibidores da calcineurina)

Os inibidores da calcineurina são uma classe de medicamentos utilizados nos surtos para o controle da inflamação na DA, porém não são a primeira escolha. A calcineurina é uma proteína citoplasmática

presente em diversas células, incluindo linfócitos e células dendríticas, e após sua ativação atua como um fator de transcrição de interleucinas inflamatórias, tais como IL-2, IL-3, IL-4 e TNF- α . Esta ativação é por mecanismo cálcio-dependente, que inclui ainda dois tipos de proteínas: a calmodulina e as imunofilinas. Estas últimas foram assim denominadas por atuarem como receptores de substâncias inibidoras da calcineurina. Inibir a calcineurina significa minimizar a ação do linfócito, e este processo deve ser

feito de maneira controlada para garantir a melhora das crises de DA, sem comprometer a função imunológica do organismo. Os fármacos que surgiram com capacidade de redução da ação da calcineurina inibem diferentes imunofilinas^{7,13,16}.

Estão disponíveis para uso tópico dois inibidores de calcineurina: o pimecrolimo e o tacrolimo. No Brasil, o pimecrolimo pode ser indicado a partir dos três meses de idade e com única apresentação em creme na concentração de 1%. O tacrolimo é indicado a partir dos dois anos de idade, com apresentações em pomada contendo 0,03% (uso pediátrico e face em adultos), e 0,1% (uso em maiores de 16 anos, corpo) da droga. Ambos devem ser aplicados duas vezes ao dia, e está indicada proteção solar. Há inúmeros estudos que demonstram a eficácia deste fármaco, que reduz os sinais de inflamação na lesão, reduz os escores de gravidade e o tempo de aparecimento de novas lesões em adultos e crianças. Como não apresentam os mesmos efeitos colaterais que a corticoterapia tópica, podem ser utilizados com maior segurança na face, nos genitais e nas áreas próximas a mucosas.

O pimecrolimo está indicado para tratamento das lesões leves a moderadas, enquanto o tacrolimo pode ser indicado também nas lesões graves. São apontados como primeira escolha em pacientes com lesões de pálpebra. Desde 2006, o FDA obriga que estas medicações apresentem um aviso na caixa sobre risco teórico de malignidades (incluindo linfomas e câncer de pele não-melanoma), porém esta associação não foi observada em revisões e metanálises realizadas desde então¹³. Nos Estados Unidos, estas drogas são indicadas nos pacientes que apresentam contraindicações ou efeitos colaterais com o uso de corticosteroides tópicos. Devem ser aplicados ao primeiro sinal das lesões cutâneas e mantidos até no máximo por uma semana após o desaparecimento das mesmas. Na ausência de melhora, deve-se reavaliar a indicação da corticoterapia e rever todos os passos do tratamento^{7,13,16}.

Os efeitos colaterais locais são ardor e prurido, que reduzem após os primeiros dias da aplicação. Os inibidores da calcineurina não apresentaram aumento no número de infecções, que são similares aos observados nos pacientes em uso de corticosteroide. Os efeitos sistêmicos mais frequentemente relatados nos estudos são infecções comuns da infância, que foram consideradas não relacionadas ao tratamento com a medicação. Os estudos envolvendo resposta vacinal não demonstraram comprometimento. Observou-se

Tabela 2

Potência dos corticosteroides tópicos²¹

Grupo I (superpotentes)

Propionato de clobetasol 0,05% (creme e pomada)

Grupo II (potentes)

Dipropionato de betametasona 0,05% (pomada)

Valerato de betametasona 0,1% (pomada)

Halcinonida 0,1% (pomada)

Valerato de Difluocortolona (creme e pomada)

Grupo III – Potentes

Dipropionato de betametasona 0,05% (creme)

Valerato de betametasona 0,1% (creme)

Halcinonida 0,1% (creme)

Acetonido de triamcinolona (pomada)

Grupo IV – Potência Média

Furoato de mometasona 0,1% (pomada)

Acetonido de fluocinolona (pomada)

Prednicarbato (pomada)

Acetonido de triamcinolona (creme)

Desonida (pomada)

Aceponato de metilprednisolona (creme)

Grupo V – Potência Média

Furoato de mometasona 0,1% (creme)

Acetonido de fluocinolona (creme)

Prednicarbato (creme)

Desonida (creme)

Aceponato de metilprednisolona (creme)

Grupo VI – Potência Leve

Fluorandrenolide (creme ou pomada)

Hidrocortisona (pomada)

Pivalato de flumetasona (creme ou pomada)

Grupo VII - Leve

Hidrocortisona (creme)

Dexametasona

Prednisolona

Metilprednisolona

em metanálise que estas medicações apresentam mais estudos relacionados a sua segurança do que sobre a segurança e efeitos colaterais do uso de corticosteroides^{7,13}.

Com relação à detecção destes fármacos na circulação sanguínea, há diversos estudos que avaliaram as concentrações plasmáticas e demonstraram níveis baixos ou indetectáveis de pimecrolimo. No caso do tacrolimo, mesmo quando os níveis séricos foram um pouco mais elevados, ocorreram em momentos isolados do tratamento e não se sustentaram. Pimecrolimo e tacrolimo são medicamentos eficazes e seguros no tratamento dos pacientes com DA; entretanto, é necessário observar a indicação adequada, cuidados na aplicação (uso de proteção solar), e tempo de tratamento^{7,16-20}.

Em revisão realizada pela base de dados Cochrane em 2015, observou-se a segurança destas medicações e também a melhor efetividade do tacrolimo em relação aos corticosteroides de baixa potência, e mesmo o pimecrolimo, porém o custo destas medicações não foi levado em consideração na análise¹⁰.

Controle do prurido

Prurido crônico é definido como a persistência deste sintoma por mais de seis semanas, sendo considerado comum nos pacientes com DA²². O sintoma de prurido é associado a redução da qualidade de vida²³. Foi demonstrado que o prurido crônico é mais debilitante que a dor, levando a alteração do sono e humor. A ansiedade e depressão podem exacerbar o prurido²³.

Na DA, o prurido é considerado critério diagnóstico maior nos guias de abordagem da doença^{24,25}. É com certeza o sintoma mais referido pelos pacientes e que mais interfere com as atividades diárias²⁶. A coçadura induzida pelo prurido exacerba as lesões de pele na prática clínica (Figura 1), e em modelos experimentais²⁶.

Fatores fisiopatogênicos do prurido

Transmissão de prurido periférico

O prurido é mediado por fibras não mielinizadas tipo C e por fibras aferentes mielinizadas finas que se originam dos corpos celulares no gânglio espinal dorsal^{27,28}. As terminações neurais livres existem na epiderme, derme papilar e ao redor dos anexos cutâneos, sendo ativas através de receptores

pruridogênicos²⁸. A compreensão destes aspectos neurológicos é fundamental para o uso das mais recentes terapêuticas do prurido no paciente atópico. Os efeitos dos anti-histamínicos atuais sobre o controle do prurido nestes pacientes são limitados, uma vez que as principais vias pruridogênicas são não histaminérgicas⁹. Outro aspecto a ser considerado é a hiperinervação ou alongamento de nervos periféricos na pele dos pacientes com DA, o que torna a pele pruriginosa e sensível³⁰.

Mediadores pruridogênicos

- a) Histamina: é um dos principais mediadores que foram avaliados. A aplicação direta da histamina na pele humana induz prurido e subsequente reflexo axonal com vasodilatação e edema. Dos quatro tipos de receptores de histamina descritos, dois foram identificados como pruridogênicos (H1R e H4R). Entretanto, a função da histamina na fisiopatologia da DA ainda não foi totalmente esclarecida³¹.
- b) Protease e receptores de protease ativada e seus agonistas: pertencem à família GPCR (*G protein-coupled receptor*), que é ativada por várias proteases endógenas e exógenas, incluindo triptase, ácaros da poeira e *S. aureus*, resultando na indução do prurido não-histaminérgico³². A triptase está nitidamente aumentada na pele atópica e há diversas publicações científicas demonstrando o papel de proteases exógenas no desencadeamento e agravamento das lesões de dermatite atópica^{33,34}.



Figura 1

Lesões subagudas de dermatite atópica com sinais evidentes de coçadura, como as escoriações com distribuição linear

- c) Interleucina-31: é produzida primariamente pelas células Th2 e está aumentada nos pacientes com DA³⁵. A administração de anti-IL31 em modelos murinos de DA suprimiu o prurido e inflamação³⁶.
- d) Outros mediadores periféricos a serem considerados no prurido da DA são a linfopoietina estromal tímica, cuja ativação de seus receptores estimula o prurido via células imunológicas³⁷. Por outro lado, a endotelina 1 demonstrou causar prurido histamina-independente em modelos atópicos animais e humanos³⁸.

Prurido e sistema nervoso central

A sensibilização central do prurido em pacientes com DA, assim como a percepção e interpretação são influenciadas por processos cognitivos e afetivos³⁹. Por isto, algumas drogas que modulam atividades do sistema nervoso central devem ser consideradas em casos específicos, incluindo antidepressivos e análogos estruturais de neurotransmissores, como gabapentina⁴⁰.

Avaliação do paciente

História clínica minuciosa e exame físico detalhado são fundamentais na investigação da intensidade do prurido e possíveis fatores agravantes. Devem ser avaliadas as medicações utilizadas anteriormente, periodicidade, relação com clima, alimentos, perda de peso, febre, fadiga, fatores de piora e melhora, doenças associadas, outros sintomas presentes, familiares e contactantes acometidos (possibilidade de escabiose concomitante), grau de xerose, tipo de banho e qualquer outra condição.

Controle do prurido

Algumas medidas gerais devem ser tomadas, como o tratamento da pele ressecada (uso de hidratantes, banhos e roupas adequadas), evitar contato com irritantes e contactantes, não ingerir comidas condimentadas, álcool e bebidas quentes³³.

O prurido, independente da causa, pode levar a alterações da pele decorrentes da coçadura e do atrito, muitas vezes camuflando outras condições cutâneas³³.

Terapia tópica e oral

A primeira linha de tratamento do prurido no paciente com DA consiste na hidratação cutânea, uso

de corticosteroides tópicos e imunomoduladores (tacrolimo e pimecrolimo) para o controle da inflamação e anti-histamínicos orais. Inquérito epidemiológico revelou que 82,7% dos pacientes com DA (n=98) revelaram ser o uso de hidratantes efetivo no controle do prurido⁴¹. Foi demonstrado que a hidratação cutânea recupera a barreira epidérmica e melhora o prurido⁴¹.

Embora frequentemente utilizados, os anti-histamínicos orais têm pouca atividade direta sobre o prurido no paciente com DA. A sua prescrição principal é pela indução de sonolência, por isso os de primeira geração são os preferidos^{35,36}. Como terapias de segunda linha são indicadas a ciclosporina, ciclos curtos de corticosteroides orais, e fototerapia, principalmente UVB-NB (banda estreita)³³.

Tratamentos alternativos

Vários tratamentos alternativos têm sido citados, como: (a) *capsaicina* - é obtida a partir da pimenta e ativa fibras C neurais sensoriais para liberar neurotransmissores, o que leva a eritema e queimação, o que após aplicações repetidas alivia o prurido. A recorrência é a regra após a interrupção. A concentração mais empregada é de 0,025% em gel³³; (b) *agonistas de receptores canabinoides* - a N-palmitoiletanolamina está presente em cremes hidratantes e apresenta leve efeito antipruriginoso^{33,40}; (c) *agonistas e antagonistas de receptores opioides* - há evidências que opioides endógenos provocam ou intensificam o prurido. Assim, drogas antagonistas de opioides levam à inibição do prurido. Os principais estudos são com naltrexone, naloxane e nalfenamida. Os efeitos colaterais destas drogas limitam sua utilização^{33,40}; (d) *gabapentina e pregabalina* - a gabapentina é droga antiepilética também usada em condições neurológicas com dor e prurido, como na neuralgia pós-herpética. O mecanismo não é bem conhecido e as doses recomendadas são variadas⁴⁰; (e) *antidepressivos* - condições psiquiátricas ou psicossomáticas agravam o prurido, independente da causa. Alguns antidepressivos aliviam o prurido, principalmente mirtazapina, doxepina e paroxetina. Na DA há diversos estudos que mostram melhora da qualidade do sono e alívio do prurido com mirtazapina (15 a 30 mg antes de dormir). Apresenta como efeitos colaterais o excesso de sedação e ganho de peso⁴¹. A mirtazapina melhorou a qualidade do sono em 50% de pacientes adultos com DA, na dose de 30 mg ao dia⁴²; (f) *terapias psicossomáticas e técnicas de relaxamento* - tendo em vista todas as

implicações do prurido crônico sobre a qualidade de vida e outros aspectos no dia a dia dos pacientes, qualquer técnica de apoio psicológico ou relaxamento é adjuvante útil^{33,34,41}.

