



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS

VITOR PONTES DE FARIAS

**PATOGÊNESE, DIAGNÓSTICO E PRINCIPAIS AVANÇOS
NO TRATAMENTO PARA DERMATITE ATÓPICA: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

RECIFE
2023

VITOR PONTES DE FARIAS

**PATOGÊNESE, DIAGNÓSTICO E PRINCIPAIS AVANÇOS
NO TRATAMENTO PARA DERMATITE ATÓPICA: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Carina Scanoni
Maia

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Fernanda das
Chagas Angelo Mendes Tenorio

RECIFE
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Farias, Vitor Pontes de.

Patogênese, diagnóstico e principais avanços no tratamento para dermatite atópica: uma revisão de literatura / Vitor Pontes de Farias. - Recife, 2023.
50 : il., tab.

Orientador(a): Carina Scanoni Maia

Coorientador(a): Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

1. Dermatite Atópica. 2. Diagnóstico Clínico. 3. Eczema. 4. Prurido. 5. Tratamento Farmacológico. I. Maia, Carina Scanoni. (Orientação). II. Tenorio, Fernanda das Chagas Angelo Mendes. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

VITOR PONTES DE FARIAS

**PATOGÊNESE, DIAGNÓSTICO E PRINCIPAIS AVANÇOS
NO TRATAMENTO PARA DERMATITE ATÓPICA: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como pré-
requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 22/09/2023

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Carina Scanoni Maia
Universidade Federal de Pernambuco / Departamento de Histologia e Embriologia

Prof.^a Dr.^a Juliana Pinto de Medeiros
Universidade Federal de Pernambuco / Departamento de Histologia e Embriologia

Prof. Dr.^a Luciana Silva Regueira
Universidade Federal de Pernambuco / Departamento de Histologia e Embriologia

Dedico este trabalho aos meus pais,
que sempre acreditaram em mim.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de iniciar os agradecimentos deste trabalho expressando minha profunda gratidão àqueles que contribuíram para a realização desta monografia. Cada um de vocês foi essencial para concluir esta etapa com saúde mental e paz de espírito.

Desejo expressar um sonoro “Obrigado por tudo!” à minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Carina Scanoni, que me aceitou de coração aberto sem que sequer nos conhecêssemos. Durante todo o processo de elaboração deste trabalho a sua paciência e confiança me ajudaram a desmistificar o que significa ser professor.

À minha mãe, Eliane, e ao meu pai, Sergio, gostaria de expressar minha mais profunda gratidão. O apoio inabalável, o amor incondicional e a orientação constante que recebi de vocês são tudo que precisava e não sabia. Esta conquista que alcanço é também um reflexo da dedicação e do carinho que vocês têm por mim. Além da primeira das muitas formas que espero poder orgulhar vocês nessa vida. Muito obrigado, eu amo vocês.

Aos meus queridos amigos Amanda, Diego, Pedro e Raiana. Considero todos vocês minha família e não poderia ter um apoio melhor nesses últimos tempos, pois seja na dificuldade ou na alegria cada um a sua própria maneira me completa.

*"I think I'll probably read Proust...
Because sometimes it's good to do
what you're suppose to do
when you're supposed to do it"*

Frances Ha

FARIAS, Vitor Pontes. **Patogênese, diagnóstico e principais avanços no tratamento para dermatite atópica**. 2023. 50. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

RESUMO

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica da pele que se apresenta em qualquer fase da vida, sendo uma doença em que pelo menos 1/3 da população mundial é afetada. A patogênese da doença é de caráter multifatorial em que há predisposição genética com estado de ressecamento patológico da pele, principalmente por danificação da barreira cutânea e perda de água transepidérmica. O eczema é o sinal mais clássico da dermatite atópica junto do autorrelato de prurido pelo paciente. Tradicionalmente, as lesões clínicas do eczema são classificadas como agudas (exsudação, edema e eritema) ou crônicas (despigmentação, xerose e liquenificação), no entanto a origem de fenótipos clínicos morfológica e topograficamente diferenciados torna a tarefa do diagnóstico ao exame físico bastante complexo com necessidade de padronização de critérios diagnósticos majoritariamente quantitativos. A realização de biópsias ainda que evidencie a lesão, somente expõe achados histológicos inespecíficos, como acantose, espongiose e hiperqueratose, que não contribuem significativamente para o diagnóstico. Tratamento farmacológico para controle da inflamação e do desconforto associado ao prurido são as vias utilizadas para tratar a enfermidade. No Brasil, a prevalência pediátrica geral, considerando todas as idades, representa cerca de 20,1%, sendo o maior registro do mundo. Sendo assim, é de suma importância pesquisar a patogênese e os principais avanços tecnológicos quanto ao tratamento para a referida dermatopatia. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa da literatura priorizando artigos publicados entre 2013 e 2023, que apresentassem informações relevantes para o trabalho em questão. Artigos que não atenderam aos critérios estabelecidos, tais como falta de informações necessárias, falta de relação com o tema em questão ou presença de informações incompletas ou duplicadas, foram excluídos da análise. No total, foram utilizados 84 artigos para a realização do presente trabalho. A revisão enfatiza a importância de se compreender a patogênese e prestar a população um diagnóstico correto, além de ter uma equipe multiprofissional em constante atualização sobre a identificação clínica e os avanços no tratamento para dermatite atópica, devido a sua heterogeneidade, caráter recidivante e apresentação clínica que independe da idade. Demonstra ainda que apesar de alguns avanços recentes no tratamento e na tentativa de estabelecer ferramentas de classificação de critérios para severidade da doença, essas novas drogas de ação inibitória da JAK (dupilumabe) e uso de anticorpos monoclonais (abrocitinibe) ainda são muito caras e possuem diversos efeitos adversos indesejáveis ao paciente, e a existência de 62 índices de severidade sem um único padrão-ouro dificulta a implementação desse tipo de ferramenta no diagnóstico clínico. Dessa forma, conclui-se que há a necessidade de se debater políticas públicas de acesso a tratamentos atualizados e seguros, bem como investir em pesquisa científica a fim de melhor compreender a doença, melhorando também o diagnóstico diferencial com outras patologias de pele.

Palavras-chave: Dermatite Atópica. Diagnóstico Clínico. Eczema. Prurido. Tratamento Farmacológico.

FARIAS, Vitor Pontes. **Pathogenesis, diagnosis and key advances in treatment for atopic dermatitis**. 2023. 50. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease that occurs at any stage of life and affects at least 1/3 of the world's population. The pathogenesis of the disease is multifactorial, involving genetic predisposition and a state of pathological dryness of the skin, mainly due to damage to the skin barrier and transepidermal water loss. Eczema is the most classic sign of atopic dermatitis, along with the patient's self-report of pruritus. Traditionally, the clinical lesions of eczema are classified as acute (exudation, oedema and erythema) or chronic (depigmentation, xerosis and lichenification). However, the origin of morphologically and topographically differentiated clinical phenotypes makes the task of diagnosis on physical examination quite complex, requiring the standardisation of mostly quantitative diagnostic criteria. Although biopsies show the lesion, they only reveal non-specific histological findings such as acanthosis, spongiosis and hyperkeratosis, which do not contribute significantly to the diagnosis. Pharmacological treatment to control inflammation and the discomfort associated with pruritus are the means used to treat the disease. In Brazil, the general paediatric prevalence, considering all ages, is around 20.1%, the highest in the world. It is therefore extremely important to research the pathogenesis and the main technological advances in the treatment of this dermatopathy. To this end, an integrative literature review was carried out, prioritising articles published between 2013 and 2023 that presented information relevant to the work in question. Articles that did not meet the established criteria, such as lack of necessary information, lack of relation to the topic in question or the presence of incomplete or duplicated information, were excluded from the analysis. In total, 84 articles were used for this study. This review emphasises the importance of understanding the pathogenesis and providing the population with a correct diagnosis, as well as having a multi-professional team that is being constantly updated on clinical identification and advances in treatment for atopic dermatitis, due to its heterogeneity, relapsing nature and age-independent clinical presentation. It also shows that despite some recent advances in treatment and attempts to establish tools to classifying criteria for the severity of the disease, this new JAK-inhibiting drugs (dupilumab) and the use of monoclonal antibodies (abrocitinib) are still very expensive and have a number of undesirable adverse effects for the patient, and the existence of 62 severity indices without a single gold standard makes it difficult to implement this type of tool in clinical diagnosis. Therefore, it is concluded that there is a need to debate public policies on access to up-to-date and safe treatments, as well as investing in scientific research in order to better understand the disease, while also improving the tools of differential diagnosis with other skin pathologies.

Keywords: Atopic dermatitis. Clinical Diagnosis. Eczema. Pruritus. Pharmacological Treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação esquemática da patogênese da dermatite atópica.....	24
Figura 2 – Apresentação clínica aguda e subaguda da dermatite atópica.....	27
Figura 3 – Apresentação clínica de eczema na dermatite atópica.....	28
Figura 4 – Apresentação clínica de fenótipos da dermatite atópica classificados morfológicamente.....	29
Figura 5 – Representação de fotomicrografias de tecido epitelial com e sem dermatite atópica.....	31
Figura 6 – Representação gráfica do SCORAD de adultos com tratamento endereçado.....	33
Figura 7 – Reversão das características histopatológicas com crisaborole.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Alternativas de tratamento para Dermatite Atópica.....	35
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DA	<i>Dermatite atópica</i>
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
ETFAD	<i>European Task Force on Atopic Dermatitis</i>
FLG	<i>gene filagrina</i>
GBD	<i>The Global Burden of Disease</i>
ISAAC	<i>The International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
LKL	<i>Calicreínas teciduais humanas</i>
NB-UVB	<i>Raios ultravioleta B de banda estreita</i>
NMFs	<i>Fatores de hidratação natural</i>
PDE4	<i>Enzima fosfodiesterase tipo IV</i>
SBD	<i>Sociedade Brasileira de Dermatologia</i>
SC	<i>Estrato córneo</i>
SCORAD	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
SPINK5	<i>Inibidor de Serino-peptidase do Tipo Kazal 5</i>
TEWL	<i>Perda de água transepidérmica</i>
TSLP	<i>Linfopoietina estromal tímica</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	OBJETIVOS.....	16
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
3	METODOLOGIA.....	17
3.1	TIPO DE ESTUDO.....	17
3.2	COLETA E SELEÇÃO DE DADOS.....	17
4	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	19
4.1	DERMATITE ATÓPICA.....	19
4.1.1	Histórico e Epidemiologia da Dermatite Atópica.....	20
4.2	PATOGÊNESE DA DERMATITE ATÓPICA.....	22
4.3	POLIMORFISMOS DA FILAGRINA.....	25
4.4	ASPECTOS CLÍNICOS E HISTOPATOLOGIA DA DERMATITE ATÓPICA.....	27
4.5	DIAGNÓSTICO DA DERMATITE ATÓPICA.....	32
4.6	TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA.....	35
4.6.1	Tacrolimo.....	36
4.6.2	Metotrexato.....	37
4.6.3	Fototerapia UVB-NB.....	38
4.7	Novas Terapias.....	38
4.7.1	Crisaborole.....	39
4.7.2	Dupilumabe.....	40
4.7.3	Abrocitinibe.....	41
5	CONCLUSÃO.....	43
	REFERÊNCIAS.....	44

1 INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória cutânea crônica de caráter recidivante e intensamente pruriginoso em que a morfologia das lesões e suas características clínicas são dependentes da faixa etária do indivíduo. Em crianças, a prevalência do eczema endógeno, conceito etiológico também aceito para DA, pode corresponder a mais de 20% (WOLLENBERG *et al*, 2016). Enquanto que em adultos, devido à heterogeneidade clínica da doença, a taxa de prevalência observada foi de 10%, variando de localidade e sendo bastante influenciada pela epigenética das populações estudadas (SILVERBERG *et al*, 2013).

