



O eczema atópico em crianças- Diferentes abordagens terapêuticas

Gonçalo Filipe Gonçalves Pereira

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Isabel
Ramalhinho

2020

O eczema atópico em crianças – Diferentes abordagens terapêuticas



O eczema atópico em crianças – Diferentes abordagens terapêuticas

Gonçalo Filipe Gonçalves Pereira

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Isabel
Ramalinho

2020

O eczema atópico em crianças – Diferentes abordagens terapêuticas

O eczema atópico em crianças – Diferentes abordagens terapêuticas

Declaração de autoria de trabalho:

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Universidade do Algarve, 6 de outubro de 2020

© Copyright: Gonçalo Pereira

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

O eczema atópico em crianças – Diferentes abordagens terapêuticas

O eczema atópico em crianças – Diferentes abordagens terapêuticas

Resumo

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica da pele, pruriginosa, que ocorre com mais frequência em crianças, mas também afeta muitos adultos. As características clínicas da dermatite atópica incluem secura da pele, eritema, irritações na pele, crosta e liquenificação. O prurido é bastante frequente nos pacientes com esta condição e é responsável por grande parte da carga da doença para os pacientes e suas famílias.

Os objetivos do tratamento são reduzir os sintomas (prurido e dermatite), prevenir irritações e minimizar os riscos terapêuticos. As diferentes abordagens do tratamento padrão dos doentes são baseadas no uso de preparações anti-inflamatórias tópicas e hidratação da pele, mas doentes com patologia grave podem necessitar de fototerapia ou tratamento sistêmico. A educação do paciente, da família ou dos cuidadores também é essencial para uma boa recuperação. A hidratação da pele continua a ser o principal fator a ter em conta no tratamento tanto para crianças como para adultos.

A primeira parte do trabalho faz um pequeno resumo da dermatite atópica, sintomas, etiologia, epidemiologia e diagnóstico usado atualmente. A segunda parte foca-se nos diferentes tipos de terapêuticas usadas no tratamento da patologia, bem como em alternativas emergentes na comunidade científica para o mesmo fim.

Palavras-chave: Dermatite Atópica, Prurido, Tratamento, Alopatria, Medicinas Alternativas.

Abstract

Atopic dermatitis is a chronic, pruritic, and inflammatory skin disease that occurs more often in children but also affects many adults. The clinical features of atopic dermatitis include dry skin, erythema, skin irritations, crust and lichenification. Pruritus is quite common in patients with this condition and is responsible for a large part of the disease burden for patients and their families.

The main aims of treatment are to reduce symptoms, like pruritus and dermatitis, prevent irritation and minimize therapeutic risks. Different approaches to standard treatments are based on the use of topical anti-inflammatory preparations and skin hydration, but patients with severe forms of the pathology may require phototherapy or systemic treatment. The education of the patient, family or caregivers is also essential for a good recovery. Skin hydration remains the main factor to consider in the treatment for both children and adults.

The first part of the work makes a short summary of atopic dermatitis, symptoms, etiology, epidemiology, and diagnosis currently used. The second part focuses on the two therapies used in the treatment of the pathology, as well as on emerging alternatives in the scientific community for the same purpose.

Keywords: Atopic dermatitis, Pruritic, Treatment, Allopathy, Alternative Medicines

Índice de Conteúdo

Resumo	i
Abstract	iii
Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	ix
Lista de Abreviaturas e Siglas	xi
1. Dermatite Atópica	1
1.1. Introdução Geral	1
1.2. Caracterização	3
1.3. Etiologia	4
1.4. Epidemiologia	5
1.5. Manifestações Clínicas	7
1.7. Diagnóstico	9
2. Terapêutica utilizada na dermatite atópica	15
2.1. Alopatia e Homeopatia – Fundamentos Gerais	15
2.2. Homeopatia e outras medicinas alternativas	17
3. Dermatite Atópica em Crianças – Terapêutica	19
3.1. Primeira abordagem terapêutica	20
3.2. Segunda abordagem terapêutica	24
3.2.1. Fototerapia	24
3.2.2. Ciclosporina	25
3.2.3. Metotrexato	26
3.2.4. Outras terapias	27
3.3. Homeopatia e outras terapêuticas não convencionais	30
3.4. Novas Terapêuticas	33
3.4.1. Inibidores de Fosfodiesterase (PDE)	33
3.4.2. Anti-IL-4 e IL-13 (Dupilumab)	34
3.4.3. Anti-Interleucina-13 (Lebrikizumab)	34
3.4.4. Inibidor da fosfodiesterase 4 (Apremilast)	34
3.4.5. Anti-IL 31 (Nemolizumab)	35
4. Conclusão	36
5. Bibliografia	38

Índice de Figuras

Figura 1.1- Camadas da pele	1
Figura 1.2- Exemplos de eczema atópico	4
Figura 1.3- Epidemiologia da DA pelo mundo	6
Figura 1.4- Exemplos de manifestações clínicas da DA	8
Figura 1.5- Representação da aparência típica da DA na fossa poplíteia e pápulas presentes nas mãos	8
Figura 1.6- Ferramenta SCORAD para a Dermatite Atópica	12
Figura 3.1- Imagem representativa da terapia de Wet Wrap	23
Figura 3.2- Plantas utilizadas em formulações de Medicina Tradicional Chinesa	32

Índice de Tabelas

Tabela 1- Manifestações Clínicas da Dermatite Atópica, dependentes da idade.	9
---	---

Lista de Abreviaturas e Siglas

CAM- Medicina Complementar e Alternativa, do inglês *Complementary and Alternative Medicine*

CGRP- Péptido relacionado com o Gene da Calcitonina, do inglês *Calcitonin Gene Related Peptide*

DA- Dermatite Atópica

EASI- Índice de Área e Gravidade do Eczema

EIC - Eczema International Council

FDA- *Food and Drug Administration*

FLG- Gene da pró-filagrina, do inglês *Filaggrin*

HSV- Vírus do *Herpes simplex*, do inglês *herpes simplex virus*

IGA- Avaliação Global do Investigador

IgE- Imunoglobulinas E

ISAAC- *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*

MTC – Medicina Tradicional Chinesa

NFG- Fator de Crescimento do Nervo, do inglês *Nerve Growth Factor*

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

NSCH- *National Survey of Children's Health*

PDE - Fosfodiesterases, do inglês *phosphodiesterase*

SCORAD - *SCORing Atopic Dermatitis*

SNP- Polimorfismos de Nucleótido, do inglês *Single Nucleotide Polymorphism*

SPD- *Society for Pediatric Dermatology*

Th2 – Células T Auxiliares do tipo 2, do inglês *type 2 T-helper cells*

TPMT - Tiopurina metiltransferase

UVB- Ultravioleta B de banda estreita

1. Dermatite Atópica

1.1. Introdução Geral

As doenças atópicas representam nos dias de hoje, um problema de saúde global. Durante as últimas décadas, dados recentes demonstram que a prevalência de doenças como asma, rinite alérgica e dermatite atópica (DA) têm vindo a aumentar. Apesar de existirem outros dados que indicam que a DA tem vindo a diminuir em países como o Reino Unido ou Nova Zelândia, esta doença continua a ser um problema de saúde, tanto nos países desenvolvidos como nos países em via de desenvolvimento [1], [2].

A DA é a doença crónica mais comum nas crianças, verificando-se uma tendência crescente. Trata-se de uma doença de epidemiologia e fisiopatologia complexas, com origem provável na alteração da barreira epidérmica, a camada da pele em contacto com o exterior (*Figura 1.1*) [1].

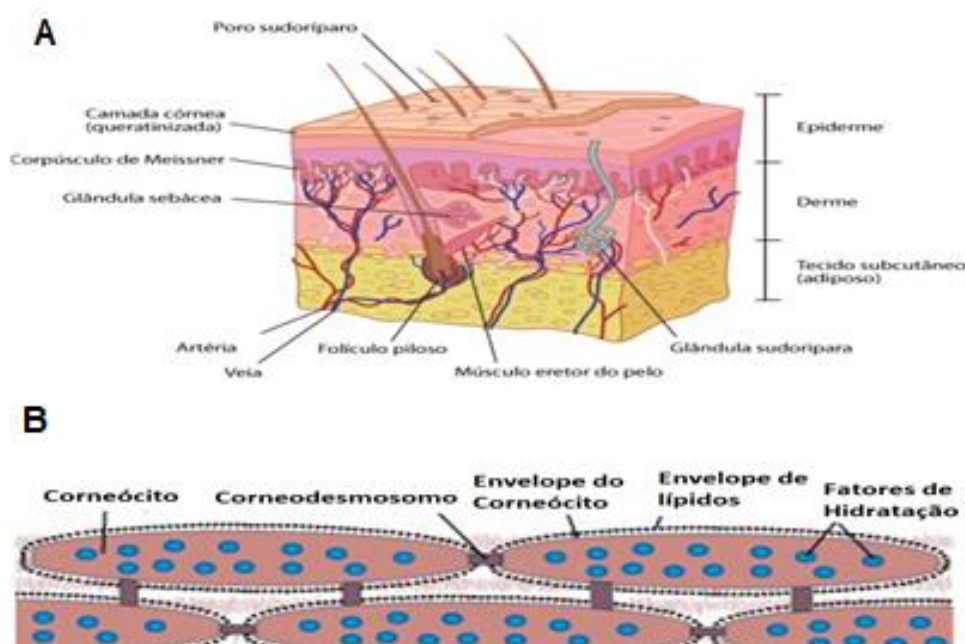


Figura 1.1- Camadas da pele. (A) A pele apresenta-se constituída por uma camada epitelial chamada epiderme, cuja população celular se diferencia e renova constantemente, e por uma camada conjuntiva de suporte chamada derme, que representa o equivalente do estroma dos outros órgãos. (B) Normalmente, a epiderme é constituída por cinco camadas, sendo a camada córnea a mais grossa. Os corneócitos contêm fatores naturais de hidratação, que podem ser facilmente removidos por sabonetes, o que resulta na secura da pele. Os lípidos à volta previnem a desidratação da pele. Adaptado de <https://www.trabalhoscolares.net/a-constituicao-da-pele/>.

Na DA, apesar de afetar todas as faixas etárias, tem-se observado, nas últimas décadas uma tendência de aumento da sua prevalência nas crianças, afetando 10-20% das mesmas. A descoberta, em 2006, da perda de função do gene da pró-filagrina (FLG, do inglês *Fillagrin*), precursor da filagrina, foi um avanço significativo em termos genéticos. A perda de função de *FLG* leva a que os seus monómeros consigam agregar queratina, resultando no colapso e achatamento dos corneócitos. Os corneócitos funcionam como “tijolos” que mantêm a barreira física, química e imunológica da pele (**Figura 1.1**). Consequentemente, esta barreira, quando danificada, baixa o pH da pele (normalmente entre os 4.7 a 5.75). Portanto, as mutações do gene *FLG* podem aumentar a permeabilidade da pele, predispondo a penetração de alérgenos e, por consequência, o desenvolvimento de infecções [3]–[5].

Recentemente, foi demonstrado que alguns polimorfismos de nucleótido único (SNP, do inglês *Single Nucleotide Polymorphism*) aumentam a suscetibilidade ao desenvolvimento de DA e a subsequente colonização com espécies de *Staphylococcus*, especialmente em populações asiáticas. No entanto, só aproximadamente 10% dos indivíduos com DA são portadores da mutação e alguns doentes superam mesmo a patologia, demonstrando assim que as mutações nos genes *FLG* e em SNP, não são a única causa de DA [6]–[8].

A saúde mental também contribui para uma doença como a DA. O *stress* pode perturbar a permeabilidade epidérmica, promovendo a libertação de vários neuropéptidos: fator de crescimento do nervo (NFG, do inglês *Nerve Growth Factor*), neurotensina, péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP, do inglês *Calcitonin Gene Related Peptide*) e mediadores pró-inflamatórios. Os doentes com DA foram descritos, num estudo realizado em Melbourne, como neuróticos, hostis, ansiosos e depressivos, quando comparados com o grupo de controlo. Consequentemente, o tratamento da DA deve ser multidimensional, de maneira a abranger todos os fatores que possam contribuir para a mesma [9]–[11].

Fatores genéticos, como as mutações já referidas, o microbioma humano e fatores ambientais também contribuem para o desenvolvimento desta doença. Atualmente, não existe cura para DA. A terapêutica é complexa e ajuda a diminuir a severidade da doença e a frequência das irritações. Os hidratantes são a base do cuidado diário, podendo ser

necessários corticosteróides, inibidores da calcineurina tópicos ou imunossupressores sistêmicos em casos mais graves [12].

Devido à importância da pele no desenvolvimento da imagem corporal e na constituição do ego, anormalidades cutâneas podem originar graves repercussões na qualidade de vida dos doentes. Assim, o interesse científico nas questões relacionadas com o impacto das doenças dermatológicas nos aspetos psicológicos, sociais e económicos da vida dos indivíduos tem vindo a aumentar [13].