Novas terapias promissoras

O dupilumabe é anticorpo humano monoclonal dirigido contra a subunidade alfa de receptores IL-4, que bloqueia a sinalização de IL-4 e IL-13. Estudos de fase 1 e 2 mostraram ótima ação na redução do prurido e controle da inflamação em pacientes com DA leve a moderada⁴². Esse imunobiológico ainda não está disponível comercialmente. Ver adiante – “Imunobiológicos e perspectivas futuras”.

Os antagonistas de receptores de histamina H4r (JNJ-39758979) em estudos experimentais apresentaram resultados promissores no controle do prurido, com ação equivalente à do corticosteroide tópico⁴³.

O crisaborole é inibidor da fosodiesterase 4 (PDE4) na forma de pomada e foi recentemente aprovado nos EUA para uso na DA leve a moderada, com boa ação sobre o prurido⁴⁴.

No controle do prurido da DA são fundamentais as orientações gerais, como cuidados no banho, uso de sabonete líquidos com pH adequado, roupas apropriadas, evitar irritantes e contactantes, e uso de hidratantes. Como guia para o tratamento, os corticosteroides tópicos e imunomoduladores continuam sendo as drogas de primeira escolha, mas novas terapêuticas promissoras estarão disponíveis nos próximos anos.

Eliminação dos fatores desencadeantes

Identificar os fatores desencadeantes para cada paciente é fundamental na manutenção de longos períodos sem crise e necessita de uma consulta dirigida e cuidadosa. As medidas para evitar ou minimizar estas exposições indesejadas devem ser implementadas precocemente.

Para que a família possa identificar os fatores desencadeantes das crises em uma determinada criança, é necessário fornecer informações sobre quais são eles. Podem ser agentes físicos e funcionarem como irritantes mecânicos, como a lã e as fibras de roupas sintéticas; biológicos, como bactérias e, ainda, químicos, como ácidos, alvejantes e solventes⁹.

Controle de agentes irritantes

O vestuário deve ser leve e as fibras das roupas ideais são macias e de algodão por seu efeito mecâ-

nico de menor irritação. Devem ser evitados tecidos ásperos, de lã e materiais sintéticos em contato com a pele. Roupas quentes e oclusivas também podem suscitar surtos pela sudorese excessiva. Usar detergentes ou sabões líquidos e com pH neutro para lavar roupas. Roupas novas devem ser lavadas antes do uso a fim de reduzir a concentração de formaldeído e outras substâncias potencialmente irritantes⁴⁵.

O controle adequado da temperatura interna do ambiente é importante para minimizar sudorese e prurido. Cobrir travesseiros e colchão com capas para minimizar os ácaros da poeira doméstica⁴⁶.

Evitar o uso de produtos cosméticos com fragrância e preferir os sabonetes líquidos suaves e com pH ácido ou neutro^{9,45}.

Controle dos agentes infecciosos

Infecção bacteriana

Em 72% dos pacientes com DA a infecção secundária é causada por *S. aureus*, em 16% por *S. pyogenes*, e 14% apresentam culturas mistas⁴. A Infecção bacteriana secundária se manifesta por eritema com exsudato e crostas melicéricas, mas pode haver pústulas sobre as placas de dermatite. Na presença de infecção bacteriana secundária na DA, a melhora clínica dependerá do controle da infecção¹. Pode ser indicada a limpeza local com antissépticos tópicos e administração de antibióticos tópicos ou sistêmicos, com cobertura para o *S. aureus*, dependendo da extensão das lesões.

Antibióticos tópicos, como mupirocina e ácido fusídico, estão indicados nas infecções localizadas. O tratamento sistêmico com cefalexina está indicado para os pacientes com lesões disseminadas que apresentem sinais clínicos de infecção como exsudato e crostas melicéricas⁴⁵. Mas, o uso profilático ou durante longos períodos de antibióticos não é recomendado⁹. Os sabonetes antissépticos devem ser utilizados com cuidado pelo risco de sensibilização e piora da xerose. Mesmo na presença de infecção secundária no processo inflamatório, orienta-se associar corticosteroides tópicos que permitem diminuir a colonização pelo *S. aureus*, portanto nos surtos com infecção secundária os antibióticos devem ser utilizados em combinação com os corticosteroides tópicos⁹.

Nos pacientes com infecções de repetição, a cultura pode ajudar a determinar a sensibilidade bacteriana para instituir tratamento dirigido. Uma estratégia descrita para diminuir os episódios de infecção bacteriana

são os banhos de imersão com hipoclorito de sódio a 6% diluído em 100 litros de água, em três aplicações semanais, durante três meses⁴⁸. Orienta-se a imersão por 10 minutos em água morna contendo a solução com posterior enxague e hidratação adequada. Ao mesmo tempo, a erradicação do *S. aureus* pode ser realizada com a embrocação nasal, nas pregas axilares, inguinais e cicatriz umbilical com antibiótico tópico (mupirocina) duas vezes ao dia, durante os primeiros cinco dias do mês, para toda a família e o paciente^{49,50}. Essa medida permite reduzir o número de crises e pode ser um adjuvante nas crianças com DA moderada e grave que apresentam infecção de repetição⁴⁶.

Erupção variceliforme de Kaposi ou eczema herpético

Disseminação de infecções virais nas crianças com DA são atribuídas a defeitos na formação de peptídeos antimicrobianos e na função alterada da célula T citotóxica⁴⁶.

A erupção variceliforme de Kaposi é a infecção disseminada pelo vírus herpes simples, com lesões vesiculares que se estendem nas áreas de eczema. Manifesta-se por erupção monomórfica de vesículas de início súbito, sobretudo nas áreas de eczema, e pode haver linfonodomegalia e febre. O diagnóstico é baseado no alto índice de suspeita clínica e confirmado pelo exame citológico do esfregaço do exsudado das vesículas que demonstra a presença de células gigantes multinucleadas típicas de inclusão viral, mas não diferencia se o vírus é o herpes simples ou o vírus varicela zoster. Esta diferenciação pode ser realizada pela detecção do vírus por PCR. Para evitar essa complicação, é importante orientar que os pacientes com DA moderada ou grave evitem o contato pele a pele com pessoas com herpes simples em atividade⁵¹.

A hospitalização pode ser necessária nos casos graves e sobretudo nos menores de 12 meses, com febre e sintomas sistêmicos. A administração precoce de aciclovir melhora o prognóstico e diminui a possibilidade de complicações, como ceratoconjuntivite e meningite, e os corticosteroides tópicos utilizados nas áreas de eczema não alteram a resposta terapêutica^{46,51}.

O aciclovir é a medicação de escolha, na dose de 80 mg/kg/dia em 4 doses diárias via oral durante 5 dias. Nos pacientes graves e com lesões disseminadas a medicação endovenosa é indicada, na dose de 10 mg/kg/dose, em 3 doses diárias, por 5 a 10 dias⁵¹. Uma opção terapêutica liberada para maiores de 12 anos é o valaciclovir, e nos adultos o fanciclovir.

Eczema peri molusco

O molusco contagioso é uma infecção viral comum na infância, autolimitada e apresenta-se com pápulas umbilicadas e assintomáticas em diversas regiões do corpo, com involução espontânea em meses a anos. As lesões de molusco contagioso são descritas como mais numerosas nas áreas de eczema ativo dos pacientes com DA⁴⁶.

O Eczema *perimolluscatum* ou peri molusco caracteriza-se por placas de eczema que ocorrem ao redor das lesões de molusco contagioso, é mais frequente nos pacientes com DA⁵². Apesar da resolução ser espontânea pode levar anos, o tratamento diminui o tempo de resolução e de auto e hétero inoculação. O eczema é tratado com hidratantes e corticosteroides de baixa potência durante poucos dias, e na sequência pode ser realizado o tratamento do molusco contagioso com curetagem ou hidróxido de potássio^{45,52}.

Eczema *Coxsackium*

Nos pacientes com DA que apresentem infecção pelo vírus *Coxsackie* pode ocorrer erupção vesicular disseminada nas áreas de eczema, denominada de eczema *Coxsackie*, ocorrendo também lesões vesiculo-bolhosas nos pés, mãos e região peri e intraoral. O *Coxsackie* vírus A16 e Enterovírus 71 são causadores da doença pé-mão-boca e o *Coxsackie* A6 é mais associado a lesões disseminadas⁵³. O tratamento é sintomático e inclui o controle do surto de DA. O eczema *Coxsackium* deve ser incluído no diagnóstico diferencial de lesões vesiculares na DA⁴⁵.

Controle dos aeroalérgenos

A diminuição da população de ácaros pode contribuir para a redução de exacerbações das lesões cutâneas em pacientes com DA sensibilizados aos ácaros⁵⁴. Os ácaros da poeira, devido à sua atividade enzimática, são capazes de penetrar através da barreira cutânea alterada dos pacientes com DA e ativar células do sistema imunológico, desencadeando resposta de hipersensibilidade imediata e tardia⁵⁵. Dois estudos documentaram que a redução efetiva no nível de ácaros da poeira está associada à melhora clínica em pacientes com DA, embora estudos controlados não tenham comprovado esta melhora clínica⁵⁶⁻⁵⁹.

É possível que a natureza multifatorial da DA dificulte a comprovação dos benefícios do controle ambiental para aerolérgenos. Embora os dados sobre

a comprovação dos benefícios do controle ambiental na DA sejam escassos, em pacientes com evidência de sensibilização a ácaros estão recomendadas as principais medidas para a redução da exposição aos alérgenos de ácaros, destacando-se o revestimento de travesseiro e colchão com material impermeável, evitar tapetes e carpetes, preferir cortinas que possam ser lavadas frequentemente ou limpas com pano úmido, e quarto de dormir ventilado e ensolarado⁶⁰.

Controle dos alérgenos alimentares

Pacientes com DA que apresentam clínica sugestiva de alergia alimentar, confirmada por teste de provocação oral e/ou dietas de eliminação, devem ser orientados a retirar o(s) alimento(s) alergênico(s) da dieta. Entretanto, esta retirada passa por um processo de educação onde o paciente e familiares/cuidadores devem ser orientados sobre a remoção do alérgeno nas suas mais diversas apresentações (alergenicidade cruzada, leitura de rótulos em produtos industrializados e atenção para alérgenos ocultos). Outro aspecto a ser considerado, principalmente em pacientes pediátricos, consiste na escolha de um substituto nutricionalmente adequado. Pacientes corretamente orientados com relação à alergia alimentar apresentam melhora das lesões cutâneas, facilitando o controle da doença. É importante destacar que os pacientes com DA e alergia alimentar podem desenvolver tolerância aos alimentos aos quais apresentam alergia clínica⁶¹⁻⁶⁴.

Assim sendo, os pacientes devem ser monitorados clínica e laboratorialmente com relação ao desenvolvimento de tolerância oral, evitando deste modo, dietas restritivas prolongadas desnecessárias.

Tratamento da dermatite atópica grave e refratária

Imunossupressão sistêmica

A imunossupressão sistêmica é recurso adotado em pacientes com DA grave e refratária à terapêutica habitual. Até o momento, entre as drogas habitualmente prescritas para este fim, apenas a ciclosporina é aprovada no Brasil⁶⁵. Deste modo, uma parcela significativa de pacientes com DA moderada/grave está sujeita a prescrições de medicações “off-label” para o controle de sua doença. Na faixa etária pediátrica com tendência evolutiva de melhora, é importante avaliar riscos e benefícios desses medicamentos, que por vezes podem apresentar efeitos colaterais irreversíveis.