Os índices de prevalência observados em adolescentes ao redor do mundo demonstram variações, oscilando entre 1,3% em levantamento feito na China até uma prevalência média de 4,7%, levando em conta a mesma faixa etária de estudo (ASHER *et al*, 2006). Os fatores genéticos predisponentes a doença juntamente com os fatores ambientais, tais como irritantes de contato com a pele, clima, poluentes, fumaça de tabaco, dieta e o próprio tipo de ambiente, urbano ou rural, foram sugeridos como potenciais determinantes para as possíveis variações de prevalência entre regiões distintas do globo (KANTOR, 2016).

O desenvolvimento da dermatite atópica é influenciado por vários fatores internos e externos que afetam a barreira epidérmica. A predisposição genética para essa doença está ligada à perda da função da barreira devido a processos descamativos e à mutação do gene FLG. Essa mutação resulta na deficiência da proteína filagrina, importante para a retenção de água e transporte de componentes lipídicos até os corpos laminares do estrato córneo, o que compromete a integridade da barreira. Além disso, esta ruptura causa inflamação, desregula proteínas imunomoduladoras e libera moléculas de padrão molecular associadas a dano (DAMPs), como as alarminas e linfopoietina do estroma tímico (CANDI, 2005; CHAN, 2022). A liberação das alarminas ativa células inflamatórias da pele e desencadeia respostas imunológicas mediadas por células Th2, estas últimas secretam interleucinas (IL-4, IL-5 e IL-13) envolvidas na resposta imune durante as crises agudas da doença (GANDHI, 2015).

O eczema é o sinal mais clássico da dermatite atópica, sendo definido como uma inflamação cutânea com diversos achados clínicos: eritema, pápula, vesícula e formação de crostas são alguns vistos nos primeiros meses de vida, enquanto que o

paciente também pode apresentar liquenificação e até achados histológicos inespecíficos, como acantose, espongiose e paraquetose nas demais fases da vida. Além disso, liquenificação de regiões flexurais e das mãos se tornam mais frequentes com avançar da idade (EICHENFIELD *et al*, 2014).

Dúvidas no diagnóstico de pacientes pediátricos ou crianças que apresentam lesões resistentes ao tratamento devem fazer diagnóstico diferencial para que se descarte a hipótese de outras dermatoses ou patologias com sinais cutâneos associados à dermatite atópica, dentre as principais estão pitíriase Alba, hanseníase indeterminada e dermatite de contato alérgica (WOLLENBERG, 2016).

A investigação para se chegar ao diagnóstico é realizada por meio da anamnese e exame físico do paciente, o médico pode levar em consideração critérios clínicos qualitativos e quantitativos, sendo o critério diagnóstico desenvolvido por Hanifin&Rajka em 1980 pioneiro na identificação da doença. Para este critério é observado o relato de prurido nos últimos 12 meses associado à pelo menos mais três achados clínicos característicos da enfermidade, podendo ser dermatite na região flexural (conhecida como a face externa dos membros em pacientes menores de quatro anos), histórico de ressecamento da pele nos últimos 12 meses e início dos sintomas antes dos quatros anos de idade (ANDERSEN *et al.*, 2016; CHAN, 2022).

O tratamento da dermatite atópica tradicionalmente utiliza três estratégias de administração dos sinais clínicos: controle da inflamação, controle do prurido e imunossupressão sistêmica (WOLLENBERG *et al.*, 2016). Segundo Beck *et al.*, (2014), o controle do prurido a partir da administração de dupilumabe responde melhor quando combinado com glicocorticóides tópicos, pois foi associado benefício não apenas na melhora das lesões cutâneas, mas também na redução rápida e substancial do prurido, este um dos principais para redução da qualidade de vida do paciente.

No Brasil, existem drogas, como a ciclosporina, que são prescritas no tratamento para a doença que não estão disponíveis no SUS seja por falta de autorização da ANVISA para este fim ou Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) no sistema público de saúde (SANTOS *et al*, 2021); outrossim, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica que destaca a patogênese, diagnóstico e as novas formas de tratamento em vigor.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão integrativa de literatura, abordando a patogênese, diagnóstico e os avanços no tratamento para dermatite atópica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Fazer uma abordagem histórica e epidemiológica da dermatite atópica no Brasil e no mundo;
- Dissertar acerca dos principais mecanismos de patogênese da dermatite atópica;
- Descrever a associação das mutações da proteína filagrina com a predisposição genética para doença;
- Esclarecer a prática clínica de diagnóstico da dermatite atópica;
- Detalhar as diferentes formas de tratamento farmacológicas para dermatite atópica.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

A revisão integrativa de literatura permite a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado. Combina também dados da literatura teórica e empírica, além de incorporar um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular. A ampla amostra, em conjunto com a multiplicidade de propostas, deve gerar um panorama consistente e compreensível de conceitos complexos, teorias ou problemas de saúde (WHITTEMORE; KNAFL, 2005). Ainda segundo Ercole *et al.*, (2014), visa identificar o conhecimento produzido sobre determinado tema e sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um tema ou questão, de maneira sistemática, ordenada e abrangente, sem que haja a coleta e/ou análise de quaisquer dados primários (PARÉ *et al.*, 2015). Além disso, fornece informações suficientes sobre o tema pesquisado, direcionando para a definição de conceitos, resultando em contribuições significativas, pois cria um ponto de partida sólido para todos os outros membros da comunidade acadêmica interessados em um determinado tópico (PARÉ *et al.*, 2015).

3.2 COLETA E SELEÇÃO DE DADOS

A coleta bibliográfica foi conduzida entre os meses de junho e agosto de 2023 nas seguintes bases de dados: ScienceDirect (Elsevier), Scielo, Scopus (Elsevier) e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), nos portais Periódicos CAPES e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e na biblioteca PubMed (National Library of Medicine). Foram utilizados descritores adequados ao tema e pesquisas foram realizadas nos idiomas português e inglês: "dermatite atópica"; "proteínas filagrina"; "eczema" e "fármacos dermatológicos". Com o objetivo de melhorar a sensibilidade da busca, foram adicionados sinônimos indexações e termos relacionados ao tema, incluindo suas variações e derivações. Dentre os artigos encontrados, foram incluídos 84 tanto em língua portuguesa quanto em língua inglesa, que foram publicados no período correspondente aos anos de 2013 a

2023. Excepcionalmente, em casos pontuais, quando não localizada a informação em um artigo mais recente, foram citados artigos no período anterior ao de 2013. Foram excluídos os artigos que não apresentaram as informações necessárias para realização do trabalho ou que não se relacionem ao tema. Também foram excluídos artigos que apresentam informações incompletas ou duplicadas.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 DERMATITE ATÓPICA

A Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD, 2019) define a dermatite atópica como o distúrbio inflamatório de pele mais comum dos países desenvolvidos com uma prevalência de 15 a 20% ao longo da vida. Devido à complexa patogênese da DA, pelo menos três mecanismos são bem postulados como desencadeadores desta enfermidade, sendo as alterações na barreira cutânea um dos mais estudados, pois o aumento da perda de água transepidérmica (TEWL), a diminuição do conteúdo de água do estrato córneo e a redução da expressão de proteínas da barreira cutânea, como a filagrina e a claudina 1 são alterações clássicas em pacientes com DA.

Além disso, outro mecanismo bastante responsável pela doença são as alterações na imunidade, observadas de forma consistente em todos os pacientes. A resposta adaptativa a DA inclui desregulação na função de células T e aumento dos níveis séricos de IgE em 80% dos pacientes. Em especial, as células Th2, recrutadoras de eosinófilos em quadros alérgicos, predominam sobre as Th1 durante a fase aguda, o que resulta em maior produção de IL-4, decréscimo de IFN- γ e, portanto, o justificado aumento na concentração de IgE, enquanto que na fase crônica perfil Th1 predomina (BATISTA *et al.*, 2015).

A DA é comumente caracterizada por lesões eczematosas recorrentes, ou seja, manchas eritematosas (vermelhas) mal definidas com exsudação, bolhas e crostas nos estágios iniciais e descamação, fissuras (rachaduras) e liquenificação (espessamento) nos estágios posteriores, além de prurido e desconforto intenso (WEIDINGER *et al.*, 2018).

Dados de estudos epidemiológicos realizados entre 1990 e 2010 evidenciaram uma tendência crescente na incidência e prevalência da DA na África, leste da Ásia, Europa Ocidental e partes do norte da Europa (MCLEAN *et al.*, 2012).

Em um acordo conjunto, a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e a Sociedade Brasileira de Pediatria (2017), postularam que o desenvolvimento da enfermidade ocorre em 60% dos casos no primeiro ano de vida, sendo que em 80% das crianças acometidas é assumida a forma leve da doença com pelo menos 70% dos casos havendo melhora gradual até o final da infância. Porém, um estudo

observacional recente de Santos *et al.*, (2021) realizado com dados coletados do DATASUS sugere que, no caso do Brasil, um país em desenvolvimento, há subtratamento da DA, o que deve ser ainda mais alarmante em países em situação de pobreza em que não há metodologias mais eficientes de identificação de pacientes por linkage de dados hospitalares e ambulatoriais que o sistema público nacional analisado, o que mostra uma realidade que deve ser cuidada com mais atenção.

O tratamento da doença é baseado em restaurar a hidratação cutânea, amenizar o principal sintoma de prurido e controlar o processo inflamatório, bem como fornecer orientações sobre o estilo de vida do paciente e realizar o tratamento das infecções secundárias, quando necessário (LANGAN; IRVINE; WEIDINGER, 2020).

Com base nisto, a terapia de escolha deverá visar à melhorados sintomas e o controle da doença em longo prazo, por isso que de acordo com a gravidade e o perfil do paciente deve se adotar a metodologia mais adequada (Langan; Irvine; Weidinger, 2020). Em razão, principalmente, da utilização de medicamentos imunossupressores por crianças estar associada a diversos riscos, quando em uso prolongado (Totri *et al.*, 2018).

