

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
Faculdade de Ciências e Tecnologia

**DERMATITE ATÓPICA COMO
PSICODERMATOSE: ESTUDO DE CASO**

Inês Igreja Afonso

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas**

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Tânia Nascimento

2017

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
Faculdade de Ciências e Tecnologia

**DERMATITE ATÓPICA COMO
PSICODERMATOSE: ESTUDO DE CASO**

Inês Igreja Afonso

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas**

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Tânia Nascimento

2017

Dermatite Atópica como Psicodermatose: estudo de caso

Declaração de Autoria do Trabalho:

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

Inês Igreja Afonso

Faro, 26 de setembro de 2017

© 2017 Inês Afonso

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 objetos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Uma das primeiras coisas que aprendi quando entrei no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas foi que um curso não se faz sozinho, por isso:

À minha orientadora, Professora Doutora Tânia Nascimento, por desde a primeira aula de Tecnologia Farmacêutica II despertar em mim o gosto pela dermofarmácia e cosmética, pelo à-vontade com que me deixou e pela sua paciência e ajuda ao longo desta etapa.

À Universidade do Algarve e docentes com os quais me cruzei e que contribuíram para que o trabalho de hoje se torne no sucesso de amanhã.

Às equipas dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Cascais e da Farmácia Pinto Leal, em Massamá, por toda a simpatia e disponibilidade para comigo.

Ao meu amigo R. S., por tão prontamente se oferecer para ser o meu estudo de caso nesta dissertação e por toda a sua ajuda na recolha de dados para o mesmo.

À Feminis Ferventis – Tuna Académica Feminina da Universidade do Algarve, por todos os desafios, várias viagens e inúmeras recordações.

À cidade de Faro e aos novos amigos, a minha “verdadeira” família nesta meia década, que tornaram estes últimos anos nos melhores da minha vida e me mostraram o que significa “estudar onde é bom viver”.

Aos velhos amigos que, após esta ausência de 5 anos, continuam a meu lado.

E, claro, à minha família, em especial aos meus pais, por desde sempre me incentivarem a ultrapassar as barreiras que surgem, a atingir os meus objetivos e por, constantemente, me fazerem concluir que sou a filha mais sortuda do mundo.

Um obrigada a todos, por me ajudarem a atingir o sonho de ser farmacêutica.

Resumo

A presente dissertação tem como objetivo abordar a DA tanto de uma forma geral, como especificamente enquanto uma psicodermatose.

A dermatite atópica é uma doença inflamatória cutânea com uma prevalência ascendente no mundo. É causada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais e caracteriza-se por uma epiderme de espessura reduzida, baixa coesão dos corneócitos, xerose, baixa hidratação, elevada perda de água transepidérmica e uma permeabilidade acrescida a alérgenos e substâncias irritantes. O seu principal sintoma é o intenso prurido que pode levar a uma modificação da aparência da pele, escoriações, infeções secundárias, exsudado e, nos casos crónicos, a uma liquenificação da pele. (1,2) A terapêutica farmacológica pode ser tópica ou sistémica conforme a gravidade e a fase em que a doença se encontra: remissão ou exacerbação. A não-farmacológica está sempre presente independentemente do grau da doença e consiste na hidratação com emolientes e na diminuição da exposição a fatores exacerbantes. (3)

Esta doença encontra-se incluída num grupo de patologias dermatológicas cuja componente psicológica tem um papel crucial, as psicodermatoses, dado que o *stress* se considera um fator exacerbante em cerca de 30% dos casos de dermatite atópica. Nestas situações, a terapêutica poderá estender-se à psicoterapia e até a ansiolíticos ou antidepressivos, de forma adequada e ajustada. (4-6)

Por fim, ilustrar-se-á esta correlação com um estudo de caso de um jovem adulto de 21 anos diagnosticado com dermatite atópica crónica, no qual a componente psicológica assume um papel crucial nas exacerbações da doença. Para isto será realizada uma entrevista semiestruturada com o objetivo de recolher toda a informação relevante sobre o indivíduo, que será apresentada e discutida no trabalho, bem como uma avaliação objetiva através da ferramenta SCORAD e da HADS.