Apesar da DA ser uma doença frequente, há poucos estudos controlados que avaliaram a eficácia de agentes imunossupressores no seu tratamento⁶⁶. Dados obtidos a partir de rotina clínica mostram que 10% dos pacientes com DA recebem tratamento anti-inflamatório sistêmico. Em geral são indicados para pacientes com maior gravidade (SCORAD superior a 40)⁶⁷. Entre os fármacos imunossupressores orais mais frequentemente utilizados na DA estão os corticosteroides sistêmicos, a ciclosporina, a azatioprina, o micofenolato de mofetil, metotrexato, entre outros.

Corticosteroides sistêmicos

Apesar do uso frequente na prática clínica, a corticoterapia sistêmica (CS) no tratamento da DA é limitada pelos conhecidos efeitos colaterais e escassez de estudos controlados em longo prazo em adultos e crianças. Deste modo, seu uso deve ser extremamente cauteloso e restrito a casos excepcionais. Alguns pacientes podem se beneficiar de cursos rápidos de CS nas agudizações graves, entretanto a melhora clínica é frequentemente associada à recorrência dos sintomas após a retirada da medicação, resultando em casos de difícil controle⁶⁸. O uso frequente do corticosteroide oral implica na instituição de outras terapias imunossupressoras poupadoras destas medicações.

Ciclosporina

A ciclosporina A (CyA) é um polipeptídeo cíclico lipofílico que inibe as vias dependentes da calcineurina, resultando em níveis reduzidos de várias citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-2 e IFN- γ , e promove a inibição da ativação de células T^{66,67,69}. A CyA é muito eficaz e frequentemente utilizada na DA, tanto em crianças como em adultos, na dose de 3-5 mg/kg/dia, dividida em duas doses diárias (manhã e noite). Após seis semanas, esta dose pode ser reduzida para 2,5-3 mg/kg (fase de manutenção), e a duração de tratamento varia entre três meses e um ano⁹.

Estudo de metanálise demonstrou ter a CyA eficácia relativa de 55% de melhora na gravidade da doença após seis a oito semanas de tratamento, sem diferenças entre adultos e crianças, mas a tolerabilidade mostrou-se melhor em crianças⁷⁰. A CyA é a única substância aprovada para o tratamento sistêmico da DA em adultos em muitos países^{69,70}.

Estudo de revisão sistemática recente recomendou a CyA como tratamento de primeira linha e de curto prazo para DA moderada a grave, em que a

terapêutica convencional foi ineficaz ou inapropriada⁶⁶. O monitoramento da função renal e da pressão arterial é imprescindível, e havendo alterações laboratoriais ou aumento da pressão arterial, a Cya deve ser interrompida, ou sua dose reduzida⁶⁹. Em crianças, deve considerar-se que as vacinas podem não ser eficazes durante o seu uso, decorrente da imunossupressão⁶⁹.

Metotrexato

O metotrexato (MTX) é um antagonista do ácido fólico que ao interferir na síntese de purinas e pirimidinas reduz a quimiotaxia e produção de citocinas por linfócitos, além de induzir a apoptose destas células. É amplamente utilizado no tratamento da psoríase, porém sua ação no controle da DA refratária é limitada pela escassez de publicações, especialmente na faixa etária pediátrica. Estudos recentes avaliando o MTX em crianças e adolescentes com DA grave demonstraram um bom perfil de segurança, além de eficácia clínica comparável à ciclosporina^{71,72}. As doses iniciais (5 a 10 mg/semana) e de manutenção (7,5 a 25 mg/semana) variam de acordo com a faixa etária e resposta terapêutica. O MTX pode ser administrado por formulação oral ou por via intramuscular, sempre com suplementação semanal de ácido fólico (5 mg) durante o tratamento⁷². Náuseas e elevação das enzimas hepáticas são os efeitos colaterais mais comuns, revertidos com a interrupção do tratamento⁷².

Azatioprina

A azatioprina (AZA) bloqueia a síntese de RNA e DNA e inibe assim a proliferação de células T e B⁶⁶. Tem sido utilizada no tratamento de DA grave. Há evidências de sua eficácia na redução dos sintomas cutâneos, redução do prurido e perda de sono, diminuindo a colonização por estafilococos⁶⁷. Foi recomendada como opção terapêutica de segunda linha para DA moderada a grave⁶⁶. A AZA pode causar efeitos colaterais graves, incluindo distúrbios gastrintestinais, disfunção hepática e leucopenia⁶⁷.

Os efeitos mielossupressores da AZA aparecem por deficiência parcial ou total da atividade da tiopurina metiltransferase (TPMT). Antes da introdução da AZA é importante aferir a concentração de TPMT e/ou genotipagem. A dose recomendada de AZA para indicações dermatológicas é de 1 a 3 mg/kg/dia, mas o benefício pode não ser aparente até dois a três meses após o início de tratamento⁶⁹.

Monitoramento laboratorial é imperioso durante o tratamento com AZA.

Em crianças com DA grave e níveis normais de TPMT antes do início do tratamento, não observou-se mielossupressão empregando-se a dose de 2,5-3,5 mg/kg⁷³. Pacientes adultos com DA, nos quais a dose de AZA foi adaptada à atividade de TPMT, mostraram melhora semelhante em relação aos pacientes com atividade normal de TPMT recebendo 2,5 mg/kg de azatioprina⁷⁴.

Micofenolato mofetil

O micofenolato mofetil (MFM) é um inibidor da biossíntese de purinas com atividade imunossupressora utilizado na DA refratária a outros tratamentos. A sua utilidade e bom perfil de segurança têm sido documentados em crianças com DA grave, porém, assim como MTX, permanece como opção terapêutica de terceira linha em razão dos poucos estudos de eficácia em larga escala^{72,76}.

Interferon gama (INF- γ)

Apesar de bons resultados em ensaios não controlados⁷⁷, no contexto atual de tratamento da DA, o IFN- γ tem sido cada vez menos indicado em função do surgimento de medicações alternativas com maior eficácia clínica, menor incidência de efeitos colaterais e custo.

Imunoglobulina intravenosa

A administração de doses elevadas de imunoglobulina intravenosa mostrou melhora clínica transitória em crianças com DA refratária à terapia imunossupressora sistêmica^{78,79}. Apesar do bom perfil de segurança e melhora na qualidade de vida, a generalização destes resultados é limitada em função da falta de controles e o pequeno número de pacientes envolvidos nestes estudos.

Imunobiológicos

Os agentes imunobiológicos (biológicos) representam um grupo terapêutico relativamente novo no tratamento da DA refratária a outros medicamentos sistêmicos. Ver adiante – “Imunobiológicos e perspectivas futuras”.

Fototerapia

A utilização de radiação ultravioleta com fins terapêuticos é antiga na medicina, especialmente para

dermatoses inflamatórias, como psoríase e vitiligo. A utilização como adjuvante no tratamento da DA é mais recente, mas já consagrada na literatura²⁵. O espectro da luz varia dos raios cósmicos às ondas de rádio, passando pelo ultravioleta, luz visível e infravermelho² (Figura 2).

A fototerapia é realizada com vários espectros de luz, como ultravioleta: (a) A (UVA) = 320 a 400 nm; (b) A-1 (UVA-1) = 340 a 400 nm; (c) B de banda larga (UVB-BB) = 280 a 320 nm; e (d) B de banda estreita (UVB-NB) = 309 a 311 nm⁹.

No controle da DA, a fototerapia é boa opção terapêutica para melhorar as lesões de pele, prurido e alterações do sono, com períodos de remissão prolongados, de até seis meses, e sem efeitos adversos sérios⁸¹.

Especificamente na terapêutica da DA, os espectros mais empregados são UV-NB (banda estreita, de “narrow band”) e UVA-1. Ao contrário do método conhecido como PUVA, onde há necessidade da ingestão prévia de droga fotossensibilizante (psoralênico), tanto com UVB-NB como UVA-1, não são utilizadas drogas antes da exposição à luz. No passado, o PUVA era indicado em alguns casos de DA, mas atualmente não é primeira escolha.

O UVA-1 é principalmente indicado em casos de moderados a graves com lesões agudas ou sub-

agudas. O método pode ser usado tanto em crianças como adultos, sendo os tempos de exposição longos. As limitações ao uso do UVA-1 são de custo mais elevado e a necessidade de três a cinco sessões por semana. Já o UVB-NB é indicado para casos crônicos, com lesões liquenificadas e não muito espessas. Também constitui atualmente método de escolha na transição de tratamentos imunossupressores sistêmicos, como ciclosporina ou metotrexato para os tópicos. Devemos evitar usar a fototerapia em conjunto com estas drogas, pois não é bem estabelecido o potencial carcinogênico da associação, além disso, estas drogas têm ação fototóxica, o que pode levar a queimaduras²⁴.

A fototerapia na DA tem ação por meio de vários fatores, como supressão da função apresentadora de antígenos pelas células de Langerhans, indução de peptídeos antimicrobianos, indução de apoptose de células T⁸², redução da colonização por *S. aureus* e *Malassezia furfur*, e por aumentar a espessura do estrato córneo⁸³, o que poderia melhorar a barreira epidérmica.

Outro espectro de luz usado no tratamento da DA é o *excimer*, que pode ser LASER com luz comum, com ondas de 308 nm (UVB *excimer*). A indicação é para lesões localizadas, uma vez que o equipamento trata pequenas áreas da pele. A efetividade para

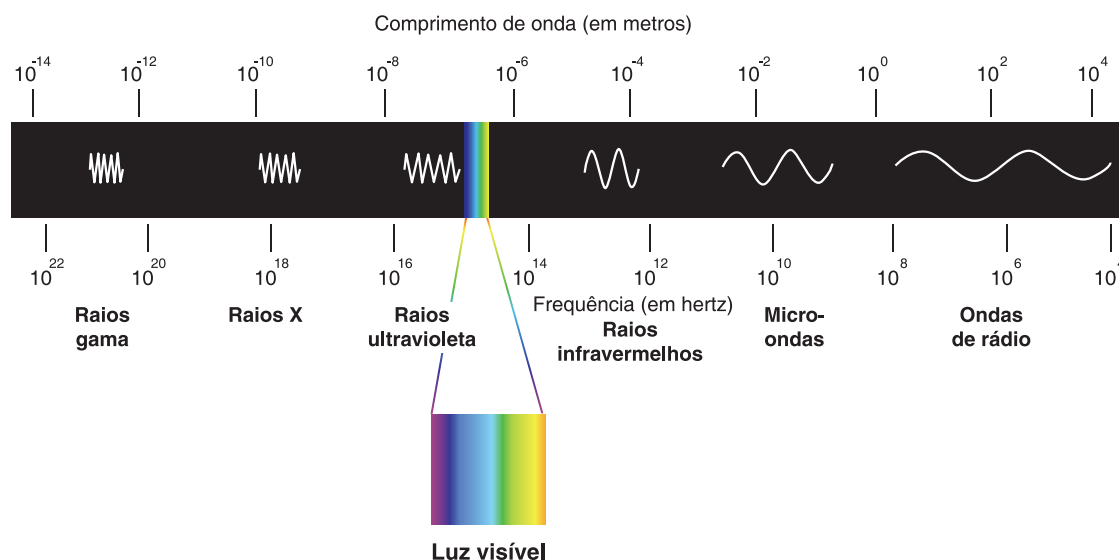


Figura 2

Ondas do espectro eletromagnético⁸⁰

lesões individuais é boa, mas a limitação é o custo elevado.

Na prática, a fototerapia com UVB-NB é indicada após retirada dos imunossupressores. O tratamento com UVB-NB não deve ser iniciado se ainda houver lesões secretantes ou com sinais de infecção ativa⁹. O uso associado aos corticosteroides tópicos e emolientes é seguro, mas há dúvidas sobre os imunomoduladores (tacrolimo e pimecrolimo), pois não se conhece o risco de câncer de pele nesta associação⁸⁴.

Embora todas as evidências atuais indiquem para a segurança dos imunomoduladores em relação ao câncer de pele⁸⁵, recomenda-se não utilizá-los concomitantemente à fototerapia. Os principais inconvenientes dos regimes de fototerapia na DA são: eritema ou bolhas (se doses elevadas forem usadas), risco incerto de câncer da pele a longo prazo (não há evidências na literatura), e o deslocamento aos centros especializados para tratamento⁸⁶.