4.1.1 HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA DA DERMATITE ATÓPICA

De acordo com Leite *et al.*, (2006), em meados do século IV e V, Hipócrates descreveu em seu livro “Epidemias de Hipócrates” uma doença cutânea em que um homem sofria de prurido. Com apresentações clínicas de espessamento da pele e disseminação dos sintomas por todo o corpo. O termo dermatite atópica foi cunhado pela primeira vez por Fred Wise e Marion Sulzberger, quando estes dois notáveis dermatologistas Estadunidenses em 1933 publicaram um artigo científico no qual destacavam uma condição pré-eczema infantil, com dermatite caracterizada pela ausência de vesículas, e com predileção por zonas flexurais marcadas com zonas de flexão por pregas antecubitais, poplíteas e pescoço, além de alterações na face e frequentemente observado histórico familiar (ANDERSEN; THYSSEN; MAIBACH, 2015).

De acordo com a Carga Global de Morbidade (GBD) de 2017, a DA é uma doença de pele que mostra o maior número de anos de vida ajustado com

incapacidade 128,7 por cem mil pessoas entre todas as doenças de pele, colocando-a como a 21^a causa de carga não-fatal entre todas as doenças. Entretanto, Hadi e colaboradores (2021) destacam como a enfermidade é de difícil rastreamento, seja pela inconsistência dos resultados de cada pesquisa epidemiológica, em que as abordagens para o entendimento de prevalência variam de pontual, de período e ao longo da vida, ou pela própria apresentação clínica bastante heterogênea, podendo ocorrer em qualquer fase da vida do paciente. A forma mais utilizada atualmente para mensurar o impacto da DA ao redor do mundo é analisar a prevalência, que se entende como o número de casos da doença numa população específica num determinado momento ou durante um período de tempo específico.

Em estudo recente que avaliou a prevalência de DA para faixa etária de um ano de idade no Brasil, a partir de pesquisa telefônica de base populacional, revelou que a prevalência ajustada por idade da doença é de 2,27% (Miot *et al.*, 2022).

Enquanto que outro estudo recente realizado por Silverberberg e colaboradores, (2020), revelou que, dentre a população brasileira diagnosticada com base no cumprimento do The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) e no autorrelato de eczema informado pelo médico, os 5790 pacientes pediátricos, sendo 1818 crianças pequenas com idade entre seis meses e seis anos, 1923 crianças com idades entre seis e doze anos e 2049 adolescentes na faixa etária dos doze aos dezoito anos, registraram a maior prevalência pediátrica independente da idade com 20,1% de prevalência (SILVERBERG *et al.*, 2020).

No Reino Unido, foi efetuado um estudo por Abuabara *et al.*, (2019) para medir a prevalência da DA entre 8.604.333 cidadãos britânicos nos anos de 1994 e 2013. A prevalência registrada foi de 12,3% em crianças com 17 anos ou menos, 5,1% em adultos (18 a 74 anos) e 8,7% em idosos com mais de 75 anos de idade. Foi demonstrado que as crianças tinham a prevalência mais elevada em comparação com os grupos etários mais velhos. Além disso, entre os mais de 8 milhões de indivíduos com idades compreendidas entre os 0 e 99 anos, a prevalência cumulativa de eczema atópico ao longo da vida foi de 9,9%, mostrando que a doença não se limita a faixa etária ou grupo étnico.

Os únicos países onde estudos de incidência da DA foram realizados incluem a Noruega, Dinamarca, Suécia e Alemanha (PETERS *et al.*, 2010; HENRIKSEN *et al.*, 2015; MONH *et al.*, 2018). Foram reportadas crianças abaixo dos 6 anos do período de 2009 a 2014 com índice de incidência elevado de 0,028 a 0,034 pessoas

por ano, esta tendência de crescimento foi observada também em neonatos com menos de 1 ano de vida, no mesmo período de tempo, de 0,052 pessoas por ano para 0,073 (MONH *et al.*, 2018).

4.2 PATOGÊNESE DA DERMATITE ATÓPICA

A DA é uma doença de caráter multifatorial associada a elementos do ambiente, com comprovada predisposição genética (MISERY *et al.*, 2020). Os pacientes apresentam alterações na barreira cutânea, em sua maioria no estrato córneo da epiderme.

Por sua vez, a epiderme apresenta uma estrutura altamente organizada, em que a proliferação celular se inicia na camada basal, progredindo ascendentemente para originar o estrato córneo, este caracteriza as camadas intermediárias – espinhosa e granulosa. As células da camada granulosa liberam precursores lipídicos incluindo esfingomielina, fosfolídeos e glicosilceramida, que são processados enzimaticamente para formar colesterol, ácidos graxos e, especialmente, ceramidas. As células então perdem o seu núcleo para constituir lamelas ricas em lipídeos e proteínas que serão empilhadas para constituir o SC. Lipídeos hidrofóbicos em dupla camada fortalecem a integridade do SC e auxiliam na manutenção da hidratação na pele eutrófica (CZARNOWICKI; KRUEGER; GUTTMAN-YASSKY, 2014; MESCHER, 2018).

A epiderme possui uma barreira física composta pelo estrato córneo e as junções intercelulares, além de moléculas de peptídeos antimicrobianos (AMPs) e células do sistema imune do hospedeiro, sendo a barreira um meio de defesa à entrada de alérgenos e microorganismos, o que impede a perda excessiva de água. A função da barreira da pele está localizada principalmente no SC, que consiste em pilhas verticais de corneócitos anucleados compactados com filamentos de queratina embutidos em uma matriz de produtos de degradação da filagrina (ELIAS; WAKEFIELD, 2014). As camadas de corneócitos são incorporadas em uma matriz extracelular repleta de ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres derivados de lipídeos precursores de corpos lamelares secretados (FEINGOLD; ELIAS, 2014).

A permeabilidade da camada externa da pele, a epiderme, resulta de uma série de interações complexas entre células especializadas da sua superfície, chamadas queratinócitos terminais, e componentes estruturais como a proteína

filagrina, enzimas reguladoras e lipídeos. Vários fatores contribuem para a disfunção dessa barreira, incluindo a deficiência de filagrina devido a mutações no gene FLG, um desequilíbrio entre a proteína degradante chamada calicreína e substâncias que inibem sua ação, como o inibidor linfo-epitelial Kazal tipo 1 (LEKTI), bem como a liberação de citocinas pró-inflamatórias (BRADNER *et al.*, 2015).

Adicionalmente, no estrato granuloso da pele, anormalidades na função das junções estreitas (tightjunctions) localizadas na camada granular da epiderme podem contribuir para a diminuição da função da barreira cutânea observada na dermatite atópica. Essas estruturas são compostas de proteínas transmembranares, como as proteínas da família claudina, e proteínas integrais de membrana, como a molécula de adesão juncional, ocludina e tricelulinas. Foi demonstrada uma redução na expressão da claudina1 na pele não-lesional de indivíduos com dermatite atópica (DE BENEDETTO *et al.*, 2011).

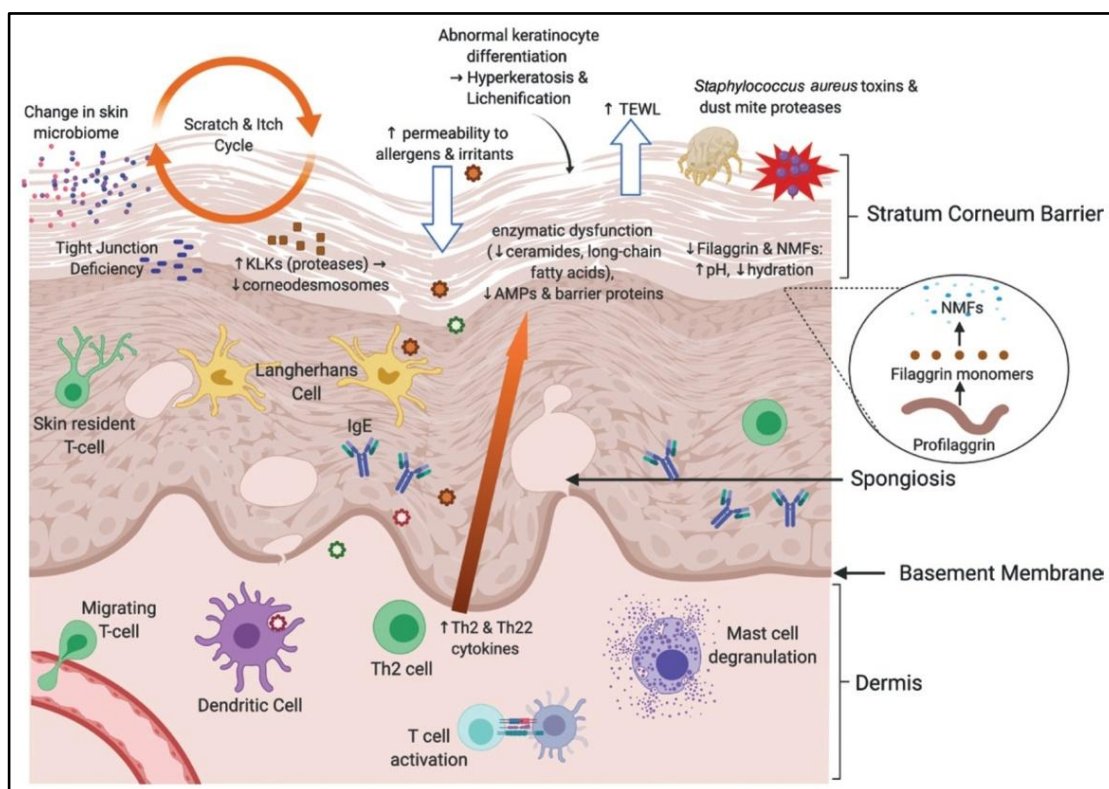
O gene filaggrin (FLG), que codifica a proteína homônima, apresenta alta variabilidade genética. A proteína filagrina é produzida durante a diferenciação dos queratinócitos no complexo de diferenciação epidérmica localizado no cromossomo 1q21. Este complexo abrange mais de 70 genes envolvidos na formação das barreiras cutâneas e na diferenciação dos epitélios estratificados. A filagrina é uma proteína estrutural altamente insolúvel da pele, rica em histidina, e foi inicialmente encontrada e identificada por Beverly Dale em 1977 (CANDI *et al.*, 2005; SANDILANDS *et al.*, 2009).

Em pele saudável, a proteína é sintetizada na forma de uma pró-proteína de alto peso molecular, aproximadamente 400 kDa, presente nos grânulos citoplasmáticos de querato-hialinas nas células da camada granulosa. Sua estrutura inclui de 10 a 12 monômeros repetitivos, com peso molecular de 37 kDa cada, uma porção N-terminal contendo um domínio de ligação ao cálcio S-100 e uma porção C-terminal com função ainda não conhecida. Na forma de pró-proteína, a filagrina não exibe atividade biológica; no entanto, a desfosforilação subsequente libera os monômeros individuais, que representam a forma ativa da proteína e possuem propriedades de agregação de filamentos de queratina (CANDI *et al.*, 2005; SANDILANDS *et al.*, 2009).