Palavras-chave: dermatite atópica; pele; psicodermatologia; *stress*

Abstract

This thesis aims to analyse atopic dermatitis both in general and more specifically as a psychodermatosis.

Atopic dermatitis is an inflammatory cutaneous disease, with a growing prevalence in the whole world, especially in developed countries. It's caused by a combination of genetic and environmental factors and it's characterized by a thickening epidermis, low corneocyte cohesion, high transepidermal water loss as well as permeability to allergens and irritant substances higher to normal. Pruritus is its main symptom and it can many times lead to a modification on skin appearance, excoriations, secondary infections, namely by *Staphylococcus aureus*, exudate and, in chronic situations, skin lichenification, (1,2) On the one hand, the pharmacological therapy can either be topical or systemical, according to the severity and whether the disease stands in a remission or an exacerbation phase. On the other hand, the non-pharmacological one should always remain present even in remission times and consists of emollient moisturizers and avoiding triggers. (3)

In addition, this disease is also included in the psychodermatology field, which focuses on the interface between the mind and the skin, due to the fact that, approximately, 30% of atopic dermatitis patients' crises are connected to stressful situations. Thus, when this happens, therapy intervention can also include not only psychotherapy but also anxiolytics and antidepressants. (4-6)

Finally, an individual case study will bring a closer look at a 21-male diagnosed with chronic atopic dermatitis, in which psychological stress plays a huge role when it comes to dermatological exacerbations. Accordingly, a semi-structured interview will be carried out in order to gather relevant information on the disease progression, which will be further analysed and discussed. Likewise, there will an objective evaluation based on the SCORAD index and the HAD scale.

Keywords: atopic dermatitis; psychodermatology; skin; stress

Índice Remissivo

Índice de Figuras	VII
Lista de abreviaturas	VIII
1. Dermatite Atópica	1
1.1. Etiologia	1
1.2. Caracterização	2
1.3. Sintomas	3
1.4. Epidemiologia	5
1.5. Causas	6
1.5.1. Predisposição genética	7
1.5.1.1. Gene da Filagrina	7
1.5.1.2. Mecanismo da Vitamina D no organismo	8
1.5.2. Comprometimento da barreira cutânea	9
1.5.3. Intensificação da resposta imunitária	10
1.5.4. Agentes ambientais	11
1.5.4.1. Alérgenos ambientais/de contacto	11
1.5.4.2. Infeções oportunistas	12
1.5.5. Fatores exacerbantes	13
1.5.5.1. Alimentos	13
1.5.5.2. Estado da Personalidade	14
1.6. Diagnóstico	15
1.7. Terapêutica	16
1.7.1. Terapêutica tópica	17
1.7.1.1. Hidratantes	18
1.7.1.2. Imunossuppressores	21
1.7.2. Terapêutica sistémica	22
1.7.2.1. Imunossuppressores	22
1.7.2.2. Anti-histamínicos	25
1.7.2.3. Anti-infecciosos	25
1.7.2.4. Biológicos	26
1.7.3. Outras terapêuticas	29
1.7.3.1. Vitamina D	29
1.7.3.2. Simbióticos	29

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
Dermatite Atópica como Psicodermatose: estudo de caso

1.7.3.3.	Fototerapia	30
1.7.3.4.	Wet Wrap Therapy	31
1.7.3.5.	Banhos com aditivos	32
2.	Psicodermatologia	33
2.1.	História	33
2.2.	Conceito	35
2.3.	Avaliação médica	36
2.4.	Classificação	37
2.4.1.	Doenças psiquiátricas primárias	37
2.4.2.	Doenças psiquiátricas secundárias	38
2.4.3.	Doenças psicofisiológicas	38
2.5.	<i>Stress</i> e impacto psicológico	38
2.6.	Fisiopatologia	41
2.7.	Terapêutica	42
2.7.1.	Terapêutica não-farmacológica	43
2.7.2.	Terapêutica farmacológica	44
3.	Estudo de caso	46
3.1.	Objetivos	46
3.2.	Metodologia	46
3.3.	Descrição e análise	47
4.	Conclusão	54
5.	Referências bibliográficas	55
6.	Anexos	63
6.1.	Anexo 1	63
6.2.	Anexo 2	64