Em conclusão, a fototerapia pode melhorar ou mesmo clarear totalmente as lesões da DA, diminuir a colonização bacteriana e reduzir a necessidade e potência dos corticosteroides tópicos, mas os efeitos benéficos variam de paciente a paciente.

Hospitalização

Os casos de DA grave e refratária ao tratamento ambulatorial podem requerer internação hospitalar. A intensificação dos cuidados gerais básicos da pele, a orientação psicológica e a remoção do paciente de um ambiente com possíveis alérgenos ou irritantes/agravantes do quadro clínico, podem ser suficientes para controlar as crises sem o emprego de medicamentos imunossupressores. Além disso, a hospitalização representa uma excelente oportunidade para reforçar medidas preventivas e educacionais e também, após melhora do quadro cutâneo, de realizar testes diagnósticos para identificação de potenciais alérgenos.

Imunoterapia específica

O primeiro estudo duplo-cego, placebo-controlado de imunoterapia alérgeno específica (IT) para o tratamento da DA foi realizado nos EUA e publicado em 1974, tendo sido observado uma melhora de 81% dos pacientes do grupo de IT e 40% no grupo controle⁸⁷. Entretanto, ainda existe alguma controvérsia sobre o papel da IT como intervenção terapêutica para pacientes com DA e sensibilização a aeroalérgenos⁸⁸.

Há evidências que pacientes com DA e sensibilidade a alérgenos inaláveis respondam à IT⁸⁹⁻⁹¹. Estudos preliminares com IT sublingual (ITSL) para ácaros da poeira mostraram efeitos modestos e mais evidentes em formas leves de DA⁹²⁻⁹⁴.

Nove a 12 meses de IT são necessários para se observar efeito positivo. Embora seja um recurso terapêutico eficaz e seguro, a recomendação atual é não usar rotineiramente ITSL para ácaros em pacientes com DA⁹⁰.

Estudos prospectivos de IT subcutânea (ITSC) com alérgenos de ácaros domiciliares também mostraram efeito benéfico, apesar de um estudo ter resultados negativos⁹⁴⁻⁹⁷.

A eficácia e segurança de ITSC específica com uso de extrato de ácaros polimerizado e despigmentado foram estudadas em ensaio clínico randômico, duplo cego e controlado em pacientes com DA. Não houve diferença significativa entre os grupos placebo e ITSC ativa. Entretanto, o subgrupo de pacientes com formas mais graves de DA (SCORAD > 50) teve redução de 18% no SCORAD comparado ao placebo ($p < 0,02$)⁹⁸. Revisão sistemática de IT que incluiu quatro estudos controlados e comparáveis com um número pequeno de pacientes, mostrou melhora dos sintomas em pacientes com DA que receberam IT⁹⁹.

Uma metanálise demonstrou eficácia em nível moderado, contudo, o estudo com maior casuística incluído nesta análise demonstrou eficácia somente em pacientes com doença grave (SCORAD > 50)⁹⁹. Revisão sistemática utilizando o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), incluindo cinco estudos avaliando a ITSC, ITSL e a IT intradérmica com complexos de alérgenos-anticorpos, descreveu melhora clínica e redução do uso de medicação. Contudo, esta revisão concluiu que a força de recomendação para a IT na DA é fraca, devido a limitações metodológicas prejudicando a qualidade dos estudos¹⁰⁰.

Recentemente, revisão sistemática avaliando especificamente a ITSL na DA, com base no GRADE, avaliou cinco estudos, sendo que quatro empregaram extratos de ácaros da poeira, e um uma mistura de inalantes. Os autores descreveram melhora clínica e redução do uso de medicação em quatro dos cinco estudos avaliados, contudo ressaltaram que várias limitações metodológicas e a heterogeneidade dos estudos comprometiam a análise e interpretação dos resultados. Assim sendo, concluíram que a força de recomendação para o uso de ITSL na DA é fraca¹⁰¹.

Uma revisão sistemática mais recente de estudos randômicos e controlados de IT específica que usaram extratos padronizados em pacientes com DA encontrou evidência limitada de que IT pudesse ser efetiva. Estudos com ITSL e ITSC (10/12 com ácaros domiciliares) foram considerados de baixa qualidade para a revisão. O tratamento não foi associado a risco aumentado de reações locais ou sistêmicas. Os autores sugerem que estudos futuros usem formulações de alérgenos de qualidade e incluam desfechos descritos pelos participantes¹⁰².

Estudo randômico e duplo-cego em adultos com DA demonstrou efeito dependente da dose da ITSC para ácaros domiciliares medido pela redução do SCORAD e do uso de corticosteroide tópico⁹⁵. Uma avaliação retrospectiva após anos da interrupção do tratamento em 15 pacientes com DA mostrou que ITSC para alérgenos de ácaros ou pólen de gramíneas promoveu melhora da qualidade de vida de pacientes com DA⁹⁹.

IT pode ser uma possibilidade de tratamento e não mais como era reconhecida, como causa de acentuação da DA, o que é reconhecido por revisões sistemáticas^{88,89,102,103}.

Considerando os resultados indicativos de eficácia parcial e a qualidade limitada dos estudos disponíveis, que resultaram em recomendação fraca nas revisões sistemáticas (GRADE), a decisão de prescrever IT com ácaros da poeira para pacientes com DA deve ser analisada criteriosamente, individualizada, e levando em conta os riscos e benefícios^{100,101}.

A seleção padronizada de pacientes e identificação de biomarcadores são desafios para futuros estudos com IT em pacientes com DA¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Complicações

O defeito da barreira cutânea associado às alterações de imunidade inata da pele aumenta a predisposição às agressões externas que vão favorecer o aparecimento das complicações mais comuns nestes pacientes¹⁰⁷. Dentre estas, destacam-se as infecções bacterianas, principalmente por *S. aureus*, que atuam como alérgenos, desencadeando uma resposta específica contra as toxinas estafilocócicas presentes na pele, exacerbando e mantendo a inflamação e levando ao desenvolvimento de superinfecções.

A vulnerabilidade às infecções virais é atribuída à diminuição da função das células *natural killer* e T supressoras e manifesta-se como verrugas comuns, molusco contagioso e infecções herpéticas^{98,108}.

Eritrodermia esfoliativa relacionada a infecções estafilocócicas e pelo uso inadequado de esteroides sistêmicos pode ocorrer e cursar com insuficiência cardíaca e septicemia.

Complicações oftalmológicas específicas como ceratocone e cataratas capsulares anteriores têm incidência maior em pacientes com DA¹⁰⁹. Fatores neuro-psíquico-imunológicos já são reconhecidos como desencadeadores e perpetuadores do ciclo vicioso que exacerba e dificulta o controle da DA. Os sintomas da doença podem causar ansiedade e labilidade emocional, diminuição de limiar para frustrações repercutindo em resistência à adesão ao tratamento e consequente piora do quadro clínico, com expressivo impacto na autoestima e qualidade de vida no paciente e seus familiares¹¹⁰.

Qualidade de vida e educação terapêutica do paciente

Qualidade de vida

A qualidade de vida (QV) pode ser definida como o bem-estar que o indivíduo sente em relação a diversos aspectos de sua vida. É entendida como qualidade da vida cotidiana de uma pessoa, ou seja, uma avaliação do seu bem-estar ou da falta dele. É um conceito amplo que inclui itens como o padrão de vida, a inserção na comunidade e na família¹¹¹.

Algumas dermatoses causam impacto nas relações sociais, no estado psicológico e nas atividades cotidianas dos pacientes. Na DA diversos aspectos podem exercer impacto na QV como: a cronicidade, o caráter recidivante, o prurido intenso, a perturbação do sono e das atividades diárias. Apresenta ainda, impacto social psicológico e financeiro para o paciente e sua família¹¹². Já foi demonstrado que as crianças com DA participam menos nas brincadeiras, jogos e outras atividades interpessoais¹¹³.

As famílias relatam dificuldades na educação de seus filhos com DA em decorrência da privação do sono, exaustão e dificuldades no custo do tratamento¹¹¹. Na avaliação de 42 crianças brasileiras com diagnóstico de DA comparadas com 44 controles com outras dermatoses foi observado piores índices de QV nos pacientes DA e nos seus familiares¹¹⁵. A avaliação de 203 crianças na República Tcheca demonstrou que a DA interfere negativamente na QV das crianças e de seus pais¹¹⁶.

Existem diversos instrumentos de mensuração de qualidade de vida (QV) específicos para doenças

dermatológicas^{112,116,117}. Para DA existem versões validadas para o português e que podem ser utilizadas, como o Índice de Qualidade de Vida da Dermatite Atópica em Crianças (*Infant's Dermatitis Quality of Life Index*, IDQOL) e o Impacto da Dermatite Atópica na Família (*Dermatitis Family Impact Questionnaire*, DFIQ)^{116,118}. Amaral e colaboradores avaliaram 50 crianças de 5 a 16 anos com diagnóstico de DA e os seus pais, em estudo transversal descritivo, com os questionários IDQOL e o DFIQ. Observou-se impacto moderado da QV (7 a 12 pontos) em 38%, e impacto elevado da QV (13 a 30 pontos) em 34%¹¹⁹.

As crianças com DA grave apresentam piores índices de QV¹²⁰. Um estudo multicêntrico que incluiu 6 países (Ucrânia, República Tcheca, Singapura, Holanda, Brasil e Coreia do Sul) demonstrou que os domínios afetados nos questionários de QV foram diferentes entre os países, mas a QV foi prejudicada em todos os países e pior naqueles com DA grave¹²¹. Os médicos que prestam atendimento a pacientes com DA devem estar atentos à influência que a doença exerce na QV tanto da criança como da família, a fim de abordar os aspectos da vida diária e buscar em conjunto com o núcleo familiar soluções efetivas para cada caso.

Educação terapêutica do paciente

Atividades educacionais são conhecidas como educação terapêutica do paciente (ETP), que é um processo centrado no paciente, com atividades realizadas além da consulta médica, cuja função básica é fornecer informações sobre os cuidados necessários para o controle da DA. Estas atividades permitem educar o paciente e sua família, combinando a disseminação de informações e técnicas de aquisição de habilidades e podem melhorar a adesão ao tratamento e, desta forma, obter-se diminuição da gravidade da doença e melhorar a QV dos pacientes e de sua família¹²².

A ETP é dirigida tanto aos pais, quanto às crianças e pode ser proposta para todos os pacientes com DA, mas nunca deve ser imposta. Os pacientes com DA moderada e grave e com maior prejuízo na QV terão maior benefício¹²³.

As reuniões consistem de atividades organizadas sobre hábitos relacionados à doença e suporte psicológico. Nas atividades ocorre troca de experiências entre os pais e a equipe de saúde, gerando uma tomada de decisões baseada na preferência do paciente. Os pais e toda a equipe participante podem

integrar suas experiências, crenças e conhecimentos. As famílias podem expor seus fracassos, motivações e os efeitos da DA no núcleo familiar e social, o que poderá ajudar na tomada de decisões para minimizar o impacto da dermatose. Podem ser realizadas em grupos ou de forma individualizada, na dependência das preferências de cada equipe e do paciente, e proporcionam resultados equivalentes¹²⁴.

A ETP tem sido realizada em todo o mundo para auxiliar no tratamento da DA. Médicos de 23 hospitais, localizados em 11 países, responderam a um questionário de 10 itens sobre suas atividades educacionais realizadas para DA. Os pacientes em programas de ETP foram principalmente crianças e adolescentes com DA moderada a grave ou QV afetada. Foram utilizadas abordagens individuais e coletivas. Dependendo do centro, o número de sessões variou de uma a seis (correspondendo a 2 a 12 horas de educação) e 20 a 200 pacientes foram seguidos a cada ano. A equipe de educação era composta por profissionais multidisciplinares (médicos, enfermeiros e psicólogos)¹²².

A avaliação de 101 crianças com DA que participaram de um programa de educação com explicação individual sobre a doença, além da consulta, não modificou a gravidade da doença, mas os pais relataram satisfação em realizar a atividade¹²⁴. Diversos autores têm descrito melhor controle da DA depois da ETP em grupos¹²⁵⁻¹²⁷. Estudo randomizado com crianças japonesas demonstrou melhora da QV e diminuição da gravidade avaliada pelo SCORAD no grupo que recebeu um programa de educação para os pais de 2 dias¹²⁸.