Os monômeros da filagrina desempenham um papel crucial na organização das lamelas que irão compor a camada córnea, assegurando que se alinhem de forma paralela e compacta. Após desempenharem essa função, os monômeros são

subsequentemente submetidos à deaminação e degradação por cisteino-peptidases, resultando na formação dos Fatores de Hidratação Naturais (NMFs). (**Figura 1**). Os NMFs englobam aminoácidos livres, ácido urocânico (UCA) e ácido pirrolidônico carboxílico (PCA). Esses NMFs desempenham um papel fundamental na captação e retenção de umidade, bem como na manutenção do pH ácido da pele, que é essencial para prevenir a aderência e a penetração de microorganismos (IRVINE; MC LEAN; LEUNG, 2011).

Figura 1 - Representação esquemática da patogênese da dermatite atópica.



Fonte: adaptado de Chan et al., 2022.

Alterações no gene SPINK5 também cursam com modificações na barreira cutânea, pois o gene está relacionado ao inibidor endógeno de protease LEKTI, o qual tem um importante papel na homeostase da barreira da pele, incluindo descamação da epiderme e construção de barreira lipídica. Os polimorfismos de SPINK5 estão associados à incidência da DA (ZHAO et al., 2011). Nas camadas mais profundas do estrato córneo, as KLK5 e KLK7 coexistem na forma de zimogênio com atividade mínima de suas formas ativas devido a ação alostérica

inibitória do zinco e inibição também da LEKTI que se associa a enzima em pH neutro. Conforme as células migram para as camadas mais superficiais, o pH do meio se acidifica resultando na dissociação da KLK com a LEKTI, havendo também decréscimo na concentração de zinco. Dessa forma, as enzimas ativas podem ativar elas mesmas ou outras KLKs, resultando na descamação da pele devido à clivagem de corneodesmosomos. (TAJARA *et al.*, 2015).

A quebra da homeostase Th1/Th2 explica muito sobre o mecanismo de resposta imune na DA, uma vez que na fase aguda (o eczema atópico alérgico), a diferenciação Th2 predomina na presença de interleucina (24). Os sinais do receptor de IL-4 são transduzidos pelos fatores de transcrição, incluindo transdução de sinal e ativadores de transcrição (STAT) 6 e GATA-3. Esse desequilíbrio Th2 na pele do eczema atópico é explicado, em parte, pelo alto nível de lipopietinaestromal (TSLP) secretadora de queratinócitos e altamente expressa como uma citocina IL-7 nas células epiteliais em superfícies de barreira, o que promove a diferenciação de células T helper nativas em células Th2 inflamatórias: um fator crítico que liga a função de barreira defeituosa às respostas Th2 à exposição ao alérgenoepicutâneo. Também foi observado por Kuo *et al.*, (2013) que Pacientes com DA apresentam função reduzida de TLR2 e TLR9.

4.3 POLIMORFISMOS DA FILAGRINA

A DA é fortemente influenciada por fatores genéticos, como citado por Rodríguez e Weidinger, (2019), a taxa de concordância mostra nitidamente ser mais alta em gêmeos monozigóticos que desenvolverem DA em comparação com gêmeos dizigóticos (para eczema 0,23-0,86 vs. 0,15-0,50). Fato é, que existem genes associados a anormalidades na barreira cutânea, especialmente aqueles localizados no complexo de diferenciação epidérmica no cromossomo 1q21, incluindo o gene da filagrina (FLG) (RODRÍGUEZ, E.; Weidinger, S., 2019).

Os polimorfismos da filagrina representam fatores de risco para dermatite atópica, bem como outras condições cutâneas e alérgicas, como dermatite de contato irritativa, asma e alergias alimentares (RODRÍGUEZ *et al.*, 2009; VAN DEN OORD; SHEIKH, 2009; IRVINE; McLEAN; LEUNG, 2011).

Duas meta-análises corroborou a associação entre mutações no gene da filagrina (FLG) e a dermatite atópica (RODRÍGUEZ *et al.*, 2009; VAN DEN OORD;

SHEIKH, 2009). Em ambos os estudos, foi observado um aumento do risco de dermatite atópica em indivíduos que carregavam uma ou ambas as mutações R501X e 2282del4, em comparação com aqueles que não as tinham. Um estudo posterior de caso-controle demonstrou que as mutações no FLG estavam associadas ao desenvolvimento precoce da dermatite atópica (≤ 8 anos), mas não à manifestação da doença na infância tardia ou na idade adulta (RUPNIK; RIJAVEC; KOROSSEC, 2015). Além disso, em pacientes com histórico de dermatite atópica, as mutações homozigóticas no FLG parecem estar relacionadas a uma maior prevalência e persistência de dermatite nas mãos e pés durante a idade adulta (HEEDE *et al.*, 2015). O genótipo FLG também pode influenciar a resposta ao tratamento. Um estudo de coorte com 842 crianças, acompanhadas por uma média de 7,6 anos, indicou que os pacientes com mutações homozigóticas no FLG, com perda de função, apresentaram uma resposta ao tratamento menos eficaz em comparação com aqueles que tinham o FLG de tipo selvagem ou eram heterozigotos (CHANG *et al.*, 2017).

Até o momento, cerca de 500 variantes do gene FLG com perda de função foram identificadas pela gnomAD (base dados de agregação do genoma), sendo que quatro padrões de mutações foram observados consistentemente em pacientes de origem européia (MARGOLIS *et al.*, 2019).

Entre as mutações relatadas, as mais frequentes entre os caucasianos são a R501X e a 2282del4, representando 50% das mutações identificadas, juntamente com a R2447X e a S3247X (MARGOLIS *et al.*, 2019). Na população japonesa, as mutações predominantes são a 3321delA e a S2554X (VERCELLI, 2008). É importante notar que essas mutações parecem variar de acordo com grupos étnicos; por exemplo, estudos em populações afro-americanas indicaram uma prevalência significativamente menor em comparação aos caucasianos (BIEBER, 2008).

Considerando a composição multiétnica de 500 anos de miscigenação (Miola, Miot., 2022) descrevam a mutação c.2544T>C no gene da filagrina em amostras de indivíduos saudáveis e pacientes com dermatite atópica no Brasil.

4.4 ASPECTOS CLÍNICOS E HISTOPATOLOGIA DA DERMATITE ATÓPICA

O eczema é o sinal mais frequente da dermatite atópica. Tradicionalmente, as lesões clínicas do eczema são classificadas como “agudas” (exsudação, edema e

eritema) ou “crônicas” (despigmentação, xerose e liquenificação) (GIROLOMONI *et al.*, 2021).

Segundo a SBD (2017), na fase infantil, compreendendo desde o nascimento até o sexto mês de vida, ocorre uma manifestação característica, marcada por prurido intenso e o aparecimento de lesões cutâneas que incluem eritema mal definido, escoriações, pápulas, vesículas e a formação de crostas (**Figura 2**).

Figura 2 – Apresentação clínica aguda e subaguda da dermatite atópica.



Fonte: Global Atlas of Skin Allergy

Essas lesões agudas localizam-se predominantemente no rosto, contudo demais locais são afetados, como a face extensora dos membros, que é atingida logo a partir dos oito meses de vida, e o tronco. Além disso, é comum que ocorra uma infecção secundária, evidenciada por exsudação e o desenvolvimento de crostas de aspecto melicérico, apresenta dessecamento da serosidade. A partir dos dois anos de idade até a adolescência, é observado no paciente um eczema mais localizado e crônico do que na infância e as lesões aparecem nas regiões flexurais, como cotovelos, joelhos, pescoço, pulsos e tornozelos, pois a lesão pode vir a ser mais difusa com o caminhar da idade para fase adulta (SBD, 2017).

Gradualmente, as pápulas eritematosas e vesículas cedem lugar à

liquenificação, caracterizada pelo espessamento, escurecimento e acentuação dos sulcos da pele (SBD, 2017) (**Figura 3**).

Figura 3 - Apresentação clínica de eczema na dermatite atópica.



Fonte: adaptado de Girolomoni et al. (2021)

Três imagens acima mostrando Eritema (vermelhidão) e edema/papulação (inchaço) e três imagens abaixo evidenciando processo de liquenificação

Adultos portadores de DA assemelham-se em algumas características com crianças na fase pré-puberal, ainda que as liquenificações ocorram de forma mais acentuada nesta fase madura, não sendo incomum encontrar pacientes com eritrodermia ou lesões generalizadas. No entanto, como a DA é uma doença recidivante crônica, tanto as lesões crônicas, como agudas, podem coexistir durante as crises. (SBD, 2017; GIROLOMONI et al., 2021).

Ainda de acordo com Girolomoni et al. (2021), a DA é uma doença de natureza heterogênea em que existem vários fenótipos clínicos que apresentam características morfológicas ou distribuições topográficas peculiares, e alguns desses fenótipos têm etiologia difícil de discernir ou até mesmo podem coexistir com

outras condições dermatológicas, exigindo um diagnóstico diferencial para correta diferenciação de cada caso. Esses fenótipos podem ser definidos morfolologicamente em dermatite numular, prurigo nodular, eritroderma, dermatite folicular/papular e disidrose, e topograficamente em flexural, dermatite perioral, lábios (quelite eczematosa), pálpebra, cabeça e pescoço, mão e pé ou mamilo (**Figura 4**).

Figura 4 - Apresentação clínica de fenótipos da dermatite atópica classificados morfolologicamente.