Índice de Figuras

Figura 1.1. – Pápulas nas bochechas (bebé)	4
Figura 1.2. – Lesões nas fossas poplíteas (criança)	4
Figura 1.3. – Mão com escoriações e liquenificação (criança)	4
Figura 1.4. – Liquenificação na fossa antecubital/área flexural dos braços (adulto)	4
Figura 1.5. – Lesões nas pernas (adulto)	5
Figura 1.6. – Lesões na área flexural das pernas (adulto)	5
Figura 1.7. – Alergia de contacto ao couro	15
Figura 3.1. – Resumo esquemático da evolução da terapêutica de R.S. ao longo do tempo	45
Figura 3.2. – Liquenificação na área flexural do braço (R.S.)	50
Figura 3.3. – Lesão na zona posterior da coxa (R.S.)	50
Figura 3.4. – Resultados da avaliação SCORAD (R.S.)	52
Figura 6.1. – Modelo do consentimento livre e informado	63
Figura 6.2. – Questionário HADS (página 1)	64
Figura 6.3. – Questionário HADS (página 2)	65

Lista de abreviaturas

5-HT – 5-hidrotriptina ou serotonina

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AZA – Azatioprina

C_{máx} – Concentração máxima

CHMP – Comité de Medicamentos de Uso Humano, de *Committe for Medicinal Products for Human Use*

CSA - Ciclosporina

DA – Dermatite atópica

EMA – Agência Europeia do Medicamento, de *European Medicines Agency*

FHN – Fatores de hidratação natural

FLG – Gene da filagrina, de *filaggrin gene*

HADS – Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar, de *Hospital Anxiety and Depression Scale*

IFN- γ – Interferão gama

MMF – Micofenolato de mofetil

MTX – Metotrexato

NEO-PI-R – *NEO Personality Inventory*

OR – *Odds ratio*

PCA – Ácido carboxílico pirrolidona, de *pyrrolidone carboxylic acid*

SCORAD – SCORing Atopic Dermatitis

TEWL – Perda de água transepidérmica, de *transepidermal water loss*

TSLP – Linfopoiétina estromal tímica, de *thymic stromal lymphopietin*

VDR – Recetor da vitamina D, de *vitamin D receptor*

WWT – *Wet wrap therapy*

1. Dermatite Atópica

A pele, maior órgão do corpo humano, assume a sua importância funcionando como uma barreira que, por um lado, protege o organismo da entrada de agentes estranhos como alérgenos ou microrganismos indesejáveis e, por outro, reduz a perda de água para o exterior. Uma característica que abrange muitas dermatoses incluindo a Dermatite Atópica ou Eczema Atópico é o comprometimento funcional da barreira cutânea, que leva a um aumento da perda de água transepidérmica (TEWL – *transepidermal water loss*) e da permeabilidade a alérgenos, resultando num risco mais elevado de alergias e hipersensibilidade cutânea. (7,8)

1.1. Etiologia

“Dermatite” e “eczema” são, atualmente, dois termos usados como sinónimos apesar de terem etiologias diferentes. Por um lado, “dermatite” deriva do grego *derma* que se refere à pele. “Derme” é a composição da pele abaixo da membrana basal, enquanto “epiderme” se refere à equivalente acima. Isto pode, então, levar a que alguns investigadores não optem por esta nomenclatura, por considerarem que a palavra “dermatite” se pode cingir à inflamação apenas da parte inferior da membrana basal. Por outro lado, “eczema”, também do grego, surge a partir de *ekzein* que significa ferver, referindo-se às “bolhas” microscópicas que ocorrem na epiderme. Tem, por isso, uma conotação puramente descritiva. Assim, nenhum dos termos é preferível ao outro, a escolha relativamente ao seu uso é totalmente arbitrária e dependente de quem a adota. Nesta dissertação, a doença será referida como Dermatite Atópica (DA). (1,9)