A ETP é um recurso adjuvante efetivo na abordagem do paciente com DA, melhorando a adesão, diminuindo a gravidade e ainda possibilita melhoria na QV. No Brasil existem atualmente nove grupos de apoio que realizam reuniões com pacientes em grupos. As datas das reuniões e locais podem ser acessados no site da Associação dos Amigos da Dermatite Atópica¹²⁹. Esse site pode também ser indicado para os pacientes, pois contém informações atualizadas e adequadas sobre DA com cartilhas destinadas às crianças e adolescentes.

Prevenção primária

Probióticos

Além de promover a digestão alimentar, a microbiota atua na imunidade local e sistêmica, e por isso

o uso de probióticos tem sido proposto na prevenção de doenças alérgicas, e entre elas, a DA¹³⁰. Uma das dificuldades em avaliar o uso de probióticos na prevenção da DA são as inúmeras variáveis envolvidas, entre as quais se destacam o tipo, a dose, a época de introdução, o tempo de uso, bem como o veículo em que foi introduzida a bactéria benéfica, entre outros.

O microbioma que o lactente apresenta antes da administração do suplemento parece ser um fator determinante na resposta à prevenção por probióticos¹³¹.

A administração de *Lactobacilos* nas últimas semanas de gestação e durante o período de aleitamento foi efetiva na prevenção primária da DA em lactentes de alto risco¹³². Em outra pesquisa, com 27 pacientes de 4 a 6 meses de idade com DA, o probiótico funcionou, inclusive, como adjuvante do tratamento¹³³.

Assim, existem trabalhos que sugerem que os probióticos, especialmente o *Lactobacillus rhamnosus* GG, podem ser úteis na prevenção primária, e até mesmo no tratamento da DA, ao promoverem ampla imunomodulação, em especial da imunidade inata, ao atuar nas células dendríticas que interferem na produção de células Th2¹³⁴.

Revisões sistemáticas apontam efeito benéfico na prevenção e/ou no tratamento da DA. Entretanto, os estudos são muito heterogêneos, e a mais recente revisão da Cochrane, inclusive com uso de simbióticos (mistura de cepas de probióticos com prebióticos) que utilizou ensaios adequados envolvendo 1.320 crianças, documentou vantagem discutível no tratamento dos pacientes maiores de um ano, mas em relação à prevenção primária concluiu não haver evidências suficientes para a recomendação de probióticos na prevenção da DA, mesmo em crianças de risco¹³⁵.

Portanto, o uso de probióticos na prevenção de DA ainda precisa ser confirmado e padronizado, e a prescrição do produto sob a forma de medicação pode onerar de forma desnecessária. Assim, no momento atual, esperar que as muitas questões sobre o uso de probióticos na prevenção e tratamento da DA sejam adequadamente respondidas, parece ser a melhor recomendação¹³⁶.

Hidratação precoce

Diversas pesquisas têm procurado estratégias de prevenção da DA em função da prevalência que

tem aumentado, além do impacto socioeconômico e sobre a QV. É estabelecido que os defeitos na barreira cutânea possibilitam a sensibilização alérgica nos pacientes predispostos, ou seja, com história familiar positiva para doenças atópicas. Já foi demonstrado que hidratar a pele dos recém-nascidos predispostos durante alguns meses é medida preventiva para o desenvolvimento de DA¹³⁷.

Estudo com 124 neonatos de alto risco para DA, comparou um grupo que utilizou um emoliente em todo corpo, uma vez ao dia desde a terceira semana de vida, com outro grupo que não utilizou. A intervenção com uso de emolientes foi considerada efetiva, simples, acessível quanto ao custo e houve redução de 50% no risco relativo de desenvolver DA aos 6 meses de vida¹³⁸.

Outro estudo realizado no Japão demonstrou que os 59 recém-nascidos que utilizaram hidratantes desde o nascimento e por um período de 8 meses tiveram 32% menos diagnóstico clínico de DA quando comparados aos controles¹³⁹. Tal fato é explicado pelo restabelecimento da efetividade da barreira cutânea e menor penetração de substâncias que desencadeariam o processo de sensibilização alérgica. A hidratação também diminui a permeabilidade da pele, previne o ressecamento e inibe a penetração das substâncias irritantes, que iniciam o processo inflamatório¹³⁸.

No entanto, ainda dispomos de poucos estudos, com um número pequeno de crianças e com pouco tempo de acompanhamento para indicar o uso rotineiro de hidratantes nos recém-nascidos predispostos à DA¹⁴⁰.

Imunobiológicos e perspectivas futuras

Os progressos recentes na genômica e na compreensão da fisiopatologia da DA revelaram a heterogeneidade do seu genótipo, mas pouco se avançou nas tentativas para estabelecer a relação genótipo-fenótipo. Essas descobertas genéticas têm permitido estratificar pacientes com o objetivo de desenvolver novas estratégias, como a modificação da doença e a prevenção primária na população de alto risco de desenvolvimento de DA e asma¹⁴¹.

Há evidências robustas para se considerar a DA uma doença com acentuado desvio sistêmico para reação tipo Th2, e a IgE total pode ser um biomarcador para a classificação simples de pacientes, com respeito à gênese da doença, em forma intrínseca

(não associada à IgE) ou extrínseca/alérgica (associada à IgE) (Figura 3 e Tabela 3). Esta classificação é de interesse no contexto de novas abordagens terapêuticas, como por exemplo, focar em IL-4, citocina crítica na regulação da síntese de IgE¹⁴².

A Tabela 4 reúne os principais alvos terapêuticos da DA mediada por linfócitos Th2, e a Tabela 5 os alvos para o tratamento da DA não mediada por linfócitos Th2. Vale destacar que os conhecimentos atuais permitiram elucidar ser o prurido na DA independente da histamina, o que justifica, em parte, a baixa resposta aos anti-histamínicos H1. TSLP e IL-31 são mediadores endógenos que induzem prurido na DA. Células epiteliais originam TSLP, e a expressão de TSLP em queratinócitos está aumentada. IL-31 produzida por linfócitos Th-2 sinaliza por receptor presente em queratinócitos e fibras nervosas da pele^{79,143}.

O tratamento efetivo de longo prazo com controle da inflamação e o restabelecimento da barreira cutânea com redução da perda transcutânea de água podem reverter a inflamação, beneficiar as doenças respiratórias alérgicas e reduzir a carga individual da DA e para a sociedade^{141,144}.

O primeiro passo para o tratamento racional e individualizado da DA é classificar subgrupos de pacientes, tais como aqueles com defeito genético da barreira cutânea, deficiências da imunidade inata ou adaptativa, reações de autorreatividade as quais iniciam ou perpetuam a doença. Como segundo passo, a abordagem individualizada deve buscar alvos es-

pecíficos de relevância para os diferentes subgrupos (Tabela 5)^{141,144,145}.

Imunobiológicos no tratamento da dermatite atópica

O objetivo ou alvo do tratamento com imunobiológicos na DA são principalmente as citocinas e os receptores de citocinas (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3

Alvos de tratamento anti-inflamatório na dermatite atópica⁷⁹

Resposta imunológica	Moléculas de interesse
IgE	TSLP
Citocinas (IL-13, IL-17, IL-31, IL-12/IL23p40)	CRTh2
Receptores (IL-4R)	JAK/STAT
Imunoterapia específica	Receptor 4 de Histamina

JAK = Janus kinase, CRTh2 = receptor de quimiotaxia expresso em linfócitos Th2, TSLP = linfopoietina tímico-estrômica, STAT = *signal transducer and activator of transcription*.

Tabela 4

Imunomodulação no tratamento da dermatite atópica – Imunidade mediada por linfócitos Th2⁷⁹

Alvo	Agente
IL-4 R α	Dupilumabe
IL-13	Lebrikizumabe, Tralokinumabe
IL-17	Secukinumabe
IL-22	ILV-094
IL-31	Nemolizumabe
IL-31R	CIM331
IL-12/IL-23 p40	Ustekinumabe
TSLP	Medi9929
CRTh2	QA0W39
Inibidor de JAK	Pf-04965842
CD20	Rituximabe
Receptor 4 de histamina	ZPL-389
IgE	Omalizumabe

Eczema agudo

Defeito de barreira epidérmica (perda de adesão, apoptose epitelial, imunidade inata comprometida)

Eczema crônico

Infiltrado imunológico escasso, acantose, reações autoimunes, infecção crônica

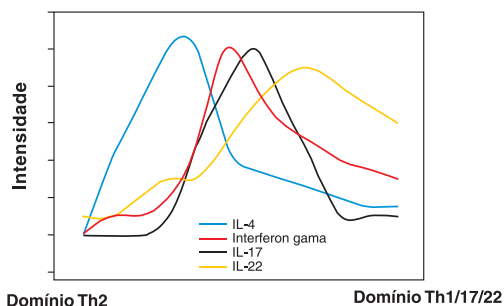


Figura 3

Imunologia da dermatite atópica: evolução além do paradigma Th1/Th2¹⁴³

Tabela 5

Imunomodulação no tratamento da dermatite atópica - imunidade não mediada por linfócitos Th2⁷⁹

Alvo	Agente
IL-1R1	Anakinra
IL-6	Tocilizumabe
IL-22	ILV-094
IL-23p40	Ustekinumabe
TNF- α	Etanercept
Inibidor de fosfodiesterase 4 (PDE4)	Apremilaste
NK-1R	Aprepitante

Anti-receptor de Interleucina-4

A IL-4 promove o *switch* da classe de isotipo para IgE, polariza Th0 naive para Th2 e atua como citocina pró-inflamatória¹⁴⁵. A IL-4 contribui para o defeito de barreira epidérmica reduzindo a expressão de filagrina¹⁴⁶. Por ligar-se ao receptor próprio IL-4R, bem como ao receptor de IL-13, tem várias funções imunológicas em comum com a IL-13. Baseado neste conhecimento, a abordagem terapêutica com anticorpo monoclonal humano dirigido para a subunidade α do receptor de IL-4 (IL-4R α) antagoniza a transdução de sinal de ambas IL-4 e IL-13¹⁴².

Estudos randomizados de fase II, duplo-cegos, controlados mostraram que dupilumabe é altamente efetivo em reduzir o eczema em formas moderadas/graves de DA e, tão importante, em reduzir do principal sintoma da DA, o prurido^{147,148}.

Há 24 estudos registrados em clinicaltrials.gov (acesso em 12/02/2017) – vários são de fase III, para determinar a segurança em longo prazo, incluindo estudos de farmacocinética e imunogenicidade em crianças maiores de 6 anos.

Em dois estudos de fase III, com delineamento semelhante, adultos com DA moderada/grave sem resposta a tratamento tópico, receberam dupilumabe 300 mg por via subcutânea semanalmente ou placebo, ou regime quinzenal, pela alternância de dupilumabe com placebo a cada semana. Os resultados foram semelhantes: o desfecho primário era melhora total ou quase total (escore 0 ou 1), que ocorreu em 36% dos que receberam dupilumabe cada duas semanas ou semanalmente, contra 8% dos que receberam placebo nos dois estudos¹⁴⁹.

Dupilumabe reduziu o prurido, ansiedade/depressão e melhorou a qualidade de vida dos pacientes. Portanto, ambos os regimes de tratamento, semanal ou quinzenal, melhoraram os sinais e sintomas da DA, confirmando estudos anteriores em pacientes com DA moderada/grave¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Estudos com maior tempo de observação são esperados para confirmar a segurança e eficácia de dupilumabe.

Avaliação de 3 anos com dupilumabe 300 mg semanalmente em 1.491 pacientes mostrou redução superior a 75% na área de eczema em 75,4% dos pacientes, e redução do prurido em 62,2%. Eventos adversos que resultaram em interrupção do tratamento ocorreram em 1,8%, e os mais comuns foram: exacerbações da DA (8,2%), rinofaringite (20,5%) e conjuntivite (10,7%). A manutenção da eficácia do dupilumabe em reduzir sinais e sintomas da DA sem maiores problemas com segurança foram os pontos altos desta observação, com número expressivo de participantes e por longo período de observação¹⁵¹.