	<i>Diagnóstico diferencial</i> <i>Psoríase em placas</i> <i>Micose fungoide</i> <i>Parapsoríase</i> <i>Tinea corporal</i> <i>Dermatite de contato alérgica</i> <i>Dermatite asteatósica</i> <i>Dermatite de estase</i>
a) <i>Dermatite numular</i> 	<i>Dermatite de contato</i> <i>Reações adversas à drogas</i> <i>Psoríase pustulosa</i> <i>Escabiose</i> <i>Hepes simples</i>
b) <i>Disidrose</i> 	<i>Prurigo nodular também pode estar relacionado a:</i> <i>Doença renal crônica</i> <i>Diabetes mellitus</i> <i>Distúrbios psiquiátricos</i> <i>Infecções</i> <i>Doenças neuropáticas</i>
c) <i>Prurigo nodular</i>	



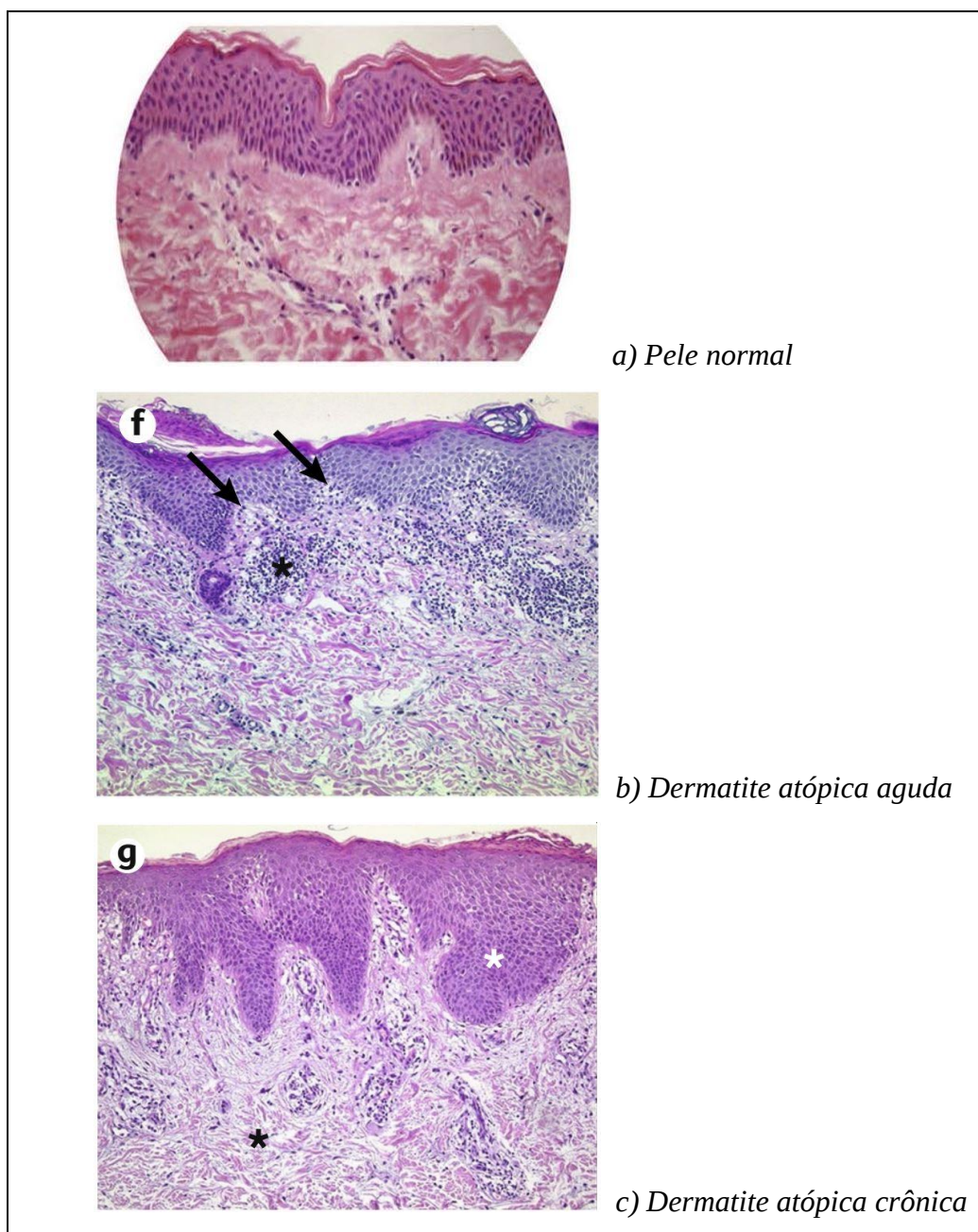
Ceratose folicular
Frinodermia (deficiência de
vitamina A)
Líquen nítido
Pitiríase rubra pilar

d) Dermate folicular/papular

Fonte: adaptado e traduzido de Girolomoni et al., (2017).

Em alguns casos mais incomuns da DA, como da infecção por molluscum contagiosum vírus, a biópsia de pele pode ajudar no diagnóstico (MATHES *et al.*, 2013). Entretanto, a DA é uma doença de diagnóstico quase estritamente clínico, em que se observam as características da lesão eczematosa ao exame físico, além de considerar o histórico do paciente **(Figura 5)**.

Figura 5 - Representação de fotomicrografias de tecido epitelial com e sem dermatite atópica.



Fonte: adaptado de Weidinger et al., 2018; Girolomoni et al., 2021.

a: fotomicrografia de tecido epitelial normal corado em Hematoxilina e Eosina (H&E); **b:** fotomicrografia de tecido epitelial corado em HE de uma lesão exsudativa aguda, evidenciando acantose dérmica (aumento da espessura) e espongiose (setas), edema dérmico e um infiltrado linfocítico e eosinofílico perivascular e/ou periappendicular (asterisco); **c:** fotomicrografia de tecido epitelial corado em HE de uma lesão cutânea liquenificada crônica com apresentação de acantose (asterisco)

branco), hiperqueratose, paraqueratose, um infiltrado dérmico denso de células mononucleares e mastócitos aumentados, juntamente com fibrose (asterisco preto).

Biópsia cutânea não representa tanta utilidade, sendo realizada apenas eventualmente, se houver dúvida diagnóstica (PALLER, A., MANCINI, A., 2015). A coloração de rotina com hematoxilina e eosina e a imunofenotipagem não mostram uma diferença significativa na resposta tecidular da dermatite espongiforme da DA em relação a outras condições de dermatite eczematosa (TANEI, R. HASEGAWA, Y. 2022).

4.5 DIAGNÓSTICO DA DERMATITE ATÓPICA

O primeiro critério diagnóstico de aceitação universal que padronizou diretrizes clínicas claras para atuação dos profissionais de saúde tratarem a DA foi desenvolvido por John Hanifin e Georg Rajka em 1980, este baseia-se em um conjunto de quatro critérios básicos e vinte e três critérios menores, em que é necessário somar ao histórico de prurido dos últimos 12 meses com pelo menos três dos achados clínicos de história de pele ressecada também nos últimos 12 meses, início dos sintomas antes dos 2 anos, histórico de lesões em regiões flexurais, dermatite na região flexural visível em menores de 4 anos e história pessoal de rinite e asma (ANDERSEN, R.; THYSSEN, J.; MAIBACH H., 2015; AKAN *et al.*, 2019).

Recentemente, foi elucidado por Bieber *et al.*, (2017) que há um novo fenótipo clínico de pacientes acima dos 60 anos em que as lesões eczematosas são mais extensas evoluindo até eritrodermia com forte aspecto pruriginoso. Este fenótipo particular necessita de uma análise mais profunda para definir critérios clínicos claros, mas certamente mostra que a DA não se restringe ao histórico na infância.

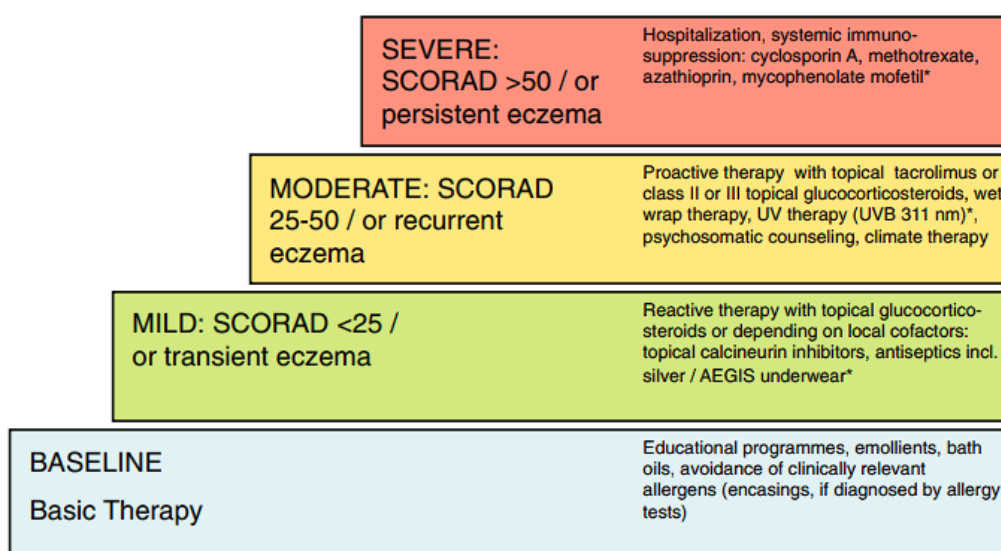
Andersen e colaboradores (2015) já sugeriam que seria difícil achar um consenso para um sistema definitivo de pontuação quantitativa de diagnóstico. Por isso, com o avanço do entendimento sobre a enfermidade novos critérios como o de Johnke *et al.*, 2005, último criado até então, continua sendo de caráter majoritariamente quantitativo, sendo focado em três características obrigatórias (1) Eczema em 2 a 4 regiões da pele no momento do exame clínico ou uma história pessoal de eczema localizado em 2 a 5 regiões da pele durante 3 meses, (2) História de eczema com prurido contínuo durante 6 semanas e (3) História pessoal de

prurido presente/passado durante 3 meses ou efeitos visíveis de prurido no momento do exame clínico.

Em 1993, a European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) desenvolveu um score para avaliação da gravidade da doença, visto que a apresentação clínica da DA varia de formas leves e localizadas até formas graves e disseminadas, que necessitam de tratamento intensivo. Assim, criou-se o SCORing atopic dermatitis (SCORAD), um índice capaz de acompanhar de forma padronizada cada paciente com DA por considerar a extensão da doença, a gravidade da lesão e a presença de sintomas subjetivos, como prurido e a perda de sono. Cada um desses três pontos é dividido por um caractere, sendo a extensão das lesões (A), a gravidade das lesões (B) e os sintomas subjetivos, como prurido durante o dia e despertares noturnos, avaliados de 0 a 10 por meio de uma escala analógica visual, (C) (SBD, 2017).

A pontuação obtida ao finalizar um questionário é então inserida em uma fórmula ($A/5 + 7B/2 + C$) que pode variar de 0 a 103. A doença é classificada como leve (registrada como menor que 25), moderada (entre 25 e 50) ou grave (maior 50) (SBD, 2017) (**Figura 6**).

Figura 6 - Representação gráfica do SCORAD de adultos com tratamento endereçado.



Fonte: adaptado de WOLLENBERG et al., (2016).

Todo o processo ocorre de forma rápida, podendo ser concluído dentro de sete a dez minutos, dependendo da experiência dos investigadores. Existem

aplicativos para celular de fácil utilização para cálculo da gravidade, assim como uma versão que orienta o paciente - *patient-oriented* SCORAD (PO-SCORAD) desenvolvida para ser realizada pelo próprio paciente ou seus cuidadores, pois fornece orientação visual para efetuar score. (SBD, 2017).