Estes dois termos (dermatite e eczema) podem contemplar várias doenças com distribuições cutâneas, morfologia e fatores exacerbatantes distintos e característicos. Desta forma, é importante analisar também a origem da palavra “atopia”. Associada ao termo grego *topos* que significa lugar, “atopia” remete, neste caso, para algo “fora do lugar”, incomum. Em 1923, dois alergologistas, Coco e Cooke, referiram-se ao termo “atopia” como uma hipersensibilidade anormal a alérgenos ambientais. No entanto, foi só em 1933 que surgiu a associação dos termos em Dermatite Atópica, apesar de já

haverem descrições correspondentes à desta doença em escritos antigos de origem chinesa e romana. (1,9)

1.2. Caracterização

A DA é uma doença inflamatória, cutânea, não contagiosa, com fases marcadas de exacerbações e remissões. Caracteriza-se por um elevado prurido, xerose (pele extremamente seca), lesões eritematosas, por vezes liquenificação da pele e ainda uma maior suscetibilidade à ocorrência de infeções, principalmente por *Staphylococcus aureus*. A pele apresenta-se com uma epiderme de espessura reduzida, baixa coesão entre os corneócitos e pouco hidratada. Muitas vezes, surge associada a uma história familiar de atopia, nomeadamente a asma, rinite alérgica, conjuntivite e alergias. (2,10-13) Quanto a estas últimas, as mais frequentes ocorrem face a ácaros, ovo, proteína do leite, pólen e pelos dos animais. (8)

Apesar de, tipicamente, não ser uma doença que ponha vidas em risco, quando negligenciada ou com tratamento inapropriado pode ter consequências muito prejudiciais. (14) Muitos estudos relatam que a DA tem um impacto bastante significativo na qualidade de vida, não só dos doentes, como também das suas famílias, sendo, inclusivamente, considerada a que provoca uma maior redução subjetiva deste parâmetro entre várias doenças de pele. (15,16) Através de uma avaliação parental e quando comparada com outras doenças de carácter mais geral, esta dermatite demonstrou ainda ter uma maior interferência na qualidade de vida do que doenças como a diabetes *mellitus* e a fibrose cística. A DA pode afetar negativamente o sono devido ao intenso prurido que provoca, o que leva a uma alteração do desempenho escolar/laboral, do comportamento e ainda da atividade social. Pode afetar também a escolha de atividades desportivas a praticar, bem como locais de trabalho e de férias. (11,17)

Na década de 60 do século XX, a DA era considerada uma doença pediátrica, dado que, na grande maioria dos casos, desaparecia ainda durante a infância ou, na pior das hipóteses, na puberdade. A partir da década de 80, começou-se a verificar um aumento do número de casos novos ou persistentes em idades superiores (adolescentes e jovens adultos), principalmente nos países mais industrializados. No começo do século XXI, a mesma tendência foi verificada entre os idosos. (18)

De acordo com alguns autores, esta doença pode ser classificada em 2 tipos: extrínseca e intrínseca. De uma forma geral, o primeiro tipo caracteriza-se por uma sensibilidade a alérgenos ambientais, mediada por anticorpos IgE. Por outro lado, a intrínseca apresenta níveis de IgE no soro dentro dos valores de referência, que resultam de uma baixa sensibilidade a alérgenos ambientais. Esta última é, então, considerada não-alérgica. (18,19) Contudo, e mais recentemente, há também investigadores que defendem que não deverá haver qualquer divisão/categorização da doença, dado que esta não aporta qualquer utilidade. As razões para tal prendem-se com o facto de o grau de sensibilização a um antigénio específico e, com isso, os níveis de IgE no soro, variarem ao longo do tempo num mesmo indivíduo. Isto verifica-se de forma mais notória nos primeiros anos de vida, dificultando então a categorização supramencionada da DA. (20)

1.3. Sintomas

De uma forma geral, a pele atópica é muito seca e sensível. Esta patologia é responsável pelo aparecimento de manchas secas e descamativas em diversos locais do corpo, dos quais se salientam o couro cabeludo, torso, zonas de flexão dos braços (fossa antecubital) e face. (11) Uma pele sensível facilmente responde a agressões externas conferindo uma sensação de repuxamento, rubor, um prurido anormal e até mesmo formigueiro. (21)