Estudo de fase III, com 52 semanas de duração, demonstrou que dupilumabe com corticosteroides tópicos foi superior a corticosteroides isoladamente e sua eficácia foi mantida e significativamente em relação aos sintomas, gravidade, prurido, e qualidade de vida durante o ano de tratamento; 40% dos pacientes tratados com dupilumabe e corticosteroide tópico recuperaram completamente comparado com 12,5% dos tratados com placebo e corticosteroide tópico¹⁵⁰.

Dupilumabe foi aprovado pelo FDA para comercialização nos Estados Unidos da América (EUA) em março de 2017. Estudos em crianças começaram a partir de 2017.

Anti Interleucina-13

A IL-13, secretada por células Th2 e que ocupa o receptor para IL-13 e também o IL-4R α , tem papel na inflamação cutânea dos estágios agudos da DA^{142,152}. O tratamento com anticorpos monoclonais dirigidos para IL-13 como lebrikizumabe e tralokinumabe em DA estão em andamento.

Anti-Interleucina 17

A maioria dos membros da família IL-17 (IL-17A, IL-17F, e IL-17AF) é produzida por células Th17, enquanto a IL-17E é secretada por células Th2¹⁴². Aumento no número de células Th17 foi detectado em lesões eczematosas agudas e sangue periférico

de pacientes com DA¹⁵³. Supõe-se que tratamento dirigido para IL-17 poderia beneficiar pacientes com DA intrínseca. No entanto, dados de estudos clínicos com secukinumabe são essenciais para se estabelecer riscos e benefícios em DA.

Anti-Interleucina 22

A IL-22 é membro da família de IL-10 produzida em DA por células TCD4+, principalmente Th17 e Th22. Estas células Th22 foram detectadas em lesões de pele inflamada¹⁵⁴. A IL-22 se liga ao receptor em queratinócitos¹⁵⁵. Embora possa ser um alvo para o tratamento de DA, não há estudos clínicos com anti-IL22 (ILV-094).

Anti-Interleucina 31

A IL-31 representa citocina pró-inflamatória derivada de células T com expressão na patogênese da DA, presente tanto em lesões eczematosas pruriginosas assim como no soro em maiores níveis em crianças com DA, correlacionando-se com a gravidade da doença¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Esta citocina atua não apenas em neurônios, mas também em queratinócitos¹⁵⁹ e monócitos¹⁶⁰. Além disso, se encontra envolvida na inflamação cutânea relacionada ao *Staphylococcus aureus* e interfere na diferenciação de queratinócitos e expressão de filagrina, portanto, com efeitos diretos na barreira cutânea^{159,161}.

Níveis de IL-31 no soro correlacionam-se não apenas com a gravidade da DA, mas também com níveis de vitamina D3 e LL-37, uma proteína antimicrobiana¹⁶². Anticorpo monoclonal humanizado anti-receptor de IL-31 reduziu o prurido em pacientes com DA grave e melhorou o eczema em DA moderada/grave^{163,164}.

Outras moléculas de interesse

Linfopoiética timo-estrômica (TSLP)

A TSLP é uma citocina produzida por queratinócitos epiteliais e células de Langerhans que induz a secreção de citocinas Th2, e poderia ser bloqueada por anticorpo anti-TSLP. Participa na indução de prurido e é expressa em pele não lesionada de pacientes com DA estimulada pela aplicação de extrato de ácaros domiciliares em teste de contato atópico¹⁶⁶. O MEDI9929, anticorpo monoclonal anti-TSLP de administração subcutânea, está sendo testado em adultos com DA, em estudo fase IIa¹⁶⁵.

Homólogo do receptor quimioatraente expresso em linfócitos Th2 (CRTh2)

O CRTh2 representa um receptor de prostaglandina D2 expresso seletivamente em linfócitos Th2. Genotipagem de polimorfismos no receptor CRTh2 revelou sua influência no desenvolvimento de doenças alérgicas, inclusive DA¹⁶⁶.

Vários antagonistas do receptor foram desenvolvidos para o tratamento de doenças alérgicas além de DA, tais como esofagite eosinofílica, asma e rinite alérgica¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

QAW039 é um antagonista do receptor CRTh2 produzido pela Novartis e administrado por via oral. Foi estudado em pacientes com asma não controlada e DA moderada/grave em estudos de fase II randômico e controlado^{170,171}.

Inibidor de Janus Kinase (JAK)

A polarização de reação Th2 depende da via JAK-STAT. O tratamento oral com inibidor de JAK - citrato de tofacitinibe foi utilizado em pequeno número de casos com DA moderada/grave¹⁷². Tofacitinibe pode ser eficaz também por via tópica¹⁷³.

A eficácia e segurança de um produto da Pfizer em estudo fase IIb randomizado e controlado para avaliar segurança, eficácia de quatro doses do inibidor de JAK, 04965842 em DA moderada/grave é aguardado¹⁷⁴.

Inibidores de fosfodiesterase 4 (PDE4)

Além de aplicação tópica, o tratamento sistêmico com inibidores de PDE4 tem sido investigado na DA. Apremilaste com aprovação para uso em psoríase e artrite psoriásica ativa foi avaliado em DA. Um estudo aberto com 26 pacientes usando 20 mg por dia durante 3 meses mostrou redução do prurido e melhora da qualidade de vida, enquanto que com 30 mg/dia houve redução significativa do escore EASI^{175,176}.

Anti-receptor H4 de histamina

O receptor H4 de histamina foi detectado em células Th2, Th17, queratinócitos e neurônios sensoriais. Pode ser um mediador do prurido e da inflamação na DA. Anti-H4 pode ter efeito anti-pruriginoso e anti-inflamatório¹⁷⁷⁻¹⁷⁹.

Anti-IgE

Existem poucos estudos que demonstram a eficácia do anticorpo anti-IgE omalizumabe no tra-

tamento da DA e em geral são relatos de séries de poucos casos¹⁸⁰⁻¹⁸³. Doses baixas de anti-IgE (10 ciclos de 150 mg) reduziram o SCORAD em 50% em dois, e entre 25-50% em quatro, de 11 pacientes com DA¹⁸⁴.

Os tratamentos combinados de omalizumabe com imunoglobulina intravenosa e com rituximabe resultaram em melhora clínica drástica e efeitos duradouros^{185,186}.

Baseado na observação de um subgrupo de pacientes ter níveis muito elevados de IgE, um estudo piloto mostrou que imunoadsorção de IgE em 6 pacientes com DA refratária a tratamento reduziu o SCORAD em 24% a 82% nos pacientes¹⁸⁶.

Estudo duplo-cego, placebo-controlado, não mostrou melhora clínica na DA com omalizumabe, apesar da redução dos níveis livres de IgE sérica¹⁸⁷.

Estudo prospectivo de 28 semanas avaliou a eficácia de omalizumabe em 20 adultos com DA e um marcador de resposta a este tratamento. Havia resposta ao tratamento em subgrupo de pacientes com ausência de mutações de filagrina e metabolismo alterado de lipídeos com altos níveis de glicerofosfolídeos¹⁸⁸.

A Figura 4 resume os principais tópicos do tratamento de pacientes com dermatite atópica baseado na intensidade da doença. Para maior detalhamento, ver o texto.

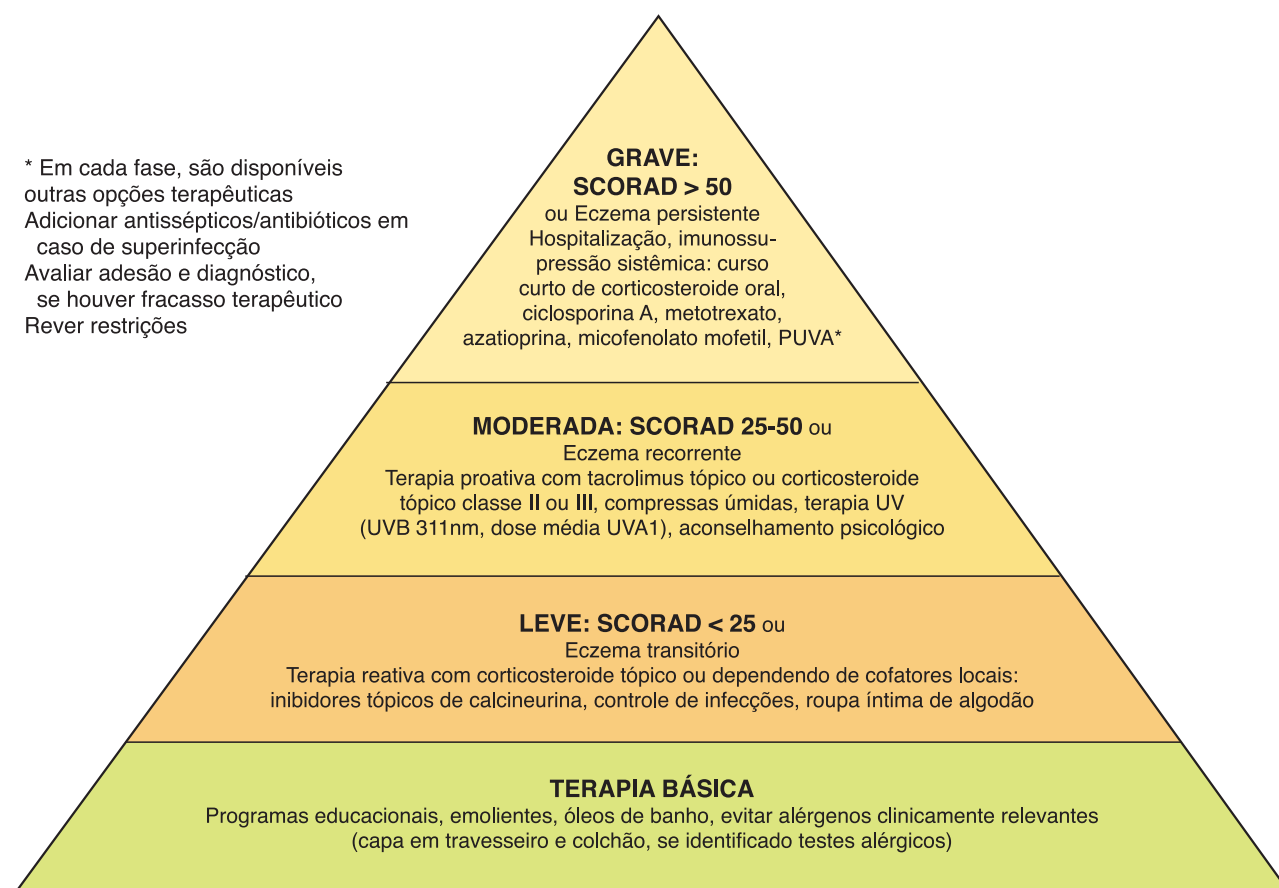


Figura 4

Proposta de esquema terapêutico para dermatite atópica segundo a sua intensidade. Adaptado de Wollenberg A, et al.⁹