Sendo a DA, a doença crónica mais comum na idade pediátrica, o conhecimento mais aprofundado do seu impacto na qualidade de vida das crianças doentes e dos instrumentos disponíveis para avaliar esse impacto assumem, cada vez mais, grande relevância clínica.

1.2. Caracterização

A atopia é, por definição, a propensão para a produção aumentada de anticorpos denominados imunoglobulinas E (IgE) e para uma maior sensibilidade na resposta a outros fatores que desencadeiem respostas inflamatórias mediadas, maioritariamente, pelas células T auxiliares do tipo 2 (Th2, do inglês *type 2 T-helper cells*). É importante diferenciar alguns conceitos para efetuar a relação entre as doenças atópicas: dermatite atópica, rinite alérgica, asma e alergias alimentares. O estudo das diferentes formas de desenvolvimento de doenças atópicas, dado que a sua etiologia pode ser proveniente de inúmeras causas, torna-se bastante complexo e pensa-se que estas patologias podem ser fortemente influenciadas por fatores genéticos e ambientais. O importante papel atribuído às IgE, aos fatores ambientais e à ação das células Th2 levam a considerar uma componente de doença alérgica na DA [14]–[16].

A DA, ou eczema atópico, é uma doença multifatorial e inflamatória da pele caracterizada por prurido intenso, lesões eritematosas com distribuição característica conforme a idade, aumento da perda de água transepidérmica e por uma hiper-reatividade cutânea (**Figura 1.2**). Esta doença está frequentemente associada a diversas alterações ao nível das funções da barreira cutânea aliadas a desregulações do sistema imunitário [1], [17], [18].



Figura 1.2- Exemplos de eczema atópico. Adaptado de <https://nationaleczema.org/eczema/types-of-eczema/atopic-dermatitis>.

A DA requer uma gestão de doença individual, que envolva medidas de manutenção do estado de hidratação da pele, restauração da função de barreira cutânea e terapêutica anti-inflamatória [19].

1.3. Etiologia

A dermatite, na sua denominação comum, pode ser alérgica ou induzida por algum fator irritativo, sendo esta etiologia responsável por 80% dos casos de dermatite de contacto (a dermatite de contacto refere-se a qualquer dermatite causada pela exposição direta da pele a uma substância).

As disfunções no sistema imunitário são outra característica típica da DA. A pele atópica apresenta diminuição nos níveis de péptidos antimicrobianos e diminuição do número de células dendríticas quando comparadas à pele de um perfil heterogéneo de doentes, quer com a pele normal quer com outras doenças inflamatórias da mesma. As Th2 diminuem a resposta peptídica antimicrobiana da pele com DA. Doentes com DA têm aumento do risco de desenvolver rinite e asma, patologias também relacionadas com as Th2.

Familiares com atopia (eczema, asma ou rinite alérgica) e mutações de perda de função no gene *FLG* são os principais fatores de risco para dermatite atópica.

Aproximadamente 70% dos doentes têm um histórico familiar positivo de doenças atópicas. Crianças com um dos pais atópicos têm um risco duas a três vezes maior de desenvolver dermatite atópica, e o risco aumenta para três a cinco vezes se ambos os pais forem atópicos. Um estudo de 2014 indica que uma componente genética, isto é, história familiar ou pessoal de atopia, é responsável por cerca de 82% dos casos de DA [19]–[21].

Embora 30 a 80% dos doentes com dermatite atópica sejam sensíveis a determinados alimentos, o momento da introdução de alimentos sólidos em mulheres grávidas ou em período de amamentação não parece influenciar o risco de dermatite atópica. Não há evidências de associação entre padrões alimentares e risco de dermatite atópica [22], [23].

1.4. Epidemiologia

Habitualmente, a DA tem início na infância: 45% dos casos iniciam-se nos primeiros 6 meses de vida e 70% das crianças são afetadas antes dos 5 anos de idade [3].

Ao longo das últimas décadas tem-se observado uma tendência de aumento na prevalência da DA, afetando 10-20% das crianças a nível mundial. Quanto aos adultos, estima-se que afete cerca de 1 a 3% [24].

A desigualdade de distribuição da doença no mundo é comprovada por vários estudos. Quanto à variação da prevalência da doença, tendo em conta a localização geográfica, existem diferenças substanciais entre certos países e que se têm alterado ao longo do tempo. Em 2016, os de maior prevalência e com tendência a aumentar eram países desenvolvidos, como o Reino Unido e a Nova Zelândia. Esta prevalência aumentada nos países desenvolvidos pode ser justificada pela hipótese da higiene, defendendo que a redução nas exposições a microorganismos conduz a uma redução da capacidade do sistema imunitário para resistir à inflamação atópica. Tem-se assistido, assim, a uma mudança de paradigma, emergindo como zonas de prevalência alta outras regiões, tais como a América Latina e Ásia [25]–[26],[28].

Muito recentemente, em 2018, um grupo de investigação, que juntou investigadores alemães, suíços, norte-americanos, japoneses e irlandeses, estudou a distribuição mundial desta doença em crianças. A **Figura 1.3** mostra que a doença tem prevalência mais elevada não só nos países do norte da Europa, como também em certas zonas da América do Sul. A Suécia apresenta valores preocupantes visto que, já conta com mais de 20% dos casos em crianças dos 6 aos 7 anos, percentagem que tende a aumentar constantemente [29].

Ao longo das últimas décadas têm sido estudados vários fatores determinantes da DA na infância. Em 2010, o National Survey of Children’s Health (NSCH), revelou disparidades na expressão da DA em termos raciais. A raça negra foi significativamente associada a uma maior prevalência de DA. As razões para esta disparidade não estão estabelecidas, no entanto, há autores que consideram existir uma maior perda hídrica transepidérmica, níveis de imunoglobulina no soro sanguíneo mais elevados e grânulos maiores nos mastócitos de indivíduos afro-americanos. Outros estudos apontam como possível causa a diferença de suscetibilidades genéticas entre as diversas raças, nomeadamente ao nível da filagrina [6], [30]–[32].

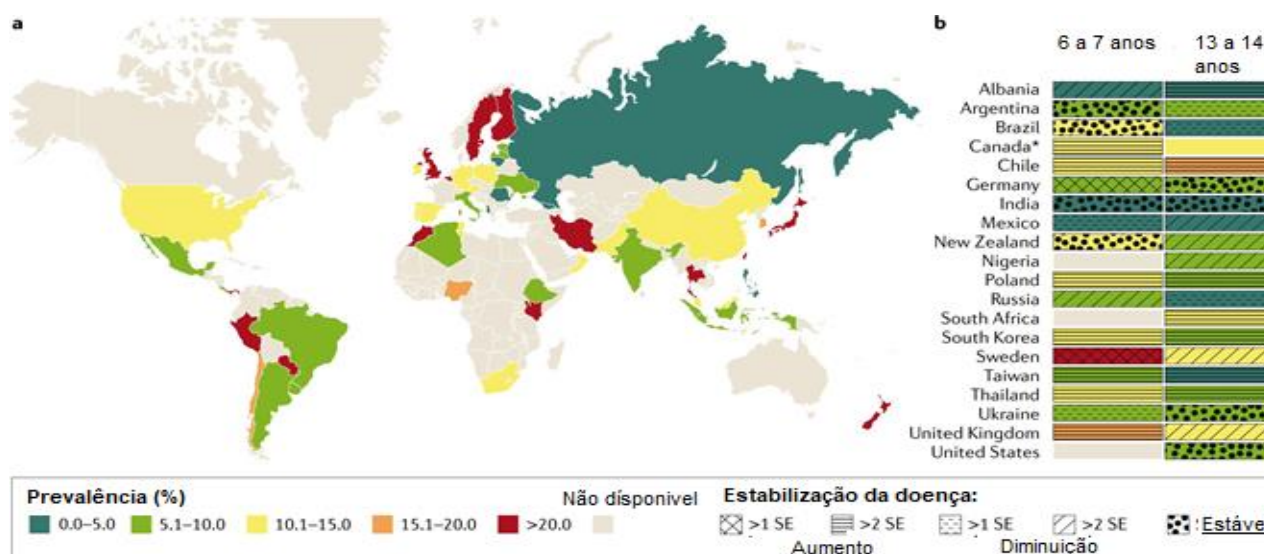


Figura 1.3- Epidemiologia da DA pelo mundo. (a) Prevalência em percentagem da DA em crianças de 13 a 14 anos baseado em dados do ISAAC de fase 3. (b) Comparação de crianças com sintomas de DA com 6-7 anos e 13-14 anos de idade em 2000-2001 em países selecionados e também a alteração que houve comparativamente à informação obtida em 1994-1995 do ISAAC de fase 3. O esquema de cores representa a percentagem de população que tem DA e o esquema de linhas e círculos representa o aumento/diminuição ou estabilização da doença. Adaptado de Weidinger, S., Beck, L. A., Bieber, T., Kabashima, K., & Irvine, A. D. (2018). Atopic dermatitis. Nature Reviews Disease Primers, 4(1).

Em relação às diferenças de género, o estudo ISAAC (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) de fase 3 demonstrou que, existe maior prevalência da doença no sexo feminino do que no masculino, no entanto, são muitos os estudos que não encontraram qualquer associação entre DA e género. Um dos determinantes com maior impacto na prevalência da DA é o *status* económico, não só do próprio país, como da família a que a criança pertence. O estudo supra-mencionado, do NSCH, encontrou uma maior prevalência em famílias com rendimentos superiores, maior nível educacional e com menor número de indivíduos no agregado familiar, isto porque, segundo o estudo, os pais com maior nível socio-económico têm, geralmente, o seu acesso mais facilitado ao sistema de saúde e conseguem tratar de maneira mais rápida e eficiente os sintomas, numa fase em que ainda não estão exacerbados [33].

A maioria dos doentes, após tratamento, não apresenta DA no final da infância, mas a doença pode persistir na adolescência e na idade adulta numa proporção variável de casos. Uma análise conjunta de 45 estudos, incluindo mais de 110.000 indivíduos, constatou que 20% dos casos de DA na infância tinham doença persistente oito anos após o diagnóstico e menos de 5%, cerca de 20 anos após o diagnóstico. A idade de início é o principal fator associado à persistência da DA. A taxa de risco de persistência da doença foi de 3% para o início dos dois a cinco anos, 4% para o início dos 6 aos 11 anos e 2% para a idade de início aos 12 a 17 anos, em comparação com a idade de início <2 anos. Outros fatores de risco para persistência foram a gravidade e duração da doença e, em alguns casos, pertencer ao sexo feminino. A hipersensibilidade a um ou mais alérgenos não pareceu influenciar a persistência da DA [34].

1.5. Manifestações Clínicas

O aparecimento do eczema agudo é, normalmente, caracterizado por pápulas e vesículas eritematosas intensamente pruriginosas com exsudação e crostas, enquanto lesões subagudas ou crónicas apresentam-se como pápulas eritematosas secas e escamosas (**Figura 1.4**). O espessamento da pele devido a arranhões crónicos (liquenificação) e fissuras pode desenvolver-se ao longo do tempo. As lesões podem apresentar-se em diferentes fases ao mesmo tempo, no mesmo doente.

Os principais fatores de risco para a progressão e persistência de asma ou rinite alérgica são: o início precoce de DA, a sensibilização mediada por IgE e a gravidade da doença. Cerca de 70% dos indivíduos com DA grave desenvolve asma em comparação com 20-30% de doentes com DA ligeira [15].

A maioria dos doentes com DA tem uma hiperatividade cutânea a vários estímulos ambientais, incluindo exposição a alimentos e alérgenos respiráveis, alterações no ambiente físico (incluindo poluição, humidade, entre outros), infeção microbiana, ansiedade e *stress* [18].



Figura 1.4- Exemplos de manifestações clínicas da DA: Eritema confluyente, pápulas, crosta e escamação na face em crianças dos zero aos dois anos.

Adaptado de: <https://nationaleczema.org/eczema/children/>



Figura 1.5- Representação da aparência típica da DA na fossa poplíteia e pápulas presentes nas mãos.

Adaptado de: <https://nationaleczema.org/eczema/children/>

A DA ocorre no primeiro ano de vida em 60% dos casos e aos cinco anos em quase 85% dos casos, enquanto nos adultos, a DA é consideravelmente mais localizada. As áreas envolvidas são, na maioria dos casos, as zonas mais flexíveis da pele, como as pregas internas dos cotovelos e joelhos (**Figura 1.5**). Com menor frequência, a dermatite pode desenvolver-se no rosto, pescoço ou mãos [35][36].

Em todas as faixas etárias, qualquer área do corpo pode estar afetada com casos graves, embora seja incomum observar lesões na região axilar, glútea ou na virilha; lesões nesses locais devem ter em conta outros diagnósticos, como, por exemplo, psoríase, dermatite alérgica de contacto ou dermatite seborreica [6].

Até 80% dos doentes com DA têm níveis aumentados de IgE sérica, geralmente com aumento de eosinofilia. O nível de IgE tende a variar com a gravidade da doença, embora alguns doentes com doença em estado grave tenham valores normais de IgE.