O prurido é uma das principais características da DA e pode definir-se como uma perceção cutânea que leva a um coçar intenso e, conseqüentemente, à exacerbação das lesões cutâneas, através da inflamação. O coçar como resposta ao prurido inicia, então, um ciclo que se vai acentuando e que, frequentemente, se cruza com a baixa autoestima, estigmatização e depressão, afetando de forma direta e indireta o quotidiano do indivíduo. Concomitantemente, o forte prurido dificulta tanto o adormecer como o sono contínuo durante a noite. Um estudo numa população pediátrica revelou que, durante o sono, um grupo com DA apresenta um nível de mobilidade situado nos 12,7%, o que contrasta com estudos anteriores de grupos sem a doença, nomeadamente o de Goodlin-Jones *et al.*, que apresentava valores correspondentes no controlo de 9%. Isto indica que a amostra afetada pela doença tem uma pior qualidade do sono e, por esse motivo, um maior *stress* e irritabilidade no dia-a-dia. (22-24)

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
Dermatite Atópica como Psicodermatose: estudo de caso

A faixa etária do doente, nomeadamente no que diz respeito a características mais específicas como a distribuição corporal das lesões, é um fator preponderante. Assim, tipicamente e de acordo com as características sintomáticas, a DA pode manifestar-se de forma diferente em 4 grandes faixas etárias. Até aos 2 anos, as lesões agudas são dominantes. Surgem pápulas edematosas nas bochechas (**figura 1.1**) e ainda algumas placas com crosta e exsudado. As zonas do couro cabeludo, pescoço, extremidades e tronco podem ainda ser atingidas, ao contrário da zona da fralda que raramente é afetada. Entre os 2 e os 12 anos, as lesões agudas ainda aparecem, mas as crónicas com liquenificação são as mais prevalentes. Tendem a ocupar as fossas poplíteas (**figura 1.2**) e antecubital e as zonas periorificiais da face. A xerose assume um papel mais importante e, muitas vezes, os pulsos e mãos apresentam crostas/escoriações e exsudado (**figura 1.3**). (25,26)



Figura 1.4 - Pápulas nas bochechas (27)



Figura 1.4 - Lesões nas fossas poplíteas (criança) (27)



Figura 1.4 - Mão com escoriações e liquenificação (criança) (27)



Figura 1.4 - Liquenificação na fossa antecubital/área flexural dos braços (adulto) (12)

Nos adolescentes e adultos até cerca dos 60 anos, as lesões têm tendência a cingir-se às zonas clássicas da cabeça, pescoço e áreas flexurais (**figura 1.4, figura 1.5, figura 1.6**). Nas mulheres, é ainda comum encontrarem-se lesões na zona periorbital. Quando persiste na idade adulta, esta doença tem tendência a tornar-se mais severa. A presença desta patologia em idosos é cada vez mais notória e caracteriza-se por uma eritrodermia excessiva aliada a um elevado prurido. Nesta faixa etária mais avançada, é importante ter em conta que o diagnóstico deverá ser diferencial de forma a excluir casos de dermatite de contacto alérgica e linfomas cutâneos das células T, para que o tratamento seja o mais adequado. (25,26)



Figura 1.6 - Lesões nas pernas (adulto) (1)



Figura 1.6 - Lesões na área flexural das pernas (adulto) (1)

1.4. Epidemiologia

À data de 2015, de acordo com Silverberg *et al.*, estimavam-se que houvesse um total de cerca de 280 milhões de casos de DA em todo o mundo, tornando-a assim uma das mais comuns e prevalentes doenças de pele existentes. (28) Os dados epidemiológicos não são coincidentes entre si, contudo, prevê-se que entre 10 a 30% das crianças e até 10% dos adultos padeçam desta doença cuja incidência parece permanecer inalterada consoante se trate do género masculino ou feminino. No que diz respeito ao início do desenvolvimento da patologia, em 50% dos casos acontece até completarem 1 ano de idade e 30% entre os 1 e 5 anos. A maioria dos casos aparece de