A medição da gravidade da DA pode ser realizada por 62 escalas diferentes, sendo que as mais frequentemente utilizadas são o índice SCORAD, o Eczema Area and Severity Index (EASI), o Physician Global Assessment (PGA), o Body Surface Area (BSA), Investigator's Global Assessment (IGA), o Atopic Dermatitis Severity Index (ADSI) e a escala de gravidade Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD). Cada uma baseia-se em vários métodos que incluem padrões e características objetivas, mas algumas escalas incorporam características subjetivas da doença, como o próprio SCORAD que incorpora tanto estimativas médicas objetivas da extensão e gravidade, como avaliação subjetiva do paciente sobre o prurido e a perda de sono (GOODERHAM *et al.*, 2018).

No caso do EASI, a avaliação da extensão da doença é feita levando em consideração quatro regiões definidas do corpo (cabeça e pescoço, tronco, braços e pernas), avaliando a gravidade de quatro sinais clínicos (eritema, endurecimento/papulação, escoriação e liquenificação) em uma escala de quatro pontos, sendo esses fatores considerados com base no tamanho da área anatômica que está sendo avaliada. A extensão é medida de zero (0% de envolvimento) a 6 (90%-100% de envolvimento) e a gravidade é medida de 0 (nenhum) a 3 (grave) para cada sinal. Isso fornece um intervalo de escores EASI de zero a uma pontuação máxima de 72 (HANIFIN *et al.*, 2022).

Em muitos casos, o desenvolvimento de escalas incluiu testes rigorosos a respeito da fiabilidade inter e intra-avaliadores, validade (ou seja, de construção, de conteúdo e concomitante), fiabilidade da consistência interna, capacidade de resposta a alterações e a diferença clinicamente mínima relevante (MCID), representa o valor mínimo para avaliação do resultado de um tratamento ser considerado benéfico ao paciente. Entretanto, ainda que haja esforços internacionais para normatizar os resultados medidos, a falta de uniformidade agrava o fato de que ainda não existe um padrão-ouro dentre essas opções de escala de gravidade disponíveis (EICHENFELD *et al.* 2013).

Segundo GOODERHAM *et al.*, (2018), para que os médicos utilizem estas escalas de forma eficaz, é importante compreender como cada resultado de

pontuação reflete a gravidade da doença. No entanto, ainda que sejam ferramentas úteis e amplamente utilizadas na pesquisa em estudos clínicos randomizados, não são ferramentas destinadas à prática clínica de rotina e, como tal, não são recomendados para o diagnóstico e avaliação da DA.

4.6 TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA

O tratamento da DA requer educar os pacientes a respeito da hidratação da pele, sobre os agentes alergênicos e o uso correto de medicações antiinflamatórias (PALLER A., MANCINI, J. HURWITZ, S. 2016). No entanto, segundo ARKWRIGHT et al., (2012) a doença não responde a hidratantes simples e a corticosteróides tópicos de potência ligeira (classes IV e VII), exigindo frequentemente a consulta de um especialista.

Dessa forma, pesquisas em 1984 ajudaram a descobrir nas biomoléculas produzidas pela estirpe de actinomiceto *Streptomyces tsukubaensis* um imunossupressor tópico chamado tacrolimo. Esta droga só foi receber a primeira aprovação em 1999 no Japão, e em mais 75 países desde então, e passou a ser amplamente utilizada em pacientes que não respondem a esteróides tópicos e indivíduos que não podem receber esteróides devido a efeitos secundários (NAKAHARA et al., 2017).

Tabela 1 – Alternativas de tratamento para Dermatite Atópica.

Medicamento	Indicação	Mecanismo de ação	Posologia	Contra-indicação	Efeitos Colaterais	Referências
Tacrolimo	DA leve a moderada	Inibidor de IL-2, IL-4, IL-5 e IL-8	Adultos: Pomada à 0.1% Pediátrico: Pomada à 0.03%	Imuno comprometido dos (HIV/AIDS)	Prurido e Ardor no sítio de aplicação	Nakahara et al., (2017); Antunes et al., (2017)
Metotrexato	Terapia combinada com ácido fólico	Antagonista da enzima dihidrofolato-redutase	Adultos: entre 7,5 e 25mg VO/semana (8-12) Pediátrico: 10-20mg/m ² /semana	Mulheres grávidas	Hepatotóxico ou teratogênico	Deo et al., (2014); Purvis et al., (2018); Taieb et al., (2018);
Crisaborole	DA leve à	Inibidor de	A partir de 2	Reação de	Prurido e	Paton et al.,

	moderada	PDE4	anos de idade: fina camada duas vezes ao dia (dia e noite)	Hipersens- sibilidade	Ardor no sítio de aplicação.	(2017)
Dupilumabe	DA moderada à severa *pediátrico e adulto	Inibidor do receptor da IL-4	Administração SC Adultos: 600mg + DS 300mg em semanas alternadas Pediátrico: 12- 17anos: <60kg: 400mg + DS 200mg em semanas alternadas >60kg: 600mg + DS 300mg em semanas alternadas	-	Conjuntivite alérgica, inflamaçõe s oftalmológi cas, irritação ocular.	Lee <i>et al.</i> , (2016); Shirley <i>et al.</i> , (2017); Kamal <i>et al.</i> , (2017);
Abrocitinibe	DA moderada à severa *maiores de 12 anos e adultos	Inibidor de JAK-1	100mg/dia ou 200mg/dia	-	Náusea, acne, dor de cabeça, aumento da creatina fosfoquinas e no sangue > 5 × limite superior do normal, vômito, tontura, rinofaringite , herpes zoster	Deeks; Duggan (2021); Bieber <i>et al.</i> , (2021);

Fonte: O autor

SC: subcutânea; DS: dosagem subsequente

4.6.1 Tacrolimo

Segundo estudos de Nakahara *et al.*, (2017), o Tacrolimo impede a ativação das células T, pois ele se liga a um receptor citosólico, que é conhecido como proteína ligante FK-506. O complexo Tacrolimo proteína ligante FK-506 inibe a calcineurina, que se caracteriza como uma fosfatase cálcio-dependente responsável pela transcrição da interleucina 2 (IL-2), principal citocina envolvida na resposta

imunológica mediada pelo linfócito T. Sabe-se que a droga suprime a ligação do NF-AT (fator nuclear de células T ativadas) componente nuclear que inicia a transcrição do gene da IL-2. Assim, o Tacrolimo atua inibindo a produção de IL-2, bloqueando desta forma os mecanismos envolvidos na rejeição celular aguda que ocorrem na DA.

Este medicamento é indicado para pacientes pediátricos diagnosticados com DA grave 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 e no corpo) e possui como efeitos colaterais ardor e prurido local que reduzem após os primeiros dias da aplicação (SBD, 2017).

4.6.2 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 e da artrite reumatóide, por isso trata-se de uma terapia não específica, porém sua ação no controle da DA incontrolada por outros medicamentos, sendo uma opção limitada pela escassez de publicações, especialmente na faixa etária pediátrica, a qual não deve fazer uso prolongado (SBD, 2017; TOTRI et al., 2018; WEINBLATT, 2013).

Devido aos problemas de custo envolvidos no uso de terapias biológicas, a maioria dos médicos inicia o tratamento com MTX (WEINBLATT, 2013). O preço do MTX hoje é em torno de 30 dólares mensalmente e por isso compete como uma escolha ainda considerada no parecer clínico (PERCHE; COOK; FELDMAN, 2023).

Em um ensaio clínico recente conduzido por Gerbens et al., (2017), 17 indivíduos com DA grave foram submetidos semanal durante cinco ao uso de MTX num intervalo de dose de 10 - 22,5mg com suplementação de 5mg de ácido fólico e, devido ao poder imunossupressor sistêmico da droga, foi constatado o registro de 316 efeitos adversos, sendo que os 78 moderados a grave foram marcados como prováveis, ou certamente, devido ao uso do fármaco, principalmente distúrbios gastrointestinais e hepatobiliares. Náuseas e elevação das enzimas hepáticas são os efeitos mais comuns do uso de MTX, podendo ser revertidos com a interrupção do tratamento (DEO et al., 2014).

4.6.3 Fototerapia UVB-NB

No manejo da DA, a fototerapia representa uma boa escolha para tratar as lesões cutâneas e aliviar o prurido, proporcionando períodos de remissão estendidos, que podem durar até seis meses, sem ocorrência de efeitos adversos graves, como também não há necessidade da ingestão de qualquer medicamento prévio antes da exposição aos raios de luz (GARRITSEN *et al.*, 2013).

A radiação UV tem como alvo as células inflamatórias da pele, induzindo efeitos imunossupressores positivos ao alterar a produção de citocinas, induzindo a apoptose de células T infiltradas e inibindo a função de apresentação de antígenos das células de Langerhans. Além disso, a radiação UV pode proteger a pele ao induzir o espessamento do estrato córneo, o que poderia limitar as reações eczematosas e impedir a entrada de antígenos externos (PATRIZI; RAONE; RAVAIOLI, 2015).

A NB-UVB é capaz de induzir apoptose dos linfócitos T epidérmicos danificando o DNA e ativando os receptores de morte celular. Além disso, ela inibe a liberação de citocinas e a resposta Th1 (que normalmente é hiper ativada nos estágios crônicos da DA, enquanto na fase aguda é típica da ativação Th2), levando a uma mudança para Th2. Devido ao seu comprimento de onda restrito, a penetração da radiação UVB é limitada à epiderme e, por não atingir a derme, o efeito da fototerapia UVB é superficial e mais adequado para a DA crônica. Além disso, foi comprovado que a radiação UVB de banda estreita (NB) reduz a produção de superantígenos e altera os níveis de mRNA de peptídeos antimicrobianos (PATRIZI; RAONE; RAVAIOLI, 2015).

4.7 Novas Terapias

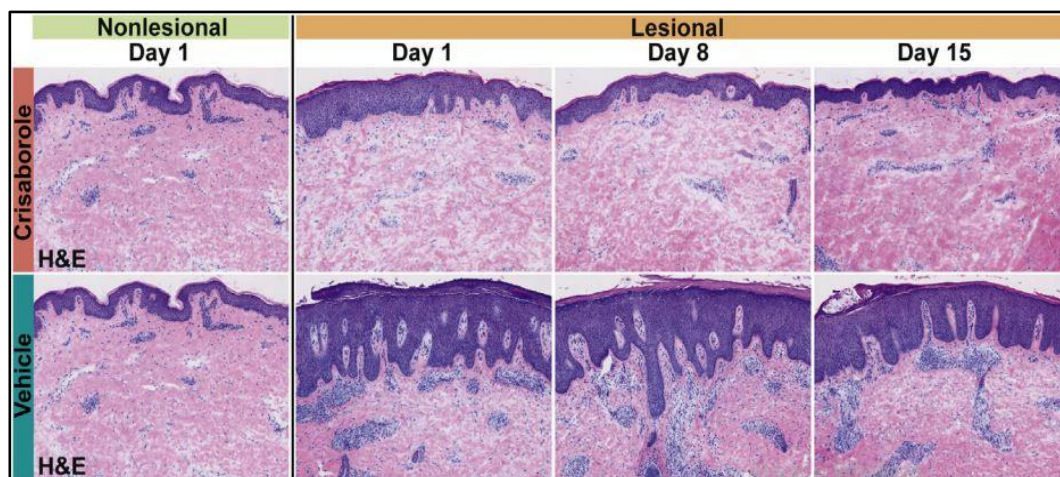
O objetivo do desenvolvimento de uma terapia orientada para a DA é proporcionar o controle da inflamação e do prurido com melhoria da função de barreira, minimizando simultaneamente os efeitos adversos observados, entretanto, houve poucas inovações na terapia tópica para DA na última década, até 2016 quando surgiu o crisaborole (KLEINMAN *et al.*, 2022).