Em suma, a DA apresenta as suas características mais predominantes consoante a idade. A **Tabela 1** apresenta, em suma, as características da dermatite atópica. O prurido é comum a qualquer faixa etária e, quando bastante intenso, leva as crianças a friccionarem a pele na cama ou carpetes, numa tentativa de alívio. Pode estar associado a infeções cutâneas, sendo as escoriações e erosões indicativas de possível colonização bacteriana [24].

Tabela 1- Manifestações Clínicas da Dermatite Atópica, dependentes da idade.

	0 – 2 anos	2 – 12 anos	A partir dos 12 anos
Áreas corporais afetadas	Face, couro cabeludo, pescoço, tronco e superfícies extensoras.	Essencialmente fossas antecubital e poplítea, mas também pescoço, punho e tornozelos.	Zonas flexíveis, mãos e parte superior do tronco.
Lesões características	Pápulas exsudativas, eritematosas e placas.	Pápulas e placas eritematosas combinadas com áreas de xerose, descamação e liquenificação. (Lesões de maiores dimensões).	Pápulas e placas eritematosas, placas liquenificadas nas zonas flexíveis. Xerose predominante.

1.7. Diagnóstico

O diagnóstico de DA é clínico, com base na história clínica do doente, morfologia e distribuição das lesões de pele, tal como sinais clínicos associados. E. Breninkmeijer, M. Schram e M. Leeflang de Nottingham, no Reino Unido publicaram critérios para o diagnóstico que incluem um obrigatório e cinco principais critérios [19], [37]:

i) Evidência de pele pruriginosa, incluindo o relato dos pais da criança que afirmam os sintomas de fricção na pele (prurido).

Além do prurido, são necessários três ou mais dos seguintes pontos para fazer o diagnóstico:

ii) Historial de pregas na pele, sendo que estes incluem zonas como: fossa antecubital, fossa poplítea, pescoço, áreas ao redor dos olhos e frentes dos tornozelos;

iii) Historial de asma ou rinite alérgica (ou história de doença atópica num familiar de primeiro grau para crianças menores de 4 anos);

iv) A presença de pele geralmente seca no espaço de um ano;

v) Sintomas que iniciam antes da criança ter dois anos de idade (este critério não é usado para fazer o diagnóstico numa criança com menos de quatro anos de idade);

vi) Dermatite visível envolvendo superfícies flexíveis (para crianças menores de quatro anos, esse critério é caracterizado pela dermatite que afeta as bochechas ou a testa e os aspetos externos das extremidades).

O diagnóstico é facilitado também por critérios formais, como os de Hanifin e Rajka e *The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis*. Existem também sistemas que permitem a classificação da severidade da doença, contribuindo para a elaboração de um plano terapêutico adequado, como é o caso do *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD) [17], [19], [38].

O *SCORAD* é uma ferramenta clínica usada para avaliar a extensão e a gravidade do eczema (**Figura 1.6**). Os dermatologistas podem usar esta ferramenta antes e depois do tratamento para determinar se este foi eficaz. O *SCORAD* avalia duas vertentes: área e intensidade.

Área

Para determinar a extensão, os locais afetados pelo eczema são sombreados no desenho de um corpo. Para calcular a área afetada (**A**) como uma percentagem de todo o corpo, utiliza-se a percentagem 9 ou o dobro:

- Cabeça e pescoço 9%;
- Membros superiores 9% cada;
- Membros inferiores 18% cada;
- Tronco anterior 18%;
- Costas 18%;
- Genitais 1%.

A pontuação para cada área é somada. A área total é 'A', com um máximo possível de 100%.

Intensidade

Uma área representativa do eczema é selecionada. Nesta área, a intensidade de cada um dos seguintes sinais é avaliada como nenhuma (0), leve (1), moderada (2) ou grave (3).

- Vermelhidão;
- Inchaço;
- Escoamento / crosta;
- Arranhões;
- Espessamento da pele (liquenificação);
- Secura (avaliada numa área onde não há inflamação).

SCORAD























Intensidade	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave
<u>Vermelhidão</u>	 Score 0	 Score 1	 Score 2	 Score 3
<u>Inchaço</u>	 Score 0	 Score 1	 Score 2	 Score 3
<u>Escoamento/ Crosta</u>	 Score 0	 Score 1	 Score 2	 Score 3
<u>Arranhões</u>	 Score 0	 Score 1	 Score 2	 Score 3
<u>Espessamento da pele (Liquenificação)</u>	 Score 0	 Score 1	 Score 2	 Score 3
<u>Secura</u>	 Score 0	 Score 1	 Score 2	 Score 3

Figura 1.6- Ferramenta SCORAD para a Dermatite Atópica. A vertente da intensidade é avaliada em 4 níveis (nenhuma, leve, moderada e grave) para a vermelhidão, inchaço, crosta, arranhões, espessamento da pele e secura. Adaptado de <https://dermnetnz.org/topics/scorad/>.

A análise do grupo de investigação do Reino Unido excluiu os critérios de alergia. Este estudo veio apenas demonstrar que mesmo após 16 anos desde os critérios de diagnóstico de Hanifin e Rajka, a dermatite atópica continua a ser quase unicamente diagnosticada pela presença de determinados sintomas. Os dados do grupo em questão foram validados por pesquisadores holandeses [39].

A biópsia da pele e testes laboratoriais, incluindo níveis de IgE, não são utilizados de forma habitual na avaliação de pacientes com suspeita de DA e não são recomendados. No entanto, em doentes selecionados, o exame histológico de uma biópsia da pele ou

outros exames laboratoriais (por exemplo, IgE sérica, preparação de hidróxido de potássio, teste de adesivo, teste genético) podem ser úteis para descartar outras patologias da pele [19].

2. Terapêutica utilizada na dermatite atópica

2.1. Alopátia e Homeopatia – Fundamentos Gerais

Alopátia e Homeopatia são dois conceitos opostos. A comunidade científica tem opiniões divididas quando se trata da cura de doenças. Na Grécia Antiga, a homeopatia era considerada uma pseudociência, que se baseava no preceito "*a fonte que causa um sintoma também o curará*". Oposto a este conceito, a alopátia, é uma prática de medicina que usa tratamentos que têm efeitos opostos aos sintomas de uma condição. Nos anos de 1800, este termo tinha um sentido depreciativo e era frequentemente associado a tratamentos radicais, como fazer pessoas sangrar para aliviar a febre [40].

A homeopatia é um método terapêutico que se baseia no princípio da semelhança – "*semelhante cura semelhante*" – ou seja, que defende o valor terapêutico de substâncias que causariam, normalmente, em indivíduos saudáveis, sintomas semelhantes aos observados no indivíduo doente. Os medicamentos homeopáticos são preparados a partir de substâncias de origem natural – vegetais, animais e químicas/minerais – através de sucessivas diluições e agitações. Do ponto de vista da medicina convencional, a comunidade científica está convicta de que a homeopatia não é nada mais do que um placebo [41].

Atualmente, a medicina alopática (ou medicina convencional, ortodoxa ou biomedicina), baseia-se na prática de um sistema de saúde com médicos, farmacêuticos, enfermeiros e outros profissionais de saúde que são licenciados e treinados para o tratamento e cura de doenças. O tratamento, normalmente, é feito com medicação em que existem princípios ativos associados, cirurgia, radiação e outro tipo de terapêuticas. Na medicina alopática, os medicamentos são desenvolvidos para que a libertação do princípio ativo no organismo seja controlada [41], [42].

Nos últimos anos, a área da saúde começou a associar as vantagens de cada tipo de medicina, acabando por usar as medicinas alternativas e a medicina alopática sinergicamente para o tratamento e cura de doenças. A tendência atual de combinar medicamentos alopáticos para o tratamento de doenças e terapias alternativas para o tratamento de sintomas está agora a ganhar força no novo panorama terapêutico a nível

nacional e internacional. Este novo tipo de prática foi chamado de "medicina integrativa". Os doentes, teoricamente, recebem o benefício das duas abordagens, embora a medicina convencional continue a ser a base do tratamento [43].

A homeopatia foi inventada no final do século XVIII pelo clínico alemão Samuel Christian Hahnemann. Ao traduzir os apontamentos médicos de William Cullen para o alemão, Hahnemann ficou intrigado com a explicação de Cullen sobre como a casca de cinchona, um dos poucos remédios eficazes na época, curava a malária. Segundo Cullen, a cinchona atua pelo "*poder fortificante que exerce sobre o estômago*". Duvidando dessa explicação, Hahnemann decidiu tentar por iniciativa própria. Acabou por apresentar palpitações, ansiedade, tremores e rigidez articular difusa (mas não febre), com duração de duas a três horas cada vez que ingeria cinchona. O seu relato afirma que se sentiu bem no fim da experiência sem qualquer efeito secundário evidente. Foi aí que Hahnemann concluiu "*similia similibus curantur*" ou "igual cura igual".

A explicação de Hahnemann foi que, se duas doenças com sintomas semelhantes atingirem um doente, a doença "mais forte" invariavelmente vai apagar os efeitos das mais fracas. Além disso, "*todos os medicamentos curam, sem exceção, as doenças cujos sintomas quase se assemelhem às propriedades dos seus componentes*" [44].

Tal como foi referido anteriormente, a homeopatia é uma prática pré-científica baseada, segundo a Direção Geral de Saúde em três princípios: lei da semelhança, da infinitesimalidade e lei holística do ser. Isto sustenta que a medicação correta para um doente é uma substância que, quando administrada a uma pessoa saudável, produz sintomas semelhantes aos do doente. As preparações homeopáticas geralmente são produzidas através de minerais, plantas ou com substâncias de origem animal, que são pulverizadas ou misturadas com uma solução de água e álcool e, posteriormente, potenciadas (diluídas várias vezes). O diluente resultante é transformado num comprimido associado a sacarose e deixado a secar.

2.2. Homeopatia e outras medicinas alternativas

A homeopatia e outras medicinas alternativas tentam, da forma mais competente possível, combater os sintomas com os seus diferentes tipos de abordagens. As medicinas alternativas incluem também:

Medicina Integrativa

A medicina integrativa é um tratamento que recorre a todas as abordagens terapêuticas apropriadas, profissionais de saúde e disciplinas para promover saúde e curas ideais. Integra terapias de Medicina Complementar e Alternativa (CAM, do inglês *Complementary and Alternative Medicine*) à prática médica de medicina convencional. Num número crescente de ambientes especializados (por exemplo, neonatologia, clínicas de gastroenterologia, entre outros), os médicos convencionais aconselham os doentes usar terapias anteriormente consideradas alternativas [45].

Medicina Complementar

As terapias complementares são um subconjunto da medicina integrativa; são usadas como terapêuticas adjuntas nos cuidados convencionais. As terapias complementares não substituem a medicina convencional, mas são oferecidas para apoiar o doente e a família. Exemplos de terapias complementares são massagens, os grupos de apoio, as imagens guiadas, *biofeedback* e hipnose.

No que diz respeito à dermatite atópica, um bom exemplo de medicina complementar é a acupressura (massagem que utiliza a pressão exercida pelas pontas dos dedos de forma a fazer pressão em pontos específicos do corpo humano, de maneira a evitar, identificar ou aliviar dores de diversas origens). Um dermatologista de Chicago, Peter Lio, realizou uma experiência recorrendo a esta técnica numa amostra de 15 doentes com dermatite atópica moderada a severa e massajou-os com pequenas esferas de titânio em pontos estratégicos. Desses 15 doentes, 4 sentiram-se significativamente melhor comparativamente com aqueles que não foram submetidos à massagem. Quando analisamos, para a sensação de prurido, 5 dos 15 sujeitos que se submeteram a acupressura, melhoraram também substancialmente. Ainda que o estudo envolva uma

amostra reduzida e que se tenha descoberto, posteriormente, que resultados mais favoráveis eram obtidos massajando com os próprios dedos ao invés das esferas de titânio, os dados obtidos têm significado estatístico e mostram que este tipo de terapia pode ajudar a medicina convencional nesta patologia. [46]

3. Dermatite Atópica em Crianças – Terapêutica

Tal como já foi referido, a DA é uma dermatite crónica e altamente pruriginosa, que geralmente se desenvolve na infância e possui uma distribuição característica dependente da idade [2].

Na maioria das crianças com DA, o distúrbio é tratado através de práticas cuidadosas com a pele, estratégias de reparação de barreiras, terapias tópicas para inflamação e eliminação de fatores exacerbantes. Doentes com doença grave que não melhoram com a terapia convencional podem sempre beneficiar de terapêuticas de segunda linha, como fototerapia ou medicamentos sistémicos.

Os estudos clínicos utilizaram escalas para definir a gravidade da DA, como o *Investigator Global Assessment* (IGA), o índice de Pontuação da DA já falado (SCORAD) e o *Eczema Area and Severity Index* (EASI) [47].

Embora estas escalas sejam úteis para padronizar os resultados de certas pesquisas, não são usadas frequentemente na prática clínica. Além disso, essas medidas podem não refletir a gravidade da doença. A *Patient Oriented Eczema Measure*, uma escala totalmente derivada e avaliada pelo doente, foi proposta como um instrumento essencial para complementar as escalas utilizadas pelo médico na avaliação da gravidade da doença e resposta ao tratamento em doentes com DA [48].