Referências

- Paller AS, Mancini AJ, Hurwitz S. Clinical Pediatric Dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence. 5ª ed. Nova Iorque: Elsevier; 2016. p. 640.
- Mengeaud V, Phulpin C, Bacquey A, Boralevi F, Schmitt AM, Taieb A. An innovative oat-based sterile emollient cream in the maintenance therapy of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2015;32:208-15.
- Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, Wenq SC, Gabriel TM, Villafuerte LL, et al. Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: an Asia-Pacific perspective. *J Dermatol*. 2013;40:160-71.
- Catherine Mack Correa M, Nebus J. Management of patients with atopic dermatitis: the role of emollient therapy. *Dermatol Res Pract*. 2012;2012:836931.
- Draeos ZD. Modern moisturizer myths, misconceptions, and truths. *Cutis*. 2013;91:308-14.
- Flynn TC, Petros J, Clark RE, Viehman GE. Dry skin and moisturizers. *Clin Dermatol*. 2001;19:387-92.
- Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:116-32.
- Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(8):1045-60.
- Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):729-47.
- Oliveira ZNP, Schvarzman BGS, Maluf PT. *Pediatria Instituto Criança Hospital das Clínicas-Dermatologia Pediátrica*. 1ª ed. Barueri, SP: Editora Manole; 2009. p. 480.
- Devillers AC, Oranje AP. Wet-wrap treatment in children with atopic dermatitis: a practical guideline. *Pediatr Dermatol*. 2012;29:24-7.
- Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, Fontenoy AM, Nguyen JM, Leux C, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol*. 2011;165(4):808-14.
- Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC pediatrics*. 2016;16:75.
- Fukuie T, Hirakawa S, Narita M, Nomura I, Matsumoto K, Tokura Y, et al. Potential preventive effects of proactive therapy on sensitization in moderate to severe childhood atopic dermatitis: A randomized, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol*. 2016;43(11):1283-92.
- Ng SY, Begum S, Chong SY. Does Order of Application of Emollient and Topical Corticosteroids Make a Difference in the Severity of Atopic Eczema in Children? *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):160-4.
- Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, Vertruyen A, Schuttelaar ML, Zhu X, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics*. 2015;135(4):597-606.
- Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1 Suppl):S28-38.
- Luger T, Boguniewicz M, Carr W, Cork M, Deleuran M, Eichenfield L, et al. Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(4):306-15.
- Chia BK, Tey HL. Systematic review on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Dermatitis*. 2015;26(3):122-32.
- Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane database*. 2015(7):Cd009864.
- Ministério da Saúde. *Dermatologia na Atenção Básica de Saúde / Cadernos de Atenção Básica N° 9 / Série A - Normas de Manuais Técnicos*; n° 174.
- Ständer S, Weissshaar E, Mettang T, Szepletowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:291-4.
- Kini SP, DeLong LK, Veledar E, McKenzie-Brown AM, Schaefele M, Chen SC. The impact of pruritus on quality of life: the skin equivalent of pain. *Arch Dermatol*. 2011;147:1153-6.
- Pires MC, Santos RNR. *Dermatites e Eczemas*. In: Sittart JAS & Pires MC, *Dermatologia na prática médica*. São Paulo: Ed. Roca; 2007. p. 31-62.
- Pires MC, Cestari S. In: *Dermatite atópica*. Rio de Janeiro: Ed. Diagrama; 2005. p. 111-8.
- Kido-Nakahara M, Furue M, Ulzii D, Nakahara T. Itch and atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2017;37(1):113-22.
- Han L, Dong X. Itch mechanisms and circuits. *Annu Rev Biophys*. 2014;43:331-55.
- Dhand A, Aminoff MJ. The neurology of itch. *Brain*. 2014;137(Pt 2):313-22.
- Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of chronic pruritus in atopic dermatitis: getting the itch out? *Clin Rev Allergy Immunol* 2015. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):263-92.
- Tominaga M, Takamori K. Itch and nerve fibers with special reference to atopic dermatitis: therapeutic implications. *J Dermatol*. 2014;41:205-12.
- Lambert J. Pruritus in female patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:541967.
- Metz M, Wahn U, Gieles U, Stock P, Schmitt J, Blume-Peytavi U. Chronic pruritus associated with dermatologic disease in infancy and childhood: update from an interdisciplinary group of dermatologists and pediatricians. *Pediatric Allergy Immunol*. 2013;24(6):527-39.
- Sittart JAS, Pires MC. Pruridos e prurigos. In: Sittart & Pires. *Dermatologia na prática médica*. São Paulo: Ed. Roca; 2007. p. 93-100.
- Rhoades RB, Leifer KN, Cohan R, Wittig HJ. Suppression of histamine-induced pruritus by three antihistamine drugs. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;55:180-5.
- Arnold AJ, Simpson JG, Jones HE, Ahmed AR. Suppression of histamine-induced pruritus by hydroxyzine and various neuroleptics. *J Am Acad Dermatol*. 1979;1:509-12.
- O'Donoghue M, Tharp MD. Antihistamine and their role as antipruritics. *Dermal Ther*. 2005;18:333-40.
- Leyva-Castillo JM, Hener P, Miceha P, Karasuyama H, Chan S, Soumelis V, et al. Skin thymic stromal lymphopoietin initiates Th2 responses through an orchestrated immune cascade. *Nat Commun*. 2013;4:2847.
- Aktar MK, Kido-Nakahara M, Furue M, Nakahara T. Mutual upregulation of endothelin-1 and IL-25 in atopic dermatitis. *Allergy*. 2015;70:846-54.
- Mochizuki H, Kakigi R. Itch and brain. *J Dermatol*. 2015;42:761-7.
- Mochizuki H, Papoiu AD, Yosipovitch G. Brain processing of itch and scratching. In: Carstens E, Akiyama T (ed). *Itch: mechanisms and treatment*. Boca Raton (FL): CRC Press; 2014. p. 391-407.
- Lio PA. Efficacy of a moisturizing foam in Skin Barrier regeneration and itch relief in subjects prone to atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(11):s77-s80.
- Mahtani R, Parekh N, Mangat I, Bhalerao S. Alleviating the itch-scratch cycle in atopic dermatitis. *Psychosomatics*. 2005;46(4):373-4.
- Kraft M, Worm M. Dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(4):301-10.
- Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):494-503.

45. Sun D, Ong PY. Infectious Complications in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2017;37(1):75-93.
46. Paller A, Mancini AJ, Hurwitz S. *Hurwitz clinical pediatric dermatology*. 4th ed. Edinburgh; New York: Elsevier Saunders; 2011.
47. Sugarman JL, Hersh AL, Okamura T, Howard R, Frieden IJ. A retrospective review of streptococcal infections in pediatric atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(3):230-4.
48. Ryan C, Shaw RE, Cockerell CJ, Hand S, Ghali FE. Novel sodium hypochlorite cleanser shows clinical response and excellent acceptability in the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(3):308-15.
49. Huang JT, Abrams M, Tloughan B, Rademaker A, Paller AS, Frieden J. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics*. 2009;123(5):e808-14.
50. Fritz SA, Camins BC, Eisenstein KA, Fritz JM, Epplin EK, Burnhem CA, et al. Effectiveness of measures to eradicate *Staphylococcus aureus* carriage in patients with community-associated skin and soft-tissue infections: a randomized trial. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(9):872-80.
51. Frisch S, Siegfried EC. The clinical spectrum and therapeutic challenge of eczema herpeticum. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(1):46-52.
52. Berger EM, Orlow SJ, Patel RR, Schaffer JV. Experience with molluscum contagiosum and associated inflammatory reactions in a pediatric dermatology practice: the bump that rashes. *Arch Dermatol*. 2012;148(11):1257-64.
53. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, Cordoro KM, Yagi S, Howard R, et al. "Eczema coxsackium" and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics*. 2013;132(1):e149-57.
54. Schneider L, Tilles S, Lio P, Schneider L, Tilles S, Lio P, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:295-9.
55. Slavyanaky TA, Derkach VV, Sepiashvili RI. Debates in allergy medicine: specific immunotherapy efficiency in children with atopic dermatitis. *WAO Journal*. 2016;9:15-25.
56. Gutgesell C, Heise S, Seubert S, Seubert A, Domhof S, Brunner E, et al. Atopic dermatitis, house-dust mite, and the placebo effect. *Allergy*. 2001;56:1226-7.
57. Holm L, Bengtsson A, van Hage-Hamsten M, Ohman S, Scheynius A. Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis - a placebo-controlled trial of 12 months' duration. *Allergy*. 2001;56:152-8.
58. Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet*. 1996;347:15-8.
59. Oosting AJ, de Bruin-Weller MS, Terreehorst I, Tempels-Pavlica Z, Aalberse RC, de Monchy JG, et al. Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study: the Dutch mite avoidance study. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:500-6.
60. Rubini NPM, Wandalsen GF, Rizzo MCV, Aun MV, Chong HJ, Solé D. Guia prático sobre controle ambiental para pacientes com rinite alérgica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(1):7-22.
61. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1172-7.
62. Keet CA, Matsui EC, Dhilon G et al. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102:410-5.
63. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1413-7.
64. Savage JH, Kaeding AJ, Matsui EC, Wood RA. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:683-6.
65. Ministério da Saúde, Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. Nota Técnica N° 285/2013, Brasília, agosto de 2013. Ciclosporina. Disponível em www.agu.gov.br/page/download/index/id/23707821. Acessado em 20 de fevereiro de 2017.
66. Roeevish E, Spuls P I, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:429-38.
67. Simon D, Bieber T. Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy*. 2014;69:46-55.
68. Schmitt J, Schakel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, Aberer W, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2010;162:661-8.
69. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:152-69.
70. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:606-19.
71. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus ciclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr*. 2013;172:351-6.
72. Deo M, Yung A, Hill S, Rademaker M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *Int J Dermatol*. 2014;53(8):1037-41.
73. Murphy LA, Atherton DJ. Azathioprine as a treatment for severe atopic eczema in children with a partial thiopurine methyltransferase (TPMT) deficiency. *Pediatr Dermatol*. 2003;20:531-4.
74. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:839-46.
75. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, Boehncke W-H, Kaufmann R, Zollner T. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2001;137:870-3.
76. Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol*. 2007;157:127-32.
77. Schneider LC, Baz Z, Zarcone C, Zurakowski D. Long-term therapy with recombinant interferon-gamma (rIFN-gamma) for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80:263-8.
77. Turner PJ, Kakakios A, Wong LC, Wong M, Campbell DE. Intravenous immunoglobulin to treat severe atopic dermatitis in children: a case series. *Pediatr Dermatol*. 2012;29:177-81.
78. Ozen A, Baris S, Karakoc Aydinler E, Yucelten D, Nadir Bahceciler N. Experience with intravenous immunoglobulin in severe childhood atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40:131-3.
79. Werfel T, Allam J, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, Hoetzenecker W, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:336-49.
80. Ondas do espectro eletromagnético. Disponível em www.brasilecola.uol.com.br/fisica/espectro-eletromagnetico.htm acessado em 20 de fevereiro de 2017.
81. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo) therapy in the management of atopic dermatitis: an update systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol*. 2014;170:501-13.
82. Gambichler T, Kreuter A, Tomi NS, Othlinghaus N, Altmeyer P, Skrygan M. Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008;158:1117-20.
83. Hong SP, Kim MJ, Jung MY, Jeon H, Goo J, Ahn SK, et al. Biopositive effects of low dose UVB on epidermis: coordinate up regulation of antimicrobial peptides and permeability barrier reinforcement. *J Invest Dermatol*. 2008;128:2880-7.