4.6.2.1 Crisaborole

Trata-se de uma droga de uso tópico que promove ação inibitória competitiva e reversível do local ativo da PDE4, permitindo que o elemento boro adote uma forma tetraédrica e interaja com as cadeias laterais hidrofóbicas de Met347 e Leu393. A geometria tetraédrica é um bom mimético do fosfato do substrato AMPc e permite que o crisaborole se sobreponha de perto ao AMPc. A inibição da PDE4 permite o acúmulo de AMPc com ativação concomitante da proteína quinase A, resultando na inibição de citocinas pró-inflamatórias e de células T (PATON, 2017).

Pertencente a classe de fármacos não-esteroidais, o crisaborole em um estudo recente feito por Bissonnette *et al.*, (2019) mostrou reversão da patologia epidérmica associada à DA, incluindo reduções altamente significativas nos marcadores de hiperplasia e proliferação da epiderme (KRT16, célula Ki67, a espessura epidérmica, IL-17 e IL-22. Esses efeitos foram frequentemente correlacionados com a recuperação da TEWL (**Figura 7**).

Figura 7 - Reversão das características histopatológicas com crisaborole



Fonte: adaptado de Bissonnette *et al.*, (2019).

The United States Food and Drug Administration (FDA) aprovou a pomada de crisaborole 2% no tratamento da DA leve a moderada para pacientes de 2 anos de idade ou mais em 14 de dezembro de 2016. Vendido pela Pfizer Inc. o medicamento sob o nome de Eucrisa é fornecido em tubos de 60 e 100g. Ademais, apenas 4% dos pacientes referiram ardor ou picadas temporárias na aplicação da pomada, sendo que um número muito reduzido de desses indivíduos apresentou reações de

hipersensibilidade, o que se pensa ser devido à presença de hidroxitolueno butilado na sua formulação (PATON, 2017).

Outro estudo recente, realizado por LUGER *et al.*, (2022) com 1522 pacientes de 2 – 17 anos de idade mostrou que após 4 semanas de aplicação de crisaborole nos 874 pacientes randomizados, 33% desses apresentaram melhora significativa nas lesões de pele em comparação como grupo que recebeu pomada simples, sendo que 1 em cada 50 desses pacientes que receberam pomada simples relataram dor no local de aplicação. Em comparação com a pomada simples, o crisaborol melhorou o eczema em mais crianças, e os efeitos secundários foram mínimos.

Cabe ainda ressaltar que de acordo com MYERS *et al.*, (2022), o custo de um tubo de 60g de crisaborole 2% na Carolina do Norte, EUA, considerando a empresa de telemedicina GoodRx com aplicação de cupom de desconto é de 635 dólares, valor quase 10 vezes maior que 60g de tacrolimo 0,1%.

4.6.2.2 Dupilumabe

Em 28 de março de 2017, o dupilumabe recebeu primeira aprovação no mundo, nos Estados Unidos, para uso no tratamento de pacientes adultos com DA moderada a grave, cuja doença não é adequadamente controlada com terapias tópicas ou quando essas terapias não são recomendadas (SHIRLEY, 2017).

A droga é um anticorpo monoclonal IgG4 totalmente humano que tem como alvo a subunidade α do recetor da interleucina-4 (IL-4R α). O IL-4R α faz parte dos receptores de IL-4 de tipo I e de tipo II e do recetor de IL-13; por conseguinte, o seu bloqueio inibe a sinalização de IL-4 e IL-13, ambas citocinas que perturbam a barreira cutânea, suprimindo a expressão de proteínas de barreira (involucrina, lorícina e filagrina) e peptídeos antimicrobianos (KRAFT; WORM, 2017).

Em estudo realizado por KAMAL *et al.*, (2021) a fim de observar o perfil farmacocinético do dupilumab em pacientes pediátricos, dois ensaios clínicos de fase III randomizados, duplo-cego, controlados com placebo foram realizados e a droga não demonstrou apresentar incidência do efeito adverso de conjutivite, quando aumentada a exposição ao fármaco, além de demonstrar segurança para os regimes de dosagem pediátrica analisados.

Entretanto, outro estudo feito por Lee *et al.*, (2016), revelou a ocorrência de

efeitos adversos como exacerbações da doença (8,2%), rinofaringite (20,5%) e conjuntivite (10,7%) que eventualmente levaram à interrupção do tratamento em 1,8% dos casos. Também é evidenciado que os resultados foram obtidos dentro do período de três anos, de forma que os 1491 pacientes que participaram foram submetidos à avaliação semanal com dupilumabe 300 mg e revelaram uma redução superior a 75% na área de eczema em 75,4% dos participantes, além da diminuição de 62,2% das queixas de prurido, o que prova a eficácia do tratamento no controle de sinais e sintomas da doença em um extenso intervalo de acompanhamento.

Pesquisas realizadas por Perche, Cook e Feldman, (2023), mostraram que o custo de um mês do dupilumabe é superior a 3300 dólares.

4.6.2.3 Abrocitinibe

Em nove de setembro de 2021, o abrocitinibe foi aprovado no Reino Unido para o tratamento da DA moderada a grave em adultos e adolescentes com 12 anos ou mais que são candidatos à terapia sistêmica (DEEKS; DUGGAN, 2021). O abrocitinibe é um inibidor seletivo de JAK1, molécula que está envolvida na cascata de sinalização de várias citocinas chave elevadas nas lesões cutâneas da DA incluindo IL-13, IL-31 e IL-4R α (PERCHE; COOK; FELDMAN, 2023).

Em recente estudo realizado por Bieber *et al.*, (2021), o abrocitinibe foi comparado com o dupilumabe num estudo clínico duplo-cego randomizado em que 842 pacientes foram divididos em quatro grupos, (1) 238 submetidos a doses de 100mg de abrocitinibe diaramente; (2) 226 com 200mg diárias; (3) 243 com 600 mg de dose ativa de dupilumabe por administração subcutânea e 300mg de aplicação subsequente toda semana e (4) 131 do grupo placebo. Os grupos foram avaliados a partir da escala de severidade EASI-75 (que indica mais de 75% de melhora em relação à linha base), em que após 12 semanas de administração das respectivas doses o grupo (2) obteve 70,3% dos pacientes com redução significativa dos sinais e sintomas da DA moderada a grave, o que foi melhor que o grupo (3) que apresentou 58,7%. Além disso, o alívio do prurido após duas semanas de administração dos fármacos foi ligeiramente superior no grupo (2) em relação ao grupo (3), sendo em números absolutos 157 pacientes administrados com abrocitinibe em comparação com 152 do dupilumabe. Todos os três grupos de fármacos demonstraram uma ótima eficácia em comparação com o grupo placebo, sempre o dobro ou mais em

comparação com o grupo placebo.

Ainda segundo Bieber et al., (2021), Os pacientes que receberam abrocitinibe tiveram aumentos dependentes da dose no nível médio de creatina quinase, colesterol total, LDL e HDL, mas a relação LDL:HDL permaneceu inalterada.

O custo do abrocitinibe ainda não está estabelecido, mas presume-se que será semelhante ao de outros inibidores orais da JAK. O preço do tofacitinib, um inibidor oral da JAK aprovado pela FDA para a artrite reumatoide, custa mais de 2500 dólares por um mês de fornecimento (30 mil dólares ao ano). Embora o custo inicial do abrocitinib seja presumivelmente mais elevado do que o de outros medicamentos disponíveis para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave, estima-se que a redução global dos custos diretos e indiretos associados ao tratamento com abrocitinib seja de cerca de 11 a 13 mil dólares anuais por pessoa (PERCHE; COOK; FELDMAN, 2023).

5 CONCLUSÃO

Em conclusão, a pesquisa sobre a dermatite atópica prova que a patogênese da doença é bem descrita na literatura, assim como a variabilidade de sinais e sintomas. Destaca-se o relato de um novo fenótipo clínico de pacientes acima dos 60 anos e a existência de fenótipos clínicos atípicos que exigem diagnóstico diferencial com outras doenças de pele, principalmente pela falta de consenso em classificar e diferenciar cada condição.

É válido ressaltar que, apesar de existirem 62 índices para classificar a severidade da dermatite atópica, não há um padrão-ouro reconhecido internacionalmente e os especialistas da área adotam uma posição crítica sobre a real implementação dessas ferramentas nas decisões clínicas. Dessa forma, profissionais de saúde raramente as utilizam para compor o parecer clínico que se mantém até os dias atuais completamente na responsabilidade do médico dermatologista.

Os fármacos mais recentes para o tratamento da enfermidade, envolvendo drogas com ação inibitória de calcineurina, de JAK e uso de anticorpos monoclonais, incluindo crisaborole, dupilumabe e abrocitinibe, respectivamente, tem melhorado de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, as terapias disponíveis atualmente não só limitam-se a uma realidade distante do serviço público, como também prova ainda possuir tantos efeitos adversos indesejáveis ao paciente quanto às medidas de tratamento clássicas.

Diante disso, é imprescindível debater políticas públicas que garantam o acesso a drogas seguras e atualizadas para o perfil de cada paciente, provendo-as dentro do sistema público de saúde, além de continuar investindo em pesquisa científica e na atualização do processo diagnóstico.

REFERÊNCIAS

ABUABARA, K. *et al.* Prevalence of Atopic Eczema Among Patients Seen in Primary Care: Data From The Health Improvement Network. **Annals of Internal Medicine**, v. 170, n. 5, p. 354-356. 2019.

AKAN, A. *et al.* Diagnosis of atopic dermatitis in children: comparison of the Hanifin-Rajka and the United Kingdom Working Party criteria. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 48, n. 2, p. 175-181. 2020.

ANDERSEN, R. THYSSEN, J. MAIBACH, H. Qualitative vs quantitative atopic dermatitis criteria – in historical and present perspectives. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 30, n. 4, p. 604-618. 2016.

ANTUNES, A. *et al.* Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 2, p. 56-131. 2017.

AOKI, V. *et al.* Concensus on the therapeutic management of atopic dermatitis – Brazilian society of dermatology. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, n. 2, p. 67-75. 2019.

ARKWRIGHT, P. *et al.* Management of difficult-to-treat atopic dermatitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 1, n. 2, p. 142-151. 2013.

ASHER, M. *et al.* Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. **Lancet**, v. 368, n. 9537, p. 733-743. 2006.