Foi elaborado um guia prático para avaliação visual da gravidade da DA, que também inclui a avaliação do impacto da doença na qualidade de vida e no bem-estar psicossocial, que foi proposto pelo NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) do Reino Unido, e que se quantifica da seguinte forma:

Leve - Áreas de pele seca, prurido pouco frequente (com ou sem pequenas áreas de vermelhidão), pouco impacto nas atividades diárias, sono e bem-estar psicossocial;

Moderado - Áreas de pele seca, prurido frequente, vermelhidão (com ou sem escoriação e espessamento cutâneo localizado), impacto moderado nas atividades quotidianas e bem-estar psicossocial, sono frequentemente perturbado;

Grave - Áreas comuns da pele seca, prurido incessante, vermelhidão (com ou sem escoriação, espessamento extenso da pele, sangramento e alteração da pigmentação), limitação severa das atividades quotidianas e funcionamento psicossocial, perda de sono [49].

3.1. Primeira abordagem terapêutica

Antes de iniciar tratamentos de segunda linha para a DA, os médicos devem garantir que a doença grave não é um resultado da presença de um fator evitável ou tratável, como os abaixo descritos:

Má adesão / uso incorreto/ irracional de medicamentos - Para muitos doentes, a falta de adesão ao regime de tratamento e às técnicas básicas de cuidados com a pele contribui para a persistência da doença. Mais de 50% dos pais de crianças com DA não conseguem administrar tratamento conforme foi recomendado pelos seus médicos. Razões específicas para a aplicação inadequada do tratamento incluem: situações financeiras difíceis, preocupações com os efeitos secundários dos medicamentos e tempo insuficiente para os médicos educarem os pais sobre os cuidados a ter com a pele dos filhos [50], [51].

A fobia tópica de corticosteróides, definida como uma preocupação ou medo sobre o uso de corticosteróides, é comum, com uma prevalência entre doentes prestadores de cuidados de saúde que varia de 20 a mais de 80% no mundo. A fobia de corticosteróides é uma causa que contribui para a baixa adesão ao tratamento e da falha do mesmo entre doentes com DA [52].

Fatores exacerbantes / “triggers” ambientais - Os fatores exacerbantes da DA podem incluir ambientes com baixa humidade, xerose (pele seca), supraaquecimento da pele, *stress* emocional e exposição a substâncias irritantes, como, por exemplo, sabões que possam conter substâncias que possam vir a desencadear uma reação alérgica. Evitar esses fatores é útil para evitar crises agudas e também para a gestão da doença a longo prazo, embora isso nem sempre seja possível.

Infeção - Doentes com DA apresentam risco aumentado de infeções bacterianas, virais e dermatófitas cutâneas secundárias. A possibilidade de infeção secundária deve ser considerada em doentes com lesões de pele que parecem refratárias à terapia convencional. Em particular, a comunidade científica deve estar ciente da possibilidade de infeções por *Staphylococcus aureus* e vírus *Herpes simplex* (HSV, do inglês *herpes simplex virus*).

A colonização por *Staphylococcus aureus* ocorre com maior frequência em indivíduos com DA quando comparada à população em geral tornando-se, por isso, uma causa comum de infeção secundária nas crianças. A presença de purulência ou crostas cor de mel sugere infeção por *Staphylococcus aureus*. Mesmo na ausência de infeção evidente, a colonização da bactéria pode ser um fator que promova o aparecimento de DA [53]

Reações de hipersensibilidade ao tratamento - As reações de hipersensibilidade tardia ao contacto com alergénios em emolientes ou medicamentos tópicos são outra causa de uma aparente falta de resposta ao tratamento. A dermatite alérgica de contacto pode ser causada por veículos ou ingredientes ativos em emolientes (por exemplo, lanolina ou derivados de petróleo, propilenoglicol, fragrâncias), medicamentos imunossupressores tópicos (por exemplo, corticosteróides, inibidores de calcineurina) e antibióticos tópicos (por exemplo, bacitracina, neomicina) [15], [16], [54]–[58].

Alergias alimentares e ambientais - Em alguns casos, crianças com DA grave podem manifestar alergias alimentares ou ambientais suscetíveis de agravar a doença. Deste modo, é importante excluir hipersensibilidade imediata e tardia por meio de testes às possíveis alergias dos doentes. No entanto, evidências de sensibilização a alergénios não são prova de alergia clinicamente relevante. A confirmação da reatividade clínica é especialmente importante quando se suspeita de alergias alimentares em crianças pequenas, já que evitar alergénios alimentares pode resultar numa ingestão nutricional menor que a que é tida como ideal [59].

Diagnóstico incorreto - Um diagnóstico incorreto pode ser responsável por uma falha na resposta à terapia convencional. A possibilidade de outros distúrbios que possam apresentar características clínicas semelhantes à DA deve ser considerada. Isso pode

incluir condições como linfoma cutâneo de células T, doenças autoimunes e deficiências nutricionais ou do sistema imunitário [28].

As crianças com DA grave devem ser tratadas por um especialista (dermatologista) familiarizado com tratamentos de segunda linha, como fototerapia e agentes imunossupressores sistêmicos. Devido aos diversos estudos sobre o tratamento da DA na faixa etária pediátrica, verificam-se diferentes abordagens no uso de terapias de segunda linha em crianças com a doença em estado grave [60].

Num estudo europeu realizada entre consultores membros de sociedades de dermatologia pediátrica e grupos de interesses especiais, incluindo dermatologistas (90%) e pediatras (10%), 71% dos entrevistados usaram terapia imunossupressora para crianças com DA grave; a maioria deles afirmou que a escolha de terapias sistêmicas e regimes posológicos seria a mesma tanto para crianças mais novas como para crianças mais velhas e também para adolescentes. A ciclosporina foi a escolha de primeira linha (43%), seguido pelos corticosteróides sistêmicos (31%) e azatioprina (22%). A ciclosporina foi o agente de segunda linha mais utilizado (34%) e o metotrexato, o tratamento sistêmico de terceira linha mais utilizado (26%) [61].

Uma pesquisa semelhante realizada nos Estados Unidos e no Canadá entre os membros da SPD (*Society for Pediatric Dermatology*) constatou que 86% dos clínicos usavam tratamentos sistêmicos para DA pediátrica grave. Os agentes sistêmicos de primeira linha foram ciclosporina, usada por 45% dos participantes e metotrexato (30%). Os agentes de segunda linha mais escolhidos foram metotrexato (31%) e micofenolato mofetil (30%), enquanto a azatioprina foi o agente de terceira linha mais usado (33%) seguido pelo micofenolato mofetil (24%). Apenas 5% dos clínicos relataram usar corticosteróides orais como tratamento de primeira linha [62].

Como a maioria das terapias de segunda abordagem para DA tem potenciais efeitos adversos e não são indicados em crianças, estes devem ser selecionados para esses tratamentos apenas quando a terapia convencional não apresentar melhorias suficientes. Assim, depois de excluir os fatores potencialmente associados à doença, recorre-se a um

tratamento mais intensivo com compressas húmidas por vários dias. Isso ajudará a identificar as crianças candidatas a terapias de segunda linha.

Para crianças com DA grave e persistente, o tratamento ideal seria com corticosteróides tópicos e / ou inibidores tópicos de calcineurina (tacrolimus, pimecrolimus). Contudo, devido a efeitos secundários, os médicos sugerem a terapia de “*wet wrap*” associada a corticosteróides uma a duas vezes ao dia por 2 a 14 dias. A criança pode ser envolvida em toalhas húmidas por duas ou mais horas, conforme tolerado, e até mesmo durante a noite se se sentir confortável. As compressas húmidas também podem ser aplicadas por um tempo mais curto (por exemplo, 15 a 30 minutos) duas ou três vezes por dia. [63]

As compressas húmidas consistem numa camada húmida inferior e uma camada seca superior. São geralmente aplicadas em cima de emolientes ou corticosteróides tópicos e deixados no local até 24 horas (**Figura 3.1**). Roupas de algodão com duas camadas podem ser suficientes para alguns casos, mas ligaduras tubulares de algodão elástico com tamanho apropriado, que possam ser cortadas para cobrir qualquer parte do corpo, podem ser mais convenientes em algumas situações. Fatos especiais para terapia de *wet wrap* para bebés e crianças também estão disponíveis comercialmente [63].



Figura 3.1- Imagem representativa da terapia de Wet Wrap.

Adaptado de: <https://www.eczemacompany.com/what-is-wet-wrap-therapy-for-eczema/>

Devido ao aumento da absorção sistêmica de corticosteróides com *wet wrap*, alguns especialistas sugeriram que diluir corticosteróides em emolientes (por exemplo, 1:19 para rosto e corpo em bebês e crianças pequenas) e limitar a duração do tratamento por alguns dias pode reduzir o risco de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A medição do cortisol sérico em jejum de manhã cedo, antes e após o tratamento, pode ser usada para avaliar a absorção sistêmica, embora geralmente não seja realizada para uso a curto prazo [64].

Os dados sobre a eficácia do *wet wrap* são escassos e inconsistentes, devido a uma grande variabilidade entre os estudos sobre este tratamento (por exemplo, tipo de curativo usado, frequência de aplicação, duração do tratamento) e características do doente (por exemplo, gravidade da DA, área corporal envolvida). Embora vários estudos observacionais apoiem a sua eficácia como tratamento de curto prazo (2 a 14 dias), de forma a induzir uma remissão rápida em crianças com doença grave, outros estudos sugerem que as *wet wraps* são tão eficazes quanto o tratamento convencional com medicamentos (corticosteróides e emolientes). Os efeitos adversos incluem o aumento da absorção sistêmica de corticosteróides tópicos, desconforto geral e foliculite [63], [65].

3.2. Segunda abordagem terapêutica

3.2.1. Fototerapia

Para crianças mais velhas (por exemplo, maiores de seis anos que podem cooperar com o tratamento) e adolescentes com DA que não respondem ao regime tópico mais intensivo com *wet wrap*, sugere-se fototerapia com ultravioleta B de banda estreita (UVB). O UVB de banda estreita é geralmente administrado três vezes por semana, com um protocolo progressivo que aumenta a dose a cada tratamento, conforme seja tolerado pelo doente em questão. Este geralmente é reavaliado a cada 20 a 25 tratamentos [66], [67].

Devido ao seu perfil de segurança favorável e ampla disponibilidade, o UVB de banda estreita é uma escolha inicial mais apropriada do que outras formas de fototerapia (por exemplo, ultravioleta A1 [UVA1], UVB de banda larga) para o tratamento de DA grave em crianças [67].

Os dados sobre a eficácia da fototerapia UVB de banda estreita em crianças com DA são limitados a algumas séries de casos retrospectivos e a um estudo prospetivo. Num pequeno estudo, 77 crianças (de 4 a 16 anos) com psoríase ou DA foram tratadas com fototerapia UVB de banda estreita. Das 25 crianças com DA, 17 atingiram doença residual mínima após uma mediana de 24 tratamentos. Num outro estudo, 50 crianças com DA grave receberam mais de 10 exposições ao UVB de banda estreita. Foi verificada eficácia no tratamento ou uma boa melhoria em 30 crianças [66]–[68].

Os dados sobre a segurança a curto e longo prazo da fototerapia UVB de banda estreita em crianças são escassos. Num dos estudos supracitados, os efeitos adversos incluíram eritema, formação de bolhas, reativação do herpes simplex e ansiedade. Não há estudos que avaliem o risco de cancro da fototerapia em crianças com DA. Ainda que numa revisão sistemática de quatro estudos que avaliam o risco de cancro de pele entre adultos e crianças com psoríase tratados com UVB de banda estreita não tenha encontrado um risco aumentado, os pacientes que recebem fototerapia devem ser monitorizados com um exame anual [66], [68].

3.2.2. Ciclosporina

Para crianças e adolescentes com DA para os quais a fototerapia não é acessível ou impraticável, a ciclosporina é o agente imunossupressor de primeira escolha. A ciclosporina tem um rápido início de ação e os seus efeitos podem ser identificados nas primeiras semanas de tratamento. O medicamento é administrado na dose de 3 a 5 mg / kg / dia em duas doses divididas por dois a quatro meses. A dose pode ser gradualmente diminuída ao longo de vários meses (por exemplo, 1 mg / kg / dia a cada um a três meses) e interrompida quando for alcançada uma melhoria estável. Posteriormente, a terapia intermitente com 3 mg / kg ou 5 mg / kg por dia administrada duas vezes por semana (por exemplo, aos sábados e domingos) pode ser uma opção para evitar recaídas e minimizar a toxicidade [64].