forma muito precoce, dado que a barreira cutânea ainda não está totalmente desenvolvida e a pele está num estado mais sensível. Nos bebés até aos 2 anos, a epiderme e o estrato córneo apresentam-se 20% e 30% mais finos, respetivamente, quando comparados com as mesmas estruturas nos adultos (2,4,19). Quando tem início ainda em criança, 4 em cada 10 casos persiste na fase adulta. As comorbilidades de atopia como a asma e a rinite alérgica encontram-se também em cerca de 40% dos doentes. (29) Nas últimas 3 décadas, estima-se que a incidência da doença tenha aumentado entre 2 a 3 vezes, em todo o mundo. Estes dados tornam-se ainda mais notórios nos países industrializados, quando comparados com os países em desenvolvimento. Por um lado, o aumento da terapêutica nos países desenvolvidos tem acompanhado a tendência crescente do número de casos diagnosticados, nos últimos anos. Por outro, a incidência de casos nas zonas rurais é significativamente menor quando comparada à das zonas urbanas, o que levanta a hipótese da importância do estilo de vida e do ambiente como causas ou fatores exacerbantes relativamente à patologia cutânea em causa. (28,30,31)

1.5. Causas

Apesar de os fatores causais da DA ainda não estarem totalmente esclarecidos, sabe-se que é uma doença multifatorial e complexa. A predisposição genética direcionada para o comprometimento da barreira cutânea aliada à exposição a certos agentes ambientais/alérgenos e ainda a uma desregulação da resposta imunitária podem levar à ativação de processos inflamatórios na pele aumentando, assim, a probabilidade de o indivíduo ter DA. Estes diferentes parâmetros acabam por estar ligados entre si e nunca, ou muito raramente, há uma causa única para a DA. (32)

Esta interligação entre as várias causas originou 2 hipóteses. A primeira é denominada *Inside-Out*, segundo a qual o principal problema reside no sistema imunitário do indivíduo, que apresenta uma sensibilização excessiva aos anticorpos IgE, induzindo, assim, mais fácil e rapidamente a resposta inflamatória. O comprometimento da barreira cutânea aparece de forma secundária. A segunda hipótese para explicar a DA, *Outside-In*, considera que o principal problema surge na barreira cutânea anormal, sendo esta a responsável pela maior suscetibilidade aos alérgenos, levando, conseqüentemente, à sensibilização excessiva aos IgE e, com isso, ao fenómeno

inflamatório exacerbado. Atualmente, começa a considerar-se uma fusão das duas teorias. (33,34)

Para além disto, é ainda importante referir que há outras condições que, apesar de não serem causadoras diretas da doença, são responsáveis pelos momentos de crise, os chamados fatores exacerbantes, entre os quais podemos destacar a alimentação e estados de personalidade. (35,36)

1.5.1. Predisposição genética

Por um lado, entre 20 a 30% e entre 40% a 50% das crianças, cujo pai/mãe ou ambos, respetivamente, que têm uma história de DA, desenvolvem também os sintomas correspondentes a esta patologia. Por outro, estudos em famílias e em irmãos gémeos demonstraram uma elevada carga genética associada à DA. (35,37)

1.5.1.1. Gene da Filagrina

Foi apenas em 2006 que se descobriu a mutação no gene da filagrina (FLG) e a sua importância na funcionalidade da barreira cutânea e nas doenças atópicas, particularmente na DA. (37,38) Já várias mutações neste gene foram identificadas, salientam-se, no entanto, as mais comuns, R510X e 2282del4, que são as que originam uma perda de função da proteína, sendo, portanto, consideradas mutações nulas. Estima-se que uma mutação no gene da FLG, de entre os vários tipos, esteja presente em cerca de 30% dos indivíduos com DA e em apenas 9% da população sem a doença. (13,39)

A filagrina é uma proteína que deriva da profilagrina e que é responsável por facilitar a diferenciação dos queratinócitos em corneócitos à superfície da pele e ainda pela agregação da queratina através de ligações dissulfeto, mantendo a integridade da epiderme. (3,40,41) Desta forma, os indivíduos que apresentam uma mutação nula no gene da FLG enfrentam como principal complicação uma baixa coesão entre os corneócitos (densidade de corneodesmosomas diminuída). Também os metabolitos da FLG – o ácido pirrolidona carboxílico (PCA) e o ácido urocânico – desempenham um papel crucial. Ambos são fatores de hidratação natural (FHN) da pele, contribuindo, assim, para que esta se mantenha tanto hidratada como com o pH devido (entre 4,5 e 5,5). Consequentemente, estas mutações que causam um decréscimo da concentração de FLG, PCA e ácido urocânico levam a uma maior TEWL e a um pH da pele aumentado

que facilita a proliferação bacteriana, outra das características muito comuns na DA. É ainda importante referir que a baixa expressão de FLG é verificada tanto na pele com lesões como na pele, aparentemente, são, que num indivíduo com DA, se apresenta também ela, de uma forma geral, mais desidratada. (38,42–44)