BATISTA, D. *et al.* Profile of skin barrier proteins (filaggrin, claudins 1 and 4) and Th1/Th2/Th17 cytokines in adults with atopic dermatitis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 29, n. 6, p. 1091-1095. 2015.

BECK, L. *et al.* Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 2, p. 130-139. 2014.

BERTRANHA, F. *et al.* Profile of patients admitted to a triage dermatology clinic at a tertiary hospital in São Paulo, Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 3, p. 318-325. 2016.

BIEBER, T. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 12, p. 1101-1112. 2021.

BIEBER, T. Atopic Dermatitis. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 14, 1483. 2008.

BIEBER, T. *et al.* Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go?. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 139, n. 4, p. S58-S64. 2017.

BISSENETTE, R. *et al.* Crisaborole and atopic dermatitis skin biomarkers: An inpatient randomized Trial. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 144, n. 5, p. 1274-1289. 2019.

BRANDNER, J. *et al.* Epidermal tight junctions in health and disease. **Tissue Barriers**, v. 3, n. 1-2, p. e974451-1-e974451-13. 2015.

BROCKOW, K.; MORTZ, C. Global Atlas of Skin Allergy. Munich, 2019.

CANDI, E.; SCHMIDT, R.; MELINO, G. The Cornified envelope: A model of cell death in the skin. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 6, n. 4, p. 328- 340. 2005.

CARVALHO, O. *et al.* Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 2, p. 82-157. 2017.

CHAN, L. Atopic Dermatitis: inside out or inside in. Philadelphia: Elsevier, 2022.

CHANG, J. *et al.* Association of filaggrin loss of function and thymic stromal lymphopoietin variation with treatment use in pediatric atopic dermatitis. **JAMA Dermatology**, v. 153, n. 3, p. 275-281. 2017.

CZARNOWICK, T.; KRUEGER, J.; GUTTMAN-YASSKY, E. Skin Barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications. **J. AllergyClin.Immunol.Pract.**, v. 2, n. 4, p. 371-379. 2014.

DE BENEDETTO, A. *et al.* Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 3, p. 773-786. 2011.

DECKERS, I. *et al.* Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: A systematic review of epidemiological studies. **PLoS ONE**, v. 7, n. 7. 2012.

DEO, M. *et al.* Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. **International Journal of Dermatology**, v. 53, n. 8, p. 1037-1041. 2014.

EICHENFIELD, L. *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 70, n. 2, p. 338-351. 2014.

ELIAS, P.; WAKEFELD, J. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 134, n. 4, p. 781-791. 2014.

ERCOLE, F.; MELO, L.; ALCOFORADO, C. Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Reme: Rev. Min. Enferm.* [online]. v. 18, n.1, p. 09-11, 2014.

FEINGOLD, K.; ELIAS, P. Role of lipids in the formation and maintenance of cutaneous permeability barrier. **Biochim.Biophys.Acta**, v. 1841,n. 3, p. 280-294. 2014.

GANDHI, N. *et al.* Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 15, n. 1, p. 35-50. 2015.

GARRITSEN, F. *et al.* Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: An updated systematic review with implications for practice and research. **British Journal of Dermatology**, v. 170, n. 3, p. 501-513. 2014.

GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1789-1858. 2018.

GERBEN, L. *et al.* Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. **British Journal of Dermatology**, v. 178, n. 6, p. 1288-1296. 2018.

GIROLOMONI, G. *et al.* Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**, v. 12, p. 1-20. 2021.

GOODERHAM, M. *et al.* Approach to the assessment and management of adult patients with atopic dermatitis: A consensus document. Section II: Tools for assessing the severity of atopic dermatitis. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 22, p. 10S-16S. 2018.

HADI, H. *et al.* The epidemiology and global burden of atopic dermatitis: A narrative review. **Life**, v. 11, n. 9. 2021.

HANIFIN, J. *et al.* The Eczema Area and Severity Index-A Practical Guide. **Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug**, v. 33, n. 3, p. 197-192. 2022.

HEEDE, N. *et al.* Anatomical patterns of dermatitis in adult filaggrin mutation carriers. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 72, n. 3, p. 440-448. 2015.

HENRIKSEN, L. *et al.* Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 136, n. 2, p. 360-366-e2. 2015.

IRVINE, A.; MCLEAN, W.; LEUNG, D. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 14, p. 1315-1327. 2011.

KAMAL, M. *et al.* The Posology of Dupilumab in Pediatric Patients With Atopic Dermatitis. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 110, n. 5, p. 1318-1328. 2021.

KANTOR, R.; SILVERBERG, J. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 13, n. 1, p. 15-26. 2016.

KHUO, I. *et al.* The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 131, n. 2, p. 266-278. 2013.

KIM, J. *et al.* Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 17, n. 8, p. 1234-1264, 2016.

KLEINMANN, E. *et al.* What's New in Topicals for Atopic Dermatitis?. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 23, n. 5, p. 595-693. 2022.

KRAFT, M.; WORM, M. Dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 13, n. 4, p. 301-310. 2017.

LACZYNSKI, C. *et al.* Prevalence of filaggrin gene polymorphisms (exon-3) in patients with atopic dermatitis in a multiracial Brazilian population. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 98, n. 2. 2023.

LANGAN, S.; IRVINE, A.; WEIDINGER, S. Atopic Dermatitis. **Lancet**, v. 396, n. 10247, p. 345-360. 2020.

LEE, E. *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: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 71, n. 5, p. 692-700. 2016.

LEITE, R.; LEITE, A.; COSTA, I. Dermatite atópica: uma doença cutânea ou uma doença sistêmica? A procura de respostas na história da dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 1. 2007.

LUGER, T. *et al.* Subgroup Analysis of Crisaborole for Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis in Children Aged 2 to < 18 Years. **Pediatric Drugs**, v. 24, n. 2, p. 175-183. 2022.

MARGOLIS, D. *et al.* Association of Filaggrin Loss-of-Function Variants with Race in Children with Atopic Dermatitis. **JAMA Dermatology**, v. 155, n. 11, p. 1269-1276. 2019.

MATHES, E. *et al.* Eczema coxsackium and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. **Pediatrics**, v. 132, n. 1, p. e149-e157. 2013.

MESCHER, A. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. Bloomington: McGraw Hill, 2018.

MIOT E. *et al.* The (one-year) prevalence of atopic dermatitis in Brazil: A population-based telephone survey. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 37, n. 8, p. e999-e1001. 2023.

MISERY, L. *et al.* A position paper on the management of itch and pain in atopic dermatitis from the International Society of Atopic Dermatitis (ISAD)/Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED) task force. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 4, p. 787-796. 2021.

MOHN, C. *et al.* Incidence Trends of Atopic Dermatitis in Infancy and Early Childhood in a Nationwide Prescription Registry Study in Norway. **JAMA Network Open**, v. 1, n. 7. 2018.

MYERS, E. *et al.* Reducing costs in atopic dermatitis. **Dermatologic Therapy**, v. 35, n. 11. 2022.

NAKAHARA, T. *et al.* Mechanistic insights into topical tacrolimus for the treatment of atopic dermatitis. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 29, n. 3, p. 233-238. 2018.
PARÉ, G. *et al.* Synthesizing information systems knowledge: A typology of literature reviews. **Information & Management**, v. 52, n. 2, p. 183-199. 2015.

PATON, D. Crisaborole: Phosphodiesterase inhibitor for treatment of atopic dermatitis. **Drugs of Today**, v. 53, n. 4, p. 239-245. 2017.

PATRIZI, A.; RAONE, B.; RAVAIOLI, G. Management of atopic dermatitis: Safety and efficacy of phototherapy. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 8, p. 511-520. 2015.

PERCHE, P.; COOK, M.; FELDMAN, S. Abrocitinib: A New FDA-Approved Drug for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 57, n. 1, p. 86-98. 2023.

PETERS, A. *et al.* Prediction of the incidence, recurrence, and persistence of atopic dermatitis in adolescence: A prospective cohort study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 126, n. 3, p. 590-595.e1-e3. 2010.

PURVIS, D. *et al.* Long-term effect of methotrexate for childhood atopic dermatitis. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 55, n. 12, p. 1487-1491. 2019.

RODRÍGUEZ, E. *et al.* Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: Robust risk factors in atopic disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 123, n. 6, p. 1361-1370.e7. 2009.

RODRÍGUEZ, E.; WEIDINGER, S. Genetics and Aetiology of Atopic Dermatitis. In: KINSLER, V. *et al.* **Harper's Textbook of Pediatric Dermatology**. 1.ed. John Wiley & Sons Ltd.: Nova Jersey, 2020. cap, 14, p. 184-192.

RUPKIN, H.; RIJAVEC, M.; KOROSK, P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. **British Journal of Dermatology**, v. 172, n. 2, p. 455-461. 2015.

SANDILANDS, A. *et al.* Filaggrin in the frontline: Role in skin barrier function and disease. **Journal of Cell Science**, v. 122, n. 9, p. 1285-1294. 2009.

SANTOS, A. *et al.* Características Demográficas e utilização de recursos por pacientes com dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS). **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 13, n. 3, p. 279-287. 2021.

SHIRLEY, M. Dupilumab: First Global Approval. **Drugs**, v. 77, n. 10, p. 1115-1121. 2017.

SILVERBERG, J. *et al.* Adult Eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population-based study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 132, n. 5, p. 1132-1138. 2013.

SILVERBERG, J. *et al.* Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 126, n. 4, p. 417-428a. 2021.

TAIEB, Y. *et al.* The use of methotrexate for treating childhood atopic dermatitis: a multicenter retrospective study. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 30, n. 3, p. 240-244. 2019.

TAJARA, H. *et al.* Involvement of Kallikrein-Related Peptidases in Normal and Pathologic Processes. **Disease Markers**, v. 2015, art. 946572. 2015.

TANEI, R.; HASEGAWA, Y. Immunological Pathomechanisms of Spongiotic Dermatitis in Skin Lesions of Atopic Dermatitis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 12, 2022.

TOTRI, C. *et al.* Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: The PeDRA TREAT survey. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 2, p. 281-285. 2017.

VAN DEN OORD, R. SHEIKH, A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: Systematic review and meta-analysis. **BMJ (Online)**, v. 339, n. 7712, p. 86-88. 2009.

VERCELLI, D. Advances in asthma and allergy genetics in 2007. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 122, n. 2, p. 267-271. 2008.

WEIDINGER, S. *et al.* Atopic Dermatitis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1. 2018.

WEINBLATT, M. *et al.* METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A QUARTER CENTURY OF DEVELOPMENT. **TRANSACTIONS OF THE AMERICAN CLINICAL AND CLIMATOLOGICAL ASSOCIATION**, v. 124. 2013.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: update methodology. **Journal of Advance Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553. 2005.

WOLLENBERG, A. *et al.* ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 30, n. 5. p. 729-747. 2016.

ZHAO, L. *et al.* Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 26, n. 5. p. 572-577. 2012.