A ciclosporina demonstrou ser eficaz na indução da remissão em adultos e crianças com DA grave. Numa revisão sistemática de 15 ensaios clínicos controlados e não controlados, incluindo 602 pacientes adultos e pediátricos com DA tratados com ciclosporina, a diminuição relativa média da gravidade da DA (com base nos níveis de

gravidade da DA) da linha de base foi de 55%, após seis a oito semanas de tratamento contínuo. Após as duas primeiras semanas de tratamento, a gravidade da doença diminuiu 22% em pacientes tratados com ciclosporina em baixas doses (2,5 a 3 mg / kg) e 40% naqueles tratados com ciclosporina em altas doses (4 a 5 mg / kg). No entanto, houve considerável heterogeneidade entre os ensaios individuais em relação à dose e duração da terapia com ciclosporina e grupo de controlo. Os efeitos adversos relatados nesses estudos incluíram sintomas gastrointestinais (40%), elevações da creatinina (11%) e infeções recém-diagnosticadas (6%). Dores de cabeça e parestesias também eram comuns. Estes efeitos foram ainda mais comuns em doentes que receberam doses mais altas de ciclosporina [69].

As funções renal e hepática devem ser monitorizadas durante o tratamento. Os níveis mínimos de ciclosporina devem ser revistos se a resposta clínica for inadequada. Os efeitos adversos incluem nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hipertensão, hipertricosose e aumento do risco de infeção [19].

3.2.3. Metotrexato

Para crianças com DA grave nas quais o tratamento com ciclosporina é contra-indicado ou não tolerado, o metotrexato é uma alternativa de tratamento. O metotrexato tem um início de ação lento esta torna-se evidente após seis a oito semanas de tratamento.

Geralmente, começa-se com uma dose de 0,5 mg / kg administrada por via oral uma vez por semana. A dose pode ser aumentada gradualmente conforme tolerado, até um máximo de 25 mg por semana. A suplementação oral com ácido fólico 1 mg por dia é recomendada para reduzir a toxicidade do metotrexato sem que haja perda de eficácia [70].

Num estudo aleatório, o metotrexato em baixas doses (7,5 mg / semana) foi comparado com ciclosporina em baixas doses (2,5 mg / kg / dia) em 40 crianças de 8 a 14 anos com DA grave. O desfecho primário foi a alteração média na pontuação da DA (*SCORAD*) após 12 semanas de tratamento. Na semana 12, a redução absoluta média do *SCORAD* foi semelhante nos grupos metotrexato e ciclosporina (26 e 25 pontos, respetivamente). O tratamento foi bem tolerado nos dois grupos. [71]

Num estudo clínico, 47 crianças de 2 a 18 anos com DA grave foram tratadas com uma dose semanal de metotrexato 0,2 a 0,5 mg / kg. Os 44 doentes que completaram pelo menos três meses de tratamento com metotrexato relataram melhoria do eczema, redução do prurido e da utilização de corticosteróides tópicos, conforme avaliado pela escala IGA, durante três a cinco meses. Uma melhoria foi relatada em 10 a 14 meses entre as 30 crianças que completaram pelo menos 10 meses de tratamento. Aproximadamente 70% dos doentes tiveram um ligeiro surto durante a terapia com metotrexato, que foi tratada com corticosteroides tópicos em regime de SOS. Nestes casos, houve também um ajuste da dose de metotrexato. Os efeitos secundários foram relatados em 83% dos doentes e incluíram um pequeno aumento das transaminases e anormalidades hematológicas transitórias. Alguns efeitos secundários gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e dor abdominal, ocorreram em quase 30% dos doentes. [72]

Num outro ensaio clínico de 55 crianças e jovens (idades compreendidas entre 3 e 20 anos) com DA grave e de longa data tratadas com metotrexato numa dose inicial média de 0,37 mg / kg. 42 doentes (76%) apresentaram melhoria, com uma redução do patamar na escala IGA após seis a nove meses de tratamento. Efeitos secundários ocorreram em 51 por cento dos doentes, como desconforto gastrointestinal e náuseas (31%), seguidos de fadiga (26%) e dor de cabeça (16%) [71]–[76].

Os estudos de metotrexato para o tratamento da DA em crianças são limitados a alguns estudos clínicos e a um pequeno estudo aleatório no Egipto. A qualidade destes estudos geralmente é baixa, com alta variabilidade na dose e duração do tratamento, medição dos resultados e duração do acompanhamento. De notar, no único estudo aleatório, as doses de metotrexato e ciclosporina foram provavelmente subterapêuticas. [75]

3.2.4. Outras terapias

Corticosteróides sistémicos

De maneira geral, evita-se o uso de corticosteróides sistémicos em crianças com DA grave. Embora ainda seja usado na prática clínica para a DA grave em crianças e adultos, não existem estudos de alta qualidade que avaliem o seu desempenho no tratamento. Uma declaração de consenso publicada pelo EIC (*Eczema International Council*), um painel

internacional de 77 especialistas, relata que os corticosteróides sistêmicos devem ser evitados, principalmente em crianças e adolescentes, mas podem ser usados ocasionalmente por um curto período de tempo nas seguintes circunstâncias:

- Quando outras opções não estão disponíveis ou contraindicadas;
- Como terapia de ligação para outras terapias sistêmicas ou fototerapia;
- Para alívio imediato de crises agudas [77], [78].

Estes princípios estão de acordo com a maioria das diretrizes de prática clínica. No entanto, a dose e a duração de um "uso curto" de corticosteróides sistêmicos não foram determinadas. A declaração da posição da *European Task Force on Atopic Dermatitis/ European Academy of Dermatology and Venereology* sobre o tratamento da DA sugere que um regime normal de corticosteróides sistêmicos pode ser a metilprednisolona 0,5 mg / kg por dia durante uma a duas semanas, podendo chegar a um mês [57], [79].

Devido aos muitos e potencialmente graves efeitos adversos dos corticosteróides sistêmicos em crianças, incluindo supressão adrenal, ganho de peso, supressão de crescimento e aumento da suscetibilidade à infecção, a sua utilização não é recomendada para o controlo a longo prazo na DA [80].

Micofenolato de mofetil

O micofenolato de mofetil inibe a proliferação de células T e B através da inibição da inosina monofosfatase desidrogenase, uma enzima chave envolvida na síntese de purinas. Os estudos sobre micofenolato de mofetil no tratamento da DA em crianças são limitados. Vários estudos pequenos e não controlados relataram eficácia em adultos com DA. Dois casos clínicos avaliaram o uso do medicamento em crianças:

- Num relatório de 14 crianças tratadas com uma dose inicial de micofenolato de mofetil de 12 a 40 mg / kg por dia e até 75 mg / kg por dia (dose máxima de 3 g / dia), houve melhoria da doença em todas, exceto uma; a resposta inicial foi observada oito semanas após o tratamento. O tratamento foi bem tolerado em todos os doentes. Dois deles apresentaram distúrbios gastrointestinais ligeiros e transitórios durante a semana inicial

de tratamento, um doente tinha histórico de infeções HSV recorrentes e dois tinham infeções bacterianas recorrentes que necessitavam de antibioterapia sistémica.[81]

- Num outro relatório, 12 crianças foram tratadas com micofenolato de mofetil 20 a 40 mg / kg por dia, durante 0,5 a 20 meses. Uma melhoria significativa foi relatada em oito doentes e nenhuma resposta em quatro. Os efeitos adversos incluíram diminuição do nível de hemoglobina num doente e infeções cutâneas em três [81], [82].

Os efeitos secundários do micofenolato de mofetil incluem distúrbios gastrointestinais, mielossupressão e infeções.

Azatioprina

A azatioprina é um antagonista do metabolismo da purina que inibe a proliferação de células T. O seu catabolismo e produção concomitante de metabólitos ativos são regulados pelos níveis de tiopurina metiltransferase (TPMT), que variam entre os indivíduos de acordo com polimorfismos alélicos comuns. As evidências que apoiam o uso de azatioprina em crianças com DA são limitadas a alguns estudos observacionais:

- Num estudo, 12 crianças com DA grave iniciaram o tratamento com azatioprina 1 a 2,5 mg / kg por dia, dependendo da atividade basal de TPMT dos glóbulos vermelhos, durante 16 meses e meio. Uma melhoria considerável foi relatada em 11 de 12 crianças, com uma redução média no SCORAD de 27,7 pontos. O tratamento foi, de uma forma geral, bem tolerado; uma criança teve uma diminuição transitória na contagem absoluta de neutrófilos e outra teve um ligeiro aumento no nível sérico de transaminases. [83]

- Noutro estudo, 28 crianças de 3 a 17 anos foram tratadas com azatioprina por 1 a 29 meses. Dezesete (61%) dos doentes relataram uma melhoria significativa, seis com uma melhoria menos evidente e cinco sem resposta. Sete pacientes apresentaram anormalidades laboratoriais (por exemplo, teste de função hepática anormal, diminuição da concentração de hemoglobina e contagem de glóbulos brancos) exigindo um ajuste da dose. Doze doentes foram transferidos para micofenolato de mofetil por uma média de 10 meses após o início da azatioprina; deles, oito relataram melhorias significativas e quatro sem melhorias [82]–[84].

A azatioprina tem vários efeitos secundários, incluindo mielossupressão, hepatotoxicidade, distúrbios gastrointestinais, maior suscetibilidade à infecção e maior risco de cancro (carcinoma espinocelular, linfoma non-Hodgkin), especialmente para tratamentos a longo prazo. A determinação da atividade da TPMT no pré-tratamento pode ser útil para determinar a dose apropriada e reduzir o risco de mielotoxicidade [82].

3.3. Homeopatia e outras terapêuticas não convencionais

As terapêuticas convencionais, já referidas anteriormente, utilizadas no controlo da asma e da DA podem não ser completamente eficazes em todos os doentes e existem preocupações com os efeitos secundários. Essas e outras questões levaram os doentes e as suas famílias a procurar tratamentos de medicina homeopática.

A medicina homeopática tem sido usada ultimamente pelos pais a fim de tratar a DA nas crianças. A classe farmacêutica deve ter algum conhecimento sobre a medicina homeopática, já que pode ser solicitada a aconselhar os doentes sobre essas terapêuticas ou fornecer referências a outros profissionais.

Alguns cuidados não farmacológicos devem ser tidos em conta quando falamos neste tipo de patologias, entre eles estão:

- O banho deve ser rápido, com água morna e utilizando um gel hidratante adequado;
- Ao secar, não deve friccionar a pele em demasia;
- Manter as unhas curtas e com as arestas bem limadas para evitar arranhões;
- Dar preferência a roupas, incluindo lençóis e meias, com fibras naturais (como o algodão). [46]

Um outro exemplo para o alívio dos sintomas da DA consiste em colocar farinha de aveia em água fria e depois aplicar a mistura sobre a pele afetada por cerca de 15 minutos. Depois, deve lavar-se a pele com água morna e sabão neutro e secar sem esfregar a toalha na pele. A aveia é uma substância natural com propriedades calmantes que

ajudam a aliviar a irritação e o prurido. A aveia também pode ser substituída por milho, pois possuem ações semelhantes. [46]

Uma das medicinas alternativas usadas é a medicina tradicional chinesa (MTC). A MTC possui vários recursos que diferem significativamente da medicina ocidental:

A prática da MTC não se concentra apenas na doença ou num único órgão. Em vez disso, também se concentra em estabelecer e manter o equilíbrio, a homeostase dos sistemas no corpo e as interações com o meio ambiente. Os conceitos e terminologia da MTC não podem ser facilmente traduzidos para a medicina ocidental.

O tratamento é personalizado para cada doente. Como exemplo, uma formulação herbal chinesa é uma mistura de muitas ervas. O praticante começa com um ou dois ingredientes principais que visam a tratar a doença. Ingredientes adicionais são incluídos, dependendo das condições particulares do doente e da possível necessidade de um catalisador que torne os outros componentes eficazes ou um antídoto que anule os efeitos negativos de outros ingredientes. Assim, a formulação usada para tratar uma doença específica varia de doente para doente dependendo das suas necessidades [85], [86].

Os medicamentos fitoterapêuticos chineses para DA são utilizados há muitos anos, mas a sua eficácia e segurança não foram avaliadas adequadamente em ensaios clínicos. Uma revisão sistemática encontrou três pequenos ensaios e um ensaio aberto de uma preparação comercial de 10 ervas chinesas tradicionais (*Zemaphyte*, que já não está disponível). Dois ensaios mostraram uma redução no prurido e danos na superfície da pele e melhoria no sono no grupo de tratamento ativo, mas não no grupo placebo. Outro estudo não encontrou diferença significativa entre o tratamento ativo e o placebo. No entanto, em todos os estudos, a amostra era de dimensão reduzida (menos de 50 doentes) [87], [88].

Em suma, a medicina tradicional chinesa ainda não foi avaliada rigorosamente em ensaios clínicos. Além disso, o conteúdo de formulações à base de plantas geralmente não é padronizado e, mesmo que seja, a qualidade e a atividade farmacológica de ervas individuais na formulação podem variar [89].