Para além da desidratação e da variação do pH, também a entrada de alérgenos através da pele está facilitada na presença deste tipo de mutações. Um bom exemplo disto é o níquel (elemento eletrofílico) que forma uma ligação covalente com a filagrina (rica em histidina que garante as propriedades nucleofílicas da molécula) e, possivelmente, com o ácido urocânico. Este metal encontra-se em vários produtos/objetos do quotidiano, como moedas, bijuteria, pilhas, entre outros. Logo, quando a barreira cutânea está comprometida devido a estas mutações, o níquel penetra mais facilmente no organismo, havendo um risco superior de toxicidade e/ou alergia de contacto. (8)

1.5.1.2. Mecanismo da Vitamina D no organismo

A relação entre a vitamina D e os intervenientes no seu mecanismo no organismo e a DA é controversa, havendo tanto estudos que a corroboram como outros que não a sustentam. (45)

A vitamina D é conseguida maioritariamente através da alimentação e da síntese dérmica após exposição solar. No fígado, é hidroxilada e convertida a calcidiol – 25(OH)D – uma pró-hormona que se liga à proteína de ligação à vitamina D, de forma a ser dirigida aos queratinócitos. Já nas células epidérmicas, o CYP27B1 converte o calcidiol a 1,25(OH)D – calcitriol, a forma ativada da vitamina D no organismo que, por sua vez, se liga aos recetores da vitamina D (VDR – *vitamin D receptor*). No núcleo dos queratinócitos, este complexo forma um heterodímero ao associar-se ao recetor do retinóide, possibilitando a ligação a regiões promotoras do DNA. Deste modo, o complexo permite alterar a expressão de diversos genes, nomeadamente os relacionados com a funcionalidade da barreira cutânea, como a filagrina, involucrina, loricrina e a transglutaminase epidérmica. (46,47)

Salienta-se um estudo de Hallau *et. al* que incidiu nos polimorfismos mais comuns dos genes que codificam os CYP27B1 e CYP24A1, que sintetizam e inativam o calcitriol, respetivamente. A análise génica teve por base 281 indivíduos com DA e 278 saudáveis (controlo) e concluiu que o alelo rs2248359-major C do CYP24A1 se

encontrava mais expresso no primeiro grupo do que no grupo-controlo, com um *odds ratio* (OR) de 2,5 e intervalo de confiança de 95%. Nos indivíduos com uma DA mais severa, o OR é ainda mais significativo, assumindo um valor de 3,5, para o mesmo intervalo de confiança. Estes resultados evidenciam um aumento da expressão do mRNA e, com isto, uma maior inativação do calcitriol nos indivíduos com DA e, assim, uma menor atividade do VDR. Os resultados obtidos entram em concordância com estudos prévios que associavam este alelo do CYP24A1 à presença de asma alérgica, outra doença atópica. (47)

Outro estudo, desta vez de Mesquita *et al.*, envolvendo uma amostra de 69 crianças do Hospital Universitário de Brasília, teve como objetivo avaliar os efeitos do calcidiol e da hormona da paratiróide intacta na DA. Esta hormona relaciona-se de forma inversa com a vitamina D e pode influenciar tanto a síntese de péptidos antimicrobianos como a homeostase cutânea. Contudo, e ao contrário dos resultados positivos que se observaram nas pesquisas da equipa de Hallau *et al.*, neste caso não se registou qualquer correlação entre os objetos de estudo. (45)

Concluindo, a deficiência de vitamina D ou mutações em genes que intervenham no seu mecanismo no organismo não é considerada diretamente causal nem exacerbante, mas pode no futuro assumir-se como uma base para uma terapêutica farmacológica, se se confirmar a sua influência direta na patologia. (47)