84. Thaci D, Salgo R. Malignancies concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:52-6.
85. Luger T, Boguniewicz M, Carr W, Cork M, Deleuran M, Eichenfield L, et al. Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immune*. 2015;26:306-15.
86. Rodenbeck DL, Silverberg JI, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2016;34(5):607-13.
87. Kaufman HS, Roth HL. Hyposensitization with alum precipitated extracts in atopic dermatitis: a placebo-controlled study. *Ann Allergy*. 1974;32:321-30.
88. Jutel M, Agache A, Bonini S, Burks W, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:556-8.
89. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:s1-s55.
90. Darsow U, Forer I, Ring J. Allergen-specific immunotherapy in atopic eczema. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11:277-83.
91. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:7776-7.
92. Cadario G, Galluccio AG, Pezza M, Appino A, Milani M, Pecora S, et al. Sublingual immunotherapy efficacy in patients with atopic dermatitis and house dust mites sensitivity: a prospective pilot study. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:2503-6.
93. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:164-70.
94. Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:542-6.
95. Nahm DH, Lee ES, Park HJ, Kim HA, Choi GS, Jeon SY. Treatment of atopic dermatitis with a combination of allergen-specific immunotherapy and a histamine-immunoglobulin complex. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;146:235-40.
96. Busmann C, Maintz L, Hart J, Allam JP, Vrtala S, Chen KW, et al. Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:1277-85.
97. Werfel T, Breuer K, Rueff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy*. 2006;61:202-5.
98. Novak N, Bieber T, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Homey B, Werfel T, et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:925-31.
99. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:110-7.
100. Gendelman SR, Lang DM. Specific immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review using the GRADE system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:555-61.
101. Gendelman SR, Lang DM. Sublingual immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review using the GRADE system. *Curr Allergy Asthma Immunol*. 2015;15:498-505.
102. Tam H, Calderon MA, Manikam L, Nankervis H, García Núñez I, Williams HC, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016, Issue 2. Art. No.: CD008774. DOI: 0.1002/14651858.CD008774.
103. Wyrzykowska N, Czarnecka-Operacz M, Adamski Z. Long-term efficacy of allergen specific immunotherapy in atopic dermatitis patients in relation to quality of life. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47:5-9.
104. Lee J, Park CO, Lee KH. Specific immunotherapy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7:221-9.
105. Simon D, Bieber T. Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy*. 2014;69:46-55.
106. Bussmann C, Bockenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1292-8.
107. Addor FAZ, Aoki V. Barreira cutânea na Dermatite Atópica. *An Bras Dermatol*. 2010;85(2):184-94.
108. Preti V, Bonamigo RR, Bessa GR, Poziomczyck CS, Oliveira CF, Weber MB, et al. Colonização bacteriana e infecções de pele em pacientes com Dermatite Atópica. *An. Bras Dermatol*. 2012;87(5):729-34.
109. Neto AP, Simão HML. Dermatite atópica. In: Lopez FA, Junior DC. *Tratado de Pediatria – Sociedade Brasileira de Pediatria*. 2ª ed. Barueri, SP: Manole; 2010. p. 577-89.
110. Neto PTL, Weber HB, Fortes SD, Cestari TF. A dermatite atópica na criança: Uma visão psicossomática. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*. 2006;28(1):78-82.
111. Lifshitz C. The impact of atopic dermatitis on quality of life. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(suppl 1):34-40.
112. Fontes Neto PTL, Weber MB, Fortes SD, Cestari TF, Escobar GF, Mazotti N, et al. Evaluation of emotional and behavioral symptoms in children and adolescents with atopic dermatitis. *Rev Psiq Rio Gd Sul*. 2005;27(3):279-91.
113. Manzoni APDS, Pereira RL, Townsend RZ, Weber MB, Nagatomi ARS, Cestari TF. Assessment of the quality of life of pediatric patients with the major chronic childhood skin diseases. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):361-8.
114. Alvarenga TMM, Caldeira AP. Quality of life in pediatric patients with atopic dermatitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(5):415-20.
115. Jiráková A, Vojáková N, Göpfertová D, Hercogová J. A comparative study of the impairment of quality of life in Czech children with atopic dermatitis of different age group and their families. *Int J Dermatol*. 2012;51:688-92.
116. Lewis-Jones MS., Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): Initial validation and practical use. *Br J Dermatol*. 1995;132:942-9.
117. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:210-6.
118. Weber MB, Fontes Neto PT, Soirefmann M, Mazzoti NG, Cestari T. Tradução e adequação cultural para o português de questionários sobre qualidade de vida para pacientes portadores de dermatite atópica [resumo]. *An Bras Dermatol*. 2005;80(Suppl 2):S127-8.
119. Amaral CSF, March MFBP, Sant'Anna CC. Quality of life in children and teenagers with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2012;87(5):717-23.
120. Pustisek N, Zivkovic MV, Situm M. Quality of life in families with children with atopic dermatitis. *Pediatric Dermatol*. 2016;33:28-32.
121. Chernyshov PV, Jiráková A, Ho RCM, Moed H, Caldeira AP, Alvarenga TM, et al. An international multicenter study on quality of life and family quality of life in children with atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79:52-8.
122. Stalder JF, Bernier C, Ball A, De Raeve L, Gieler U, Deleuran M, et al. Therapeutic patient education in atopic dermatitis: worldwide experiences. Oriented patient-education Network in dermatology. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(3):329-34.

123. Barbarot S, Bernier C, Deleuran M, De Raeve L, Eichenfield L, El Hachem M, et al. Oriented Patient-Education Network in Dermatology. Therapeutic patient education in children with atopic dermatitis: position paper on objectives and recommendations. *Pediatr Dermatol*. 2013; 30(2):199-206.
124. Shaw M, Morell DS, Goldsmith LA. A study of targeted enhanced patient care for pediatric atopic dermatitis (STEP PAD). *Pediatr Dermatol*. 2008;25(1):19-24.
125. Weber MB, Lorenzini D, Reinehr CPH, Lovato B. Assessment of the quality of life of pediatric patients at a center of excellence in dermatology in Southern Brazil. *An Bras Dermatol*. 2012;87(5):697-702.
126. Ricci G, Bendandi B, Aiazzi R, Patrizi A, Mais M. Three years of Italian experience of an educational program for parents of young children affected by atopic dermatitis: improving knowledge produces lower anxiety levels in parents of children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:1-5.
127. Weber MB, Fontes Neto Pde T, Prati C, Soirefman M, Mazzotti NG, Barzenski B, et al. Improvement of pruritus and quality of life of children with atopic dermatitis and their families after joining support groups. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:992-7.
128. Futamura M, Masuko I, Hayashi K, Ohya Y, Ito K. Effects of a short-term parental education program on atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(4):438-43.
129. AADA - Grupos de apoio. Disponível em <http://www.aada.org.br/grupos-de-apoio/> acessado em 20 de fevereiro de 2017.
130. Schlichte MJ, Vandersall A, Katta R. Diet and eczema: a review of dietary supplements for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatol Pract Concept*. 2016;6(3):23-9.
131. Avershina E, Cabrera Rubio R, Lundgård K, Perez Martinez G, Collado MC, Storrø O, et al. Effect of probiotics in prevention of atopic dermatitis is dependent on the intrinsic microbiota at early infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Dec 5. pii: S0091-6749(16)31443-9.
132. Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(1):119-21.
133. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(11):1604-10.
134. Islam SU. Clinical uses of probiotics. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(5):e2658.
135. Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin YF, Dimaano L, García-Romero MT. Symbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Pediatr*. 2016;170(3):236-42.
136. Simpson MR, Dotterud CK, Storrø O, Johnsen R, Øien T. Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. *BMC Dermatol*. 2015;15:13.
137. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):587-93.
138. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas SK, Cork MJ, Irwin McLean WH, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818-23.
139. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):824-30.
140. Ng JP, Liew HM, Ang SB. Use of emollients in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):854-7.
141. Bieber TH. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy*. 2012;67:1475-82.
142. Bieber T, Cork M, Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy*. 2012;67:969-75.
143. Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy*. 2013; 68:974-82.
144. Ramadani F, Upton N, Hobson P, Chan YC, Mzinza D, Bowen H, et al. Intrinsic properties of germinal center-derived B cells promote their enhanced class switching to IgE. *Allergy*. 2015;70:1269-77.
145. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, De Benedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:R7-R12.
146. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371:130-9.
147. Simpson EL, Gadkari A, Worm M, Soong W, Blauvelt A, Eckert L, et al. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): a phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:506-15.
148. Thaci D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, et al. Efficacy and safety of moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*. 2016;387:40-52.
149. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:2335-48.
150. Deleuran M, Thaci D, Beck LA. Long-Term Safety and Efficacy of Open-Label Dupilumab in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:AB381.
151. Lee E, Lee SH, Kwon JW, Kim YH, Cho HJ, Yang SI, et al. Atopic dermatitis phenotype with early onset and high serum IL-13 is linked to the new development of bronchial hyperresponsiveness in school children. *Allergy*. 2016;71:692-700.
152. Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, Kobayashi M, Tokura Y. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2008;128:2625-30.
153. Czarnecki T, Gonzalez J, Shemer A, Malajian D, Xu H, Zheng X, et al. Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:104-15.
154. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:411-7.
155. Raap U, Weissmantel S, Gehring M, Eisenberg AM, Kapp A, Folster-Holst R. IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:285-8.
156. Raap U, Wichmann K, Bruder M, Stander S, Wedi B, Kapp A, et al. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:421-3.
157. Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy*. 2010;65:805-21.
158. Kasraie S, Niebuhr M, Baumert K, Werfel T. Functional effects of interleukin 31 in human primary keratinocytes. *Allergy*. 2011;66:845-52.
159. Kasraie S, Niebuhr M, Werfel T. Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. *Allergy*. 2010;65:712-21.
160. Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Luscher-Firzlaff J, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:426-33.
161. Kanda N, Hau CS, Tada Y, Sato S, Watanabe S. Decreased serum LL-37 and vitamin D3 levels in atopic dermatitis: relationship between IL-31 and oncostatin M. *Allergy*. 2012;67:804-12.

162. Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shiramoto M, Hanada R, Matsuki S, et al. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2016;174:296-304.
163. Kabashima K, Furue M, Hanifin J, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A. Humanized anti-interleukin-31 receptor A antibody nemolizumab (CIM331) suppresses pruritus and improves eczema in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2016;136:S161.
164. Landheer J, Giovannone B, Mattson JD, Tjabringa S, Bruijnzeel-Koomen CA, McClanahan T, et al. Epicutaneous application of house dust mite induces thymic stromal lymphopoietin in nonlesional skin of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1252-4.
165. Phase 2a Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 in Adults With Atopic Dermatitis (ALLEVIAD). Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02525094>. Acessado em 20 de fevereiro de 2017.
166. Cameron L, Depner M, Kormann M, Klopp N, Illig T, von Mutius E, et al. Genetic variation in CRTH2 influences development of allergic phenotypes. *Allergy*. 2009;64:1478-85.
167. Straumann A, Hoesli S, Bussmann C, Stuck M, Perkins M, Collins LP, et al. Anti-eosinophil activity and clinical efficacy of the CRTH2 antagonist OC000459 in eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2013;68:375-85.
168. Krug N, Gupta A, Badorrek P, Koenen R, Mueller M, Pivovarova A, et al. Efficacy of the oral chemoattractant receptor homologous molecule on TH2 cells antagonist BI 671800 in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:414-9.
169. Hall IP, Fowler AV, Gupta A, Tetzlaff K, Nivens MC, Sarno M, et al. Efficacy of BI 671800, an oral CRTH2 antagonist, in poorly controlled asthma as sole controller and in the presence of inhaled corticosteroid treatment. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;32:37-44.
170. Efficacy and Safety Study of QAW039 in the Treatment of Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01785602>. Acessado em 20 de fevereiro de 2017.
171. Erpenbeck VJ, Popov TA, Miller D, Weinstein SF, Spector S, Magnusson B, et al. The oral CRTH2 antagonist QAW039 (fevipiprant): a phase II study in uncontrolled allergic asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016;39:54-63.
172. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:395-9.
173. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016 doi:10.1111/bjd.14871.
174. Study to Evaluate PF-04965842 in subjects with moderate to severe atopic dermatitis. Disponível em www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02780167. Acessado em 20 de fevereiro de 2017.
175. Samrao A, Berry TM, Goreski R, Simpson EL. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol*. 2012;148:890-7.
176. Volf EM, Au SC, Dumont N, Scheinman P, Gottlieb AB. A phase 2, open-label, investigator-initiated study to evaluate the safety and efficacy of apremilast in subjects with recalcitrant allergic contact or atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol*. 2012;11:341-6.
177. Thurmond RL. The histamine H4 receptor: from orphan to the clinic. *Front Pharmacol*. 2015;6:65.
178. Rossbach K, Schaper K, Kloth C, Gutzmer R, Werfel T, Kietzmann M, et al. Histamine H4 receptor knockout mice display reduced inflammation in a chronic model of atopic dermatitis. *Allergy*. 2016;71:189-97.
179. Murata Y, Song M, Kikuchi H, Hisamichi K, Xu XL, Greenspan A, et al. Phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study of a H4 R-antagonist (JNJ-39758979) in Japanese adults with moderate atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2015;42:129-39.
180. Kopp M. V. Omalizumab: anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11:101-6.
181. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, Kent DE, Cohen DJ. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:68-72.
182. Vigo PG, Girgis KR, Pfuente PL, Critchlow ME, Fisher J, Hussain I. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:168-70.
183. Amrol D. Anti-Immunoglobulin E in the treatment of refractory dermatitis. *South Med J*. 2010;103:554-8.
184. Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemercier B, Sbornik M, Weidinger S, et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1223-5.
185. Toledo F, Silvestre JF, Munoz C. Combined therapy with low-dose omalizumab and intravenous immunoglobulin for severe atopic dermatitis. Report of four cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1325-7.
186. Sanchez-Ramon S, Eguluz-Gracia I, Rodriguez-Mazariego ME, Paravisini A, Zubeldia-Ortuno JM, Gil-Herrera J, et al. Sequential combined therapy with omalizumab and rituximab: a new approach to severe atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23:190-6.
187. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J German Soc Dermatol*. 2010;8:990-8.
188. Hotze M, Baurecht H, Rodriguez E, Chapman-Rothe N, Ollert M, Folster-Holst R, et al. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy*. 2014;69:132-5.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:

Dirceu Solé

E-mail: alergiaimunoreumatologia@unifesp.br