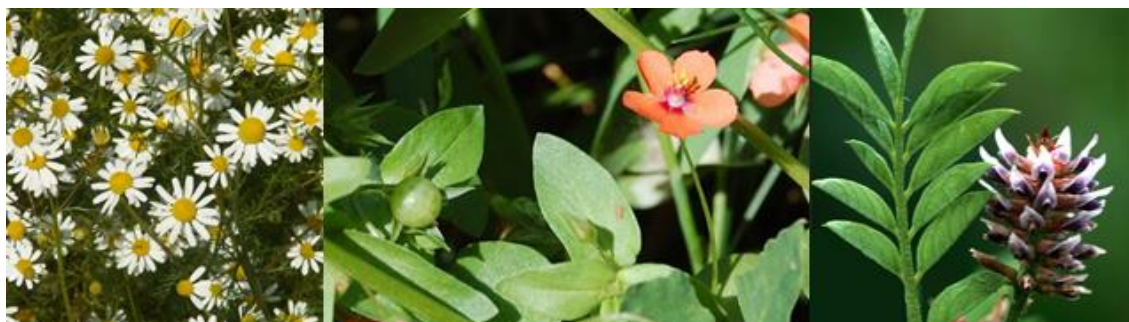


Figura 3.2- Plantas utilizadas em formulações de Medicina Tradicional Chinesa. Da esquerda para a direita: Camomila (*Matricaria recutita*), Morrião-dos-Passarinhos (*Stellaria media*) e calêndula (*Calendula officinalis*).

Adaptado de: <https://harvesttotable.com/how-to-grow-calendula/>; <https://www.tuasaude.com/cha-de-camomila-para-pele-irritada/>

Crems e pomadas com extratos de camomila (*Matricaria recutita*), morrião-dos-passarinhos (*Stellaria media*), calêndula (*Calendula officinalis*) ou alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*) podem ajudar a aliviar o ardor, o prurido e promover a cicatrização (**Figura 3.2**). As melhores evidências aparecem nas preparações à base de camomila.

A *Stellaria media* tem uma longa história de uso, sendo particularmente benéfica no tratamento externo de qualquer tipo de condição de pele. É valorizada por aliviar o prurido mais agressivo, mesmo quando outra medicação acaba por não surtir efeito. No que diz respeito ao uso interno, em pequenas quantidades, também auxilia a digestão. Uma infusão da erva fresca ou seca pode ser adicionada à água de banho, assim a sua propriedade emoliente vai ajudar a reduzir a inflamação (utilizado em casos de artrite reumatoide por exemplo) e incentivar a reparação dos tecidos [90].

A erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) é outro tipo de erva que pode aliviar os sintomas. Na forma de creme tópico, demonstrou ser promissor num estudo duplo-cego. Pessoas com eczema que usaram erva-de-são-joão num braço e um creme placebo noutra notaram melhorias no braço tratado com erva-de-são-joão [91].

A terapia probiótica com *Lactobacillus* e outros organismos foi estudada para o tratamento da DA em bebês e crianças, mas provou ser de benefício limitado. Numa revisão de 2009 com base em 12 estudos, incluindo 781 participantes, os probióticos não foram mais eficazes que o placebo na redução dos sintomas de eczema e distúrbios do sono. Além disso, o uso de probióticos não reduziu a necessidade de outros tratamentos, como corticosteróides tópicos. Uma revisão subsequente de 25 estudos randomizados, incluindo 1600 participantes, descobriu que os probióticos estavam associados a uma

redução modesta e clinicamente insignificante da pontuação inicial da DA (SCORAD) [92]–[95].

Suplementos alimentares, incluindo vitaminas, óleo de peixe e ácidos gordos essenciais derivados de plantas, não provaram ser benéficos para o tratamento da DA. O óleo de prímula e o óleo de borragem, que são ricos em ácidos gordos essenciais, têm sido amplamente utilizados para o tratamento da DA como um tratamento complementar e alternativo. No entanto, um estudo de revisão de 19 estudos de óleo de prímula para o tratamento de eczema em crianças e adultos não encontrou nenhuma diferença significativa nos sintomas globais de eczema (avaliados pelos participantes e pelos médicos) entre o tratamento ativo e o grupo placebo [96]–[99].

3.4. Novas Terapêuticas

Ao longo do tempo e, tendo em conta os avanços tecnológicos que surgiram, a comunidade científica procura certos tipos de tratamentos/mecanismos que consigam a mesma eficácia farmacológica (ou superior), com o mínimo de efeitos secundários possíveis, para que se alcance o objetivo terapêutico.

3.4.1. Inibidores de Fosfodiesterase (PDE)

Os doentes com DA apresentam um nível de fosfodiesterases (PDE, do inglês *phosphodiesterase*) significativamente elevado quando comparado a indivíduos normais não atópicos ou a doentes com dermatite alérgica de contacto. Essa anormalidade de PDE parece ser uma característica comum aos doentes atópicos em geral, uma vez que os níveis também aumentaram em doentes com rinite alérgica, mas sem DA. As consequências clínicas da atividade anormais de PDE incluíram um aumento na libertação de histamina e síntese de IgE [100].

Após a demonstração de anormalidades de PDE na DA, dois estudos mostraram que o inibidor de PDE do tipo 4, RO-20-1724, poderia normalizar a libertação da histamina basofílica e a produção de IgE linfocitária nos leucócitos [101], [102].

Vários PDE foram desenvolvidos, mas apenas *Crisaborole* foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para utilização no tratamento da DA em crianças com

mais de 2 anos e adultos. O medicamento tem eficácia na redução da inflamação e parece aliviar o prurido da pele bastante cedo durante o tratamento. É bem tolerado e o efeito secundário mais comum foi dor no local de aplicação em 4,4% dos doentes [103].

3.4.2. Anti-IL-4 e IL-13 (Dupilumab)

O Dupilumab é um antagonista dos receptores alfa de interleucina (IL) -4 e IL-13. Foi aprovado pela FDA em março de 2019 para o tratamento de adolescentes com 12 anos ou mais de idade com DA moderada a grave que é inadequadamente controlado com terapias tópicas de prescrição. Os dados sobre o uso de dupilumab em crianças são limitados. Aguardam-se os resultados de ensaios clínicos que avaliam a segurança, farmacocinética e eficácia do dupilumab em crianças e adolescentes [104].

3.4.3. Anti-Interleucina-13 (Lebrikizumab)

A (IL-13) atinge níveis muito mais elevados em doentes com DA. Esta proteína promove a produção de IgE, fazendo com que haja integridade epitelial e com que a epiderme fique mais fragilizada, o que a torna um potencial alvo para o tratamento da DA. Estudos clínicos documentaram os benefícios da terapêutica anti-IL-13, como o Lebrikizumab. Este medicamento provou ser mais eficaz quando comparado a corticosteróides tópicos para doentes com DA moderada e grave. No entanto, são necessários mais estudos e ensaios devidamente creditados, para perceber realmente o papel desta substância contra a DA e para determinar os respetivos efeitos secundários e toxicidade [105], [106]

3.4.4. Inibidor da fosfodiesterase 4 (Apremilast)

O Apremilast, um inibidor da fosfodiesterase 4, é outro agente oral usado para o tratamento da DA moderada a grave. A inibição da fosfodiesterase 4 reduz a produção de múltiplas citocinas envolvidas na DA [107].

O Apremilast está indicado no tratamento da DA em doentes candidatos à fototerapia ou terapia sistémica. A aprovação foi apoiada pelos resultados de dois ensaios clínicos de 16 semanas, nos quais um total de 1257 adultos com DA moderada a grave foram aleatoriamente designados para receber 30 mg de apremilast duas vezes ao dia ou placebo.

No primeiro estudo, 33% dos 562 doentes tratados com apremilast alcançaram uma melhoria de 75%, em comparação com apenas 5% dos 282 doentes no grupo placebo. Os resultados do segundo ensaio foram semelhantes; 29% dos 274 adultos tratados com apremilast melhoraram, em comparação com 6% dos 137 doentes no grupo placebo. Embora o apremilast represente um agente sistémico alternativo para o tratamento da DA, as taxas de sucesso observadas são mais baixas do que as frequentemente relatadas para agentes biológicos [108].

No entanto, o apremilast tem vários efeitos secundários, incluindo náuseas, infeções respiratórias, enxaquecas e perda de peso. A monitorização do peso é altamente recomendada. Recomenda-se também aconselhar os doentes e as famílias a ficarem alertas para mudanças de humor durante o tratamento, com base na possibilidade de um pequeno aumento no risco de depressão.

3.4.5. Anti-IL 31 (Nemolizumab)

Nemolizumab é um anticorpo monoclonal contra o recetor A da IL-31, uma citocina recém-descoberta associada a inflamação crónica da pele e prurido. Um estudo de 12 semanas avaliou a eficácia do nemolizumab no tratamento de doentes adultos com DA moderada a grave não controlada por corticosteróides tópicos ou inibidores tópicos de calcineurina. Neste estudo, 264 pacientes foram tratados com nemolizumab subcutâneo na dose de 0,1 mg, 0,5 mg ou 2 mg por quilograma de peso corporal ou placebo a cada quatro semanas ou nemolizumab na dose de 2 mg por quilograma a cada oito semanas com placebo administrado na semana 4. Às 12 semanas, o prurido foi reduzido em 44, 60 e 63% nos grupos de 0,1 mg, 0,5 mg e 2 mg, respetivamente, contra 21% no grupo placebo. A área da superfície corporal afetada pela DA diminuiu 8, 20 e 19% nos grupos 0,1 mg, 0,5 mg e 2 mg, respetivamente, em comparação com 16% no grupo placebo. Alguns efeitos adversos ocorreram em aproximadamente 70% dos doentes em todos os grupos de estudo e foram geralmente leves, sendo a mais frequente a exacerbação da DA e infeções do trato respiratório [109], [110].

Embora o nemolizumab pareça ser um agente promissor para o tratamento do prurido associado à DA e à interrupção do ciclo de prurido e inflamação recorrente, são necessários estudos mais longos para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo.

4. Conclusão

A DA é um distúrbio cutâneo inflamatório crónico comum, caracterizado pela presença de dermatite eczematosa pruriginosa. Na maioria dos doentes, o distúrbio é tratado com práticas cuidadosas de cuidados com a pele, estratégias de reparação de barreiras, terapias tópicas para inflamação e eliminação de fatores exacerbantes. Doentes com doença grave que não melhoram com a terapêutica convencional podem beneficiar de terapêuticas de segunda linha, como fototerapia ou medicamentos sistémicos. Mutações com perda de função do gene da pró-filagrina (*FLG*), precursor da filagrina, têm-se mostrado cada vez mais relevantes nesta doença, mas não são o único fator a ter em conta. A DA pode ser derivada de um conjunto de fatores, tanto genéticos, microbiológicos e imunológicos.

Os objetivos do tratamento da DA são reduzir os sintomas (prurido e dermatite), prevenir exacerbações e minimizar os riscos terapêuticos. Lidar com doentes desta condição requer uma abordagem multifacetada que envolve a eliminação de fatores exacerbantes, a restauração da função de barreira da pele e a hidratação da pele, a educação do doente e o tratamento farmacológico da inflamação da pele.

O tratamento convencional da DA sugere que doentes com DA leve a moderada sejam tratados inicialmente com corticosteróides e emolientes tópicos. A escolha da potência do corticosteróide deve ser baseada na idade do doente, na área corporal envolvida e no grau de inflamação da pele. No entanto, certas medicinas alternativas, como a homeopática, sugerem outro tipo de tratamentos. Nenhuma destas terapêuticas está efetivamente comprovada, o que leva equipas de investigação a continuar a fazer ensaios clínicos, de modo a comprová-las. O facto de parecerem tratamentos mais “caseiros” também leva os pais das crianças a serem mais recetivos, comparando com outras alternativas convencionais que podem originar vários efeitos secundários quando utilizados durante um longo período de tempo.

O cuidado diário de crianças com DA é um desafio constante para os pais, consumindo muito do seu tempo e da sua energia. São várias as preocupações em relação ao funcionamento emocional e comportamental dos filhos e à forma como estes gerem a doença. Assim, concluiu-se que uma correta educação das crianças e dos pais pode

capacitá-los de estratégias que permitam lidar de uma melhor forma com a DA no cotidiano, através da abordagem do plano terapêutico implementado e da componente emocional.

5. Bibliografia

- [1] C. Flohr and J. Mann, “New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis,” *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 69, no. 1. Allergy, pp. 3–16, Jan-2014, doi: 10.1111/all.12270.
- [2] J. A. Odhiambo *et al.*, “Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 124, no. 6, Dec. 2009, doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009.
- [3] N. Garg and J. I. Silverberg, “Epidemiology of childhood atopic dermatitis,” *Clin. Dermatol.*, vol. 33, no. 3, pp. 281–288, 2015, doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.12.004.
- [4] L. F. Eichenfield and C. Totri, “Optimizing outcomes for paediatric atopic dermatitis,” *British Journal of Dermatology*, vol. 170, no. SUPPL. 1. Blackwell Publishing Ltd, pp. 31–37, 2014, doi: 10.1111/bjd.12976.
- [5] B. A. Dale, R. B. Presland, S. P. Lewis, R. A. Underwood, and P. Fleckman, “Transient expression of epidermal filaggrin in cultured cells causes collapse of intermediate filament networks with alteration of cell shape and nuclear integrity,” *J. Invest. Dermatol.*, vol. 108, no. 2, pp. 179–187, 1997, doi: 10.1111/1523-1747.ep12334205.
- [6] B. P. Kaufman, E. Guttman-Yassky, and A. F. Alexis, “Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups—Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment,” *Experimental Dermatology*, vol. 27, no. 4. Blackwell Publishing Ltd, pp. 340–357, 01-Apr-2018, doi: 10.1111/exd.13514.
- [7] D. Y. M. Leung, “Atopic dermatitis: Age and race do matter!,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 136, no. 5. Mosby Inc., pp. 1265–1267, 01-Nov-2015, doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.011.
- [8] J. P. Thyssen and S. Kezic, “Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 134, no. 4. Mosby Inc., pp. 792–799, 01-Oct-2014, doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.014.
- [9] H. Amano, I. Negishi, H. Akiyama, and O. Ishikawa, “Psychological stress can trigger atopic dermatitis in NC/Nga mice: An inhibitory effect of corticotropin-releasing factor,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 33, no. 3, pp. 566–573, Feb. 2008, doi: 10.1038/sj.npp.1301435.
- [10] S. Ständer and M. Steinhoff, “Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: An overview,” *Experimental Dermatology*, vol. 11, no. 1. Exp Dermatol, pp. 12–24, Feb-2002, doi: 10.1034/j.1600-0625.2002.110102.x.
- [11] A. White, D. J. D. L. Horne, and G. A. Varigos, “PSYCHOLOGICAL PROFILE OF THE ATOPIC ECZEMA PATIENT,” *Australas. J. Dermatol.*, vol. 31, no. 1, pp. 13–16, 1990, doi: 10.1111/j.1440-0960.1990.tb00643.x.
- [12] L. F. Eichenfield *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.*, vol. 71, no. 1, pp. 116–132, 2014, doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
- [13] A. P. D. da S. Manzoni, R. L. Pereira, R. Z. Townsend, M. B. Weber, A. R. da S. Nagatomi, and T. F. Cestari, “Avaliação da qualidade de vida em pacientes pediátricos com as principais dermatoses crônicas da infância,” *An. Bras. Dermatol.*, vol. 87, no. 3, pp. 361–368, May 2012, doi: 10.1590/S0365-05962012000300002.
- [14] E. B. Brandt, “Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis,” *J. Clin. Cell. Immunol.*, vol. 02, no. 03, 2011, doi: 10.4172/2155-9899.1000110.
- [15] T. Zheng, J. Yu, M. H. Oh, and Z. Zhu, “The atopic march: Progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma,” *Allergy, Asthma and Immunology Research*, vol. 3, no. 2. Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology and Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease, pp. 67–73, Apr-2011, doi: 10.4168/aaair.2011.3.2.67.
- [16] M. Li, “Current evidence of epidermal barrier dysfunction and thymic stromal lymphopoietin in the atopic march,” *European Respiratory Review*, vol. 23, no. 133. European Respiratory Society, pp. 292–298, 01-Sep-2014, doi: 10.1183/09059180.00004314.
- [17] J. J. Lyons, J. D. Milner, and K. D. Stone, “Atopic Dermatitis in Children: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment,” *Immunology and Allergy Clinics of North America*, vol. 35, no. 1. W.B. Saunders, pp. 161–183, 2015, doi: 10.1016/j.iac.2014.09.008.
- [18] D. Y. M. Leung, “New insights into atopic dermatitis: Role of skin barrier and immune dysregulation,” *Allergology International*, vol. 62, no. 2. Japanese Society of Allergology, pp. 151–161, 2013, doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0564.
- [19] L. F. Eichenfield *et al.*, “Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis Work Group,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 70, no. 2, pp. 338–351, Feb. 2014, doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
- [20] A. D. Irvine, W. H. I. McLean, and D. Y. M. Leung, “Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases,” *New England Journal of Medicine*, vol. 365, no. 14. Massachusetts Medical Society, pp. 1315–1327, 06-Oct-2011, doi: 10.1056/NEJMra1011040.
- [21] Z. Mu, Y. Zhao, X. Liu, C. Chang, and J. Zhang, “Molecular Biology of Atopic Dermatitis,” *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, vol. 47, no. 2. Humana Press Inc., pp. 193–218, 09-Apr-2014, doi: 10.1007/s12016-014-8415-1.
- [22] M. S. Kramer and R. Kakuma, “Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2012, no. 9, Sep. 2012, doi: 10.1002/14651858.cd000133.pub3.
- [23] A. C. Bridgman, A. A. Qureshi, T. Li, F. K. Tabung, E. Cho, and A. M. Drucker, “Inflammatory dietary pattern and incident psoriasis, psoriatic arthritis, and atopic dermatitis in women: A cohort study,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 80, no. 6, pp.

- 1682–1690, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.038.
- [24] “Truth or Fiction: Risk Factors for Childhood Atopic Dermatitis,” *Journal of Drugs in Dermatology*. [Online]. Available: <https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961611P1337X>. [Accessed: 08-Jul-2020].
- [25] S. Weidinger and N. Novak, “Atopic dermatitis,” in *The Lancet*, 2016, vol. 387, no. 10023, pp. 1109–1122, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
- [26] R. Tanei and Y. Hasegawa, “Atopic dermatitis in older adults: A viewpoint from geriatric dermatology,” *Geriatr. Gerontol. Int.*, vol. 16, pp. 75–86, Mar. 2016, doi: 10.1111/ggi.12771.
- [27] A. Cianferoni and J. Spergel, “The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target,” *Expert Review of Clinical Immunology*, vol. 10, no. 11. Expert Reviews Ltd., pp. 1463–1474, 01-Nov-2014, doi: 10.1586/1744666X.2014.967684.
- [28] S. Nutten, “Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors,” *Ann. Nutr. Metab.*, vol. 66, pp. 8–16, May 2015, doi: 10.1159/000370220.
- [29] S. Weidinger, L. A. Beck, T. Bieber, K. Kabashima, and A. D. Irvine, “Atopic dermatitis,” *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 4, no. 1. Nature Publishing Group, pp. 1–20, 01-Dec-2018, doi: 10.1038/s41572-018-0001-z.
- [30] V. Vachiramou, H. L. Tey, A. E. Thompson, and G. Yosipovitch, “Atopic dermatitis in African American children: Addressing unmet needs of a common disease,” *Pediatric Dermatology*, vol. 29, no. 4. pp. 395–402, Jul-2012, doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01740.x.
- [31] T. E. Shaw, G. P. Currie, C. W. Koudelka, and E. L. Simpson, “Eczema prevalence in the United States: Data from the 2003 national survey of children’s health,” *J. Invest. Dermatol.*, vol. 131, no. 1, pp. 67–73, 2011, doi: 10.1038/jid.2010.251.
- [32] D. J. Margolis *et al.*, “The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (FLG) mutations in a US longitudinal cohort,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 130, no. 4, pp. 912–917, 2012, doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.008.
- [33] A. S. Weber and G. Haidinger, “The prevalence of atopic dermatitis in children is influenced by their parents’ education: Results of two cross-sectional studies conducted in Upper Austria,” *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 21, no. 7, pp. 1028–1035, Nov. 2010, doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01030.x.
- [34] J. P. Kim, L. X. Chao, E. L. Simpson, and J. I. Silverberg, “Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 75, no. 4, pp. 681–687.e11, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.028.
- [35] D. Rudikoff and M. Lebwohl, “Atopic dermatitis,” *Lancet*, vol. 351, no. 9117. Lancet Publishing Group, pp. 1715–1721, 06-Jun-1998, doi: 10.1016/S0140-6736(97)12082-7.
- [36] “Atopic Dermatitis | National Eczema Association.” [Online]. Available: <https://nationaleczema.org/eczema/types-of-eczema/atopic-dermatitis/>.

[Accessed: 10-Aug-2020].

- [37] H. C. William, “Atopic dermatitis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, no. 22, Jun. 2005, doi: 10.1056/NEJMcp042803.
- [38] S. Wolter and H. N. Price, “Atopic Dermatitis,” *Pediatric Clinics of North America*, vol. 61, no. 2. *Pediatr Clin North Am*, pp. 241–260, Apr-2014, doi: 10.1016/j.pcl.2013.11.002.
- [39] E. E. A. Brenninkmeijer, M. E. Schram, M. M. G. Leeflang, J. D. Bos, and P. I. Spuls, “Diagnostic criteria for atopic dermatitis: A systematic review,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 158, no. 4, pp. 754–765, Apr. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08412.x.
- [40] S. Kayne, *Homeopathic Pharmacy*, 2nd Edition. Churchill Livingstone , 2006.
- [41] K. Smith, “Against homeopathy - a utilitarian perspective,” *Bioethics*, vol. 26, no. 8, pp. 398–409, Oct. 2012, doi: 10.1111/j.1467-8519.2010.01876.x.
- [42] E. L. Trimble and P. Rajaraman, “Integrating Traditional and Allopathic Medicine: An Opportunity to Improve Global Health in Cancer,” *JNCI Monogr.*, vol. 2017, no. 52, Nov. 2017, doi: 10.1093/jncimonographs/lgx011.
- [43] V. Maizes, D. Rakel, and C. Niemiec, “Integrative Medicine and Patient-Centered Care,” *Explor. J. Sci. Heal.*, vol. 5, no. 5, pp. 277–289, Sep. 2009, doi: 10.1016/j.explore.2009.06.008.
- [44] *Samuel Hahnemann’s Organon of homoeopathic medicine - Digital Collections - National Library of Medicine.* .
- [45] A. S. Cheifetz, R. Gianotti, R. Lubert, and P. R. Gibson, “Complementary and Alternative Medicines Used by Patients With Inflammatory Bowel Diseases,” *Gastroenterology*, vol. 152, no. 2, pp. 415-429.e15, Feb. 2017, doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.004.
- [46] P. Lio, “Natural and Alternative Treatments for Eczema and Atopic Dermatitis.” [Online]. Available: <https://nationaleczema.org/alternative-treatments/>. [Accessed: 08-Jul-2020].
- [47] J. Schmitt *et al.*, “Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: A systematic review and recommendation,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 132, no. 6, pp. 1337–1347, 2013, doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.008.
- [48] P. I. Spuls *et al.*, “Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 176, no. 4, pp. 979–984, Apr. 2017, doi: 10.1111/bjd.15179.
- [49] “Hypnosis and biofeedback with children and adolescents; clinical, research, and educational aspects. Introduction - PubMed.” [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8897215/>. [Accessed: 10-Aug-2020].
- [50] P. E. Beattie and M. S. Lewis-Jones, “Parental knowledge of topical therapies in the treatment of childhood atopic dermatitis,” *Clinical and Experimental Dermatology*, vol. 28, no. 5. *Clin Exp Dermatol*, pp. 549–553, Sep-2003, doi:

- 10.1046/j.1365-2230.2003.01357.x.
- [51] Y. Ohya *et al.*, “Psychosocial factors and adherence to treatment advice in childhood atopic dermatitis,” *J. Invest. Dermatol.*, vol. 117, no. 4, pp. 852–857, 2001, doi: 10.1046/j.0022-202X.2001.01475.x.
- [52] H. Aubert-Wastiaux *et al.*, “Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: A study of its nature, origins and frequency,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 165, no. 4, pp. 808–814, Oct. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10449.x.
- [53] L. Suh, S. Coffin, K. H. Leckerman, J. M. Gelfand, P. J. Honig, and A. C. Yan, “Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in children with atopic dermatitis,” *Pediatr. Dermatol.*, vol. 25, no. 5, pp. 528–534, Sep. 2008, doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00768.x.
- [54] H. Amano, I. Negishi, H. Akiyama, and O. Ishikawa, “Psychological stress can trigger atopic dermatitis in NC/Nga mice: An inhibitory effect of corticotropin-releasing factor,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 33, no. 3, pp. 566–573, Feb. 2008, doi: 10.1038/sj.npp.1301435.
- [55] S. Ständer and M. Steinhoff, “Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: An overview,” *Experimental Dermatology*, vol. 11, no. 1. Exp Dermatol, pp. 12–24, Feb-2002, doi: 10.1034/j.1600-0625.2002.110102.x.
- [56] A. White, D. J. D. L. Horne, and G. A. Varigos, “PSYCHOLOGICAL PROFILE OF THE ATOPIC ECZEMA PATIENT,” *Australas. J. Dermatol.*, vol. 31, no. 1, pp. 13–16, 1990, doi: 10.1111/j.1440-0960.1990.tb00643.x.
- [57] R. Sidbury *et al.*, “Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 71, no. 2, pp. 327–349, 2014, doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.030.
- [58] A. P. D. da S. Manzoni, R. L. Pereira, R. Z. Townsend, M. B. Weber, A. R. da S. Nagatomi, and T. F. Cestari, “Avaliação da qualidade de vida em pacientes pediátricos com as principais dermatoses crônicas da infância,” *An. Bras. Dermatol.*, vol. 87, no. 3, pp. 361–368, May 2012, doi: 10.1590/S0365-05962012000300002.
- [59] B. Kvenshagen, M. Jacobsen, and R. Halvorsen, “Atopic dermatitis in premature and term children,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 94, no. 3, pp. 202–205, Mar. 2009, doi: 10.1136/adc.2008.142869.
- [60] H. Nankervis *et al.*, “What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 176, no. 4, pp. 910–927, Apr. 2017, doi: 10.1111/bjd.14999.
- [61] L. E. Proudfoot *et al.*, “The European treatment of severe atopic eczema in children taskforce (TREAT) survey,” *British Journal of Dermatology*, vol. 169, no. 4. Br J Dermatol, pp. 901–909, Oct-2013, doi: 10.1111/bjd.12505.
- [62] C. R. Totri *et al.*, “Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: The PeDRA TREAT survey,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 76, no. 2, pp. 281–285, Feb. 2017, doi:

10.1016/j.jaad.2016.09.021.

- [63] A. C. A. Devillers and A. P. Oranje, “Efficacy and safety of ‘wet-wrap’ dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: A critical review of the literature,” *British Journal of Dermatology*, vol. 154, no. 4, pp. 579–585, Apr-2006, doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07157.x.
- [64] A. P. Oranje *et al.*, “Treatment of patients with atopic dermatitis using wet-wrap dressings with diluted steroids and/or emollients. An expert panel’s opinion and review of the literature,” *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 20, no. 10, J Eur Acad Dermatol Venereol, pp. 1277–1286, Nov-2006, doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01790.x.
- [65] G. González-López, R. M. Ceballos-Rodríguez, J. J. González-López, M. Feito Rodríguez, and P. Herranz-Pinto, “Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis,” *British Journal of Dermatology*, vol. 177, no. 3, Blackwell Publishing Ltd, pp. 688–695, 01-Sep-2017, doi: 10.1111/bjd.15165.
- [66] C. S. Jury, P. McHenry, A. D. Burden, R. Lever, and D. Bilsland, “Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children,” *Clin. Exp. Dermatol.*, vol. 31, no. 2, pp. 196–199, Mar. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02061.x.
- [67] K. Eustace, S. Dolman, A. Alsharqi, G. Sharpe, and R. Parslew, “Use of Phototherapy in Children,” *Pediatr. Dermatol.*, vol. 34, no. 2, pp. 150–155, Mar. 2017, doi: 10.1111/pde.13072.
- [68] T. H. Clayton, S. M. Clark, D. Turner, and V. Goulden, “The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy,” *Clin. Exp. Dermatol.*, vol. 0, no. 0, pp. 061023114143004-???, Oct. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02292.x.
- [69] J. Schmitt, N. Schmitt, and M. Meurer, “Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - A systematic review and meta-analysis,” *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 21, no. 5, J Eur Acad Dermatol Venereol, pp. 606–619, May-2007, doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.02023.x.
- [70] B. Shea *et al.*, “Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2013, no. 5, John Wiley and Sons Ltd, 31-May-2013, doi: 10.1002/14651858.CD000951.pub2.
- [71] V. Dvorakova, G. M. O’Regan, and A. D. Irvine, “Methotrexate for Severe Childhood Atopic Dermatitis: Clinical Experience in a Tertiary Center,” *Pediatr. Dermatol.*, vol. 34, no. 5, pp. 528–534, Sep. 2017, doi: 10.1111/pde.13209.
- [72] M. Deo, A. Yung, S. Hill, and M. Rademaker, “Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents,” *Int. J. Dermatol.*, vol. 53, no. 8, pp. 1037–1041, 2014, doi: 10.1111/ijd.12314.
- [73] S. I. Rahman, E. Siegfried, K. H. Flanagan, E. S. Armbrrecht, and S. Louis, “The methotrexate polyglutamate assay supports the efficacy of methotrexate for severe inflammatory skin disease in children,” 2014, doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.001.

- [74] H. Roberts and D. Orchard, “Methotrexate is a safe and effective treatment for paediatric discoid (nummular) eczema: A case series of 25 children,” *Australas. J. Dermatol.*, vol. 51, no. 2, pp. 128–130, May 2010, doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00634.x.
- [75] M. A. El-Khalawany, H. Hassan, D. Shaaban, N. Ghonaim, and B. Eassa, “Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: A multicenter experience from Egypt,” *Eur. J. Pediatr.*, vol. 172, no. 3, pp. 351–356, Mar. 2013, doi: 10.1007/s00431-012-1893-3.
- [76] K. Anderson, E. Putterman, R. S. Rogers, D. Patel, J. R. Treat, and L. Castelo-Soccio, “Treatment of severe pediatric atopic dermatitis with methotrexate: A retrospective review,” *Pediatr. Dermatol.*, vol. 36, no. 3, pp. 298–302, May 2019, doi: 10.1111/pde.13781.
- [77] S. H. Yu, A. M. Drucker, M. Lebwohl, and J. I. Silverberg, “A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 78, no. 4, pp. 733–740.e11, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.074.
- [78] A. M. Drucker *et al.*, “Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 178, no. 3, pp. 768–775, Mar. 2018, doi: 10.1111/bjd.15928.
- [79] A. Wollenberg *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. Dermatology Venereol.*, vol. 30, no. 5, pp. 729–747, May 2016, doi: 10.1111/jdv.13599.
- [80] F. Aljebab, I. Choonara, and S. Conroy, “Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children,” *PLoS ONE*, vol. 12, no. 1. Public Library of Science, 01-Jan-2017, doi: 10.1371/journal.pone.0170259.
- [81] M. Heller, H. T. Shin, S. J. Orlow, and J. V. Schaffer, “Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: Experience in 14 patients,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 157, no. 1, pp. 127–132, Jul. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07947.x.
- [82] W. T. Waxweiler, R. Agans, and D. S. Morrell, “Systemic Treatment of Pediatric Atopic Dermatitis with Azathioprine and Mycophenolate Mofetil,” *Pediatr. Dermatol.*, vol. 28, no. 6, pp. 689–694, Nov. 2011, doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01488.x.
- [83] M. Caufield and W. L. Tom, “Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: Clinical response and thiopurine monitoring,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 68, no. 1, pp. 29–35, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.jaad.2012.07.001.
- [84] K. L. E. Hon, G. K. W. Ching, T. F. Leung, C. M. Chow, K. K. C. Lee, and P. C. Ng, “Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathioprine for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults,” *J. Dermatolog. Treat.*, vol. 20, no. 3, pp. 141–145, Jun. 2009, doi: 10.1080/09546630802512646.
- [85] A. Y. P. Fung *et al.*, “A controlled trial of traditional Chinese herbal medicine in Chinese patients with recalcitrant atopic dermatitis,” *Int. J. Dermatol.*, vol. 38, no. 5, pp. 387–392, May 1999, doi: 10.1046/j.1365-4362.1999.00732.x.

- [86] K. L. E. Hon, K. C. Ma, Y. Wong, T. F. Leung, and T. F. Fok, “A survey of traditional Chinese medicine use in children with atopic dermatitis attending a paediatric dermatology clinic,” *Journal of Dermatological Treatment*, vol. 16, no. 3. Taylor & Francis, pp. 154–157, Aug-2005, doi: 10.1080/09546630510038938.
- [87] R. B. Vender, “Alternative treatments for atopic dermatitis: a selected review.,” *Skin Therapy Lett.*, vol. 7, no. 2, pp. 1–5, Feb. 2002.
- [88] W. Zhang *et al.*, “Chinese herbal medicine for atopic eczema,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4. John Wiley and Sons Ltd, 2009, doi: 10.1002/14651858.CD002291.pub3.
- [89] K. Chan, “Some aspects of toxic contaminants in herbal medicines,” *Chemosphere*, vol. 52, no. 9. Elsevier Ltd, pp. 1361–1371, 2003, doi: 10.1016/S0045-6535(03)00471-5.
- [90] M. Jovanovic *et al.*, “Sesquiterpene lactone mix patch testing supplemented with dandelion extract in patients with allergic contact dermatitis, atopic dermatitis and non-allergic chronic inflammatory skin diseases,” *Contact Dermatitis*, vol. 51, no. 3, pp. 101–110, Sep. 2004, doi: 10.1111/j.0105-1873.2004.00413.x.
- [91] C. M. Schempp, T. Windeck, S. Hezel, and J. C. Simon, “Topical treatment of atopic dermatitis with St. John’s wort cream - A randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison,” *Phytomedicine*, vol. 10, no. SUPPL. 4, pp. 31–37, 2003, doi: 10.1078/1433-187X-00306.
- [92] J. Lee, D. Seto, and L. Bielory, “Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 121, no. 1, pp. 116–137, Jan. 2008, doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.043.
- [93] S. K. Michail, A. Stolfi, T. Johnson, and G. M. Onady, “Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized controlled trials,” *Ann. Allergy, Asthma Immunol.*, vol. 101, no. 5, pp. 508–516, 2008, doi: 10.1016/S1081-1206(10)60290-6.
- [94] R. J. Boyle, F. J. Bath-Hextall, J. Leonardi-Bee, D. F. Murrell, and M. L. K. Tang, “Probiotics for the treatment of eczema: A systematic review,” *Clin. Exp. Allergy*, vol. 39, no. 8, pp. 1117–1127, Aug. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03305.x.
- [95] S. O. Kim, Y. M. Ah, Y. M. Yu, K. H. Choi, W. G. Shin, and J. Y. Lee, “Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized controlled trials,” *Ann. Allergy, Asthma Immunol.*, vol. 113, no. 2, pp. 217–226, 2014, doi: 10.1016/j.anai.2014.05.021.
- [96] C. J. A. W. van Gool, M. P. A. Zeegers, and C. Thijs, “Oral essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis-a meta-analysis of placebo-controlled trials.,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 150, no. 4, pp. 728–40, Apr. 2004, doi: 10.1111/j.0007-0963.2004.05851.x.
- [97] F. J. Bath-Hextall, C. Jenkinson, R. Humphreys, and H. C. Williams, “Dietary supplements for established atopic eczema,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2012, no. 2. John Wiley and Sons Ltd, 15-Feb-2012, doi: 10.1002/14651858.CD005205.pub3.

- [98] G. A. Johnston, R. M. Bilbao, and R. A. C. Graham-Brown, “The use of dietary manipulation by parents of children with atopic dermatitis,” *Br. J. Dermatol.*, vol. 150, no. 6, pp. 1186–1189, Jun. 2004, doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05888.x.
- [99] J. T. M. Bamford, S. Ray, A. Musekiwa, C. van Gool, R. Humphreys, and E. Ernst, “Oral evening primrose oil and borage oil for eczema,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2013, no. 4. John Wiley and Sons Ltd, 30-Apr-2013, doi: 10.1002/14651858.CD004416.pub2.
- [100] S. R. Grewe, S. C. Chan, and J. M. Hanifin, “Elevated leukocyte cyclic AMP-phosphodiesterase in atopic disease: a possible mechanism for cyclic AMP-agonist hyporesponsiveness,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 70, no. 6, pp. 452–457, 1982, doi: 10.1016/0091-6749(82)90008-2.
- [101] “Functional desensitization due to stimulation of cyclic AMP-phosphodiesterase in human mononuclear leukocytes - PubMed.”
- [102] T. Hajar, J. R. V. Gontijo, and J. M. Hanifin, “New and developing therapies for atopic dermatitis,” *An. bras. dermatol*, pp. 104–107, 2018.
- [103] D. M. Meyer *et al.*, “Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis,” *J. Inflamm.*, vol. 7, 2010, doi: 10.1186/1476-9255-7-41.
- [104] L. A. Beck *et al.*, “Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, no. 2, pp. 130–139, Jul. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1314768.
- [105] T. Tazawa, H. Sugiura, Y. Sugiura, and M. Uehara, “Relative importance of IL-4 and IL-13 in lesional skin of atopic dermatitis,” *Arch. Dermatol. Res.*, vol. 295, no. 11, pp. 459–464, Apr. 2004, doi: 10.1007/s00403-004-0455-6.
- [106] E. L. Simpson *et al.*, “Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE),” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 78, no. 5, pp. 863-871.e11, May 2018, doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.017.
- [107] K. Papp *et al.*, “Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: A randomised controlled trial,” *Lancet*, vol. 380, no. 9843, pp. 738–746, 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60642-4.
- [108] J. Schmitt, S. Rosumeck, G. Thomaschewski, B. Sporbeck, E. Haufe, and A. Nast, “Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: Meta-analysis of randomized controlled trials,” *British Journal of Dermatology*, vol. 170, no. 2. Br J Dermatol, pp. 274–303, Feb-2014, doi: 10.1111/bjd.12663.
- [109] M. D. Saleem, E. Oussedik, V. D’Amber, and S. R. Feldman, “Interleukin-31 pathway and its role in atopic dermatitis: a systematic review,” *Journal of Dermatological Treatment*, vol. 28, no. 7. Taylor and Francis Ltd, pp. 591–599, 03-Oct-2017, doi: 10.1080/09546634.2017.1290205.
- [110] T. Ruzicka *et al.*, “Anti-interleukin-31 receptor antibody for atopic dermatitis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, no. 9, pp. 826–835, Mar. 2017, doi:

10.1056/NEJMoa1606490.