1.5.2. Comprometimento da barreira cutânea

A barreira cutânea é uma estrutura muito complexa. Um dos seus constituintes mais importantes é a epiderme, composta por 4 camadas, entre as quais a mais externa, o estrato córneo. Muitas vezes, este último é definido, de forma metafórica, como uma barreira de “tijolo e cimento”, tratando-se, das cerca de 25 camadas de corneócitos e dos lípidos, respetivamente. (3,4,48) Os corneócitos são compostos por filamentos de queratina, por uma grande variedade de enzimas e por água e, externamente, são revestidos por um envelope cornificado que oferece robustez às estruturas, por meio de proteínas como a filagrina, a loricrina e a involucrina. O “cimento” do estrato córneo é formado, maioritariamente, por 3 tipos de lípidos: ceramidas, colesterol e ácidos gordos. No caso de uma pele sã, estes lípidos devem-se encontrar distribuídos proporcionalmente em 3:1:1, respetivamente. (3,4,13)

No caso dos indivíduos com DA, para além dos défices de proteínas constituintes do estrato córneo, principalmente devido a razões genéticas, como abordado anteriormente, verifica-se um decréscimo dos níveis de ceramidas. A isto acresce ainda o facto de a ceramida existente ser de cadeia curta, levando a uma organização lipídica anormal. Todas estas falhas aliadas impedem a correta funcionalidade do estrato córneo, fazendo com que este se torne permeável a alérgenos, substâncias irritantes, infeções, alterações devido a estímulos ambientais e ainda permitindo uma maior TEWL. Consequentemente, tanto a pele que apresenta lesão como a, aparentemente, sã, se torna muito seca e causa um intenso prurido no doente. (3,4,13) Deste modo, o comprometimento da barreira cutânea assume-se como uma das principais características da DA e uma das causas mais notórias da libertação de mediadores pró-inflamatórios. (3)

1.5.3. Intensificação da resposta imunitária

A nível da fisiopatologia da atividade imunológica, a DA segue o modelo T_H1/T_H2 , apresentando um padrão bifásico, consoante se trate de uma lesão crónica ou aguda. Assim, no primeiro tipo de lesões, encontram-se elevadas concentrações de interferão- γ (IFN- γ), IL-2, IL-12 e de fator de transformação de crescimento β_1 , segregados pelos linfócitos T_H1 . Destes, destaca-se o papel do INF- γ a nível da promoção de inflamação crónica e da estimulação da regeneração dos tecidos. Quanto às lesões agudas, são caracterizadas por níveis elevados de citocinas derivadas dos linfócitos T_H2 , entre as quais se evidenciam a IL-4, IL-5, IL-13 e a IL-31. Para além destas, sublinha-se ainda a presença concomitante de IL-22, resultante da atividade dos linfócitos T_H22 , associados a doenças de pele do foro alérgico. As IL-4 e IL-13 são responsáveis tanto pelo início da inflamação do tecido, como pelo estímulo da síntese de IgE. A IL-5 prolonga o tempo de vida dos eosinófilos; a eosinofilia, em conjunto com o aumento da proteína catiónica eosinofílica, está correlacionada com o grau de gravidade da DA. Por fim, a IL-22 e a IL-31 influenciam ao nível do decréscimo da funcionalidade da barreira cutânea. Esta última interleucina é ainda uma das causas da sensação de prurido. (49–51)

O conhecimento acerca das células T_H22 é recente e veio acompanhado pela descoberta, ainda que não totalmente esclarecida, da importância da função das T_H17 , linfócitos T reguladores, células dendríticas, mastócitos, eosinófilos e basófilos na inflamação cutânea. (52)

O papel da linfopoiética estromal tímica (TSLP) é extremamente relevante na fisiopatologia da DA. A expressão desta proteína na forma de queratinócitos é induzida por estímulos mecânicos, como o coçar em resposta ao prurido. A TSLP ativa também as células dendríticas que levam à proliferação das T_{CD4} , cuja diferenciação resulta nas T_H2 (fase aguda). Como suprarreferido, e entre outras citocinas, libertam-se as IL-31 que causam prurido, voltando a dar-se início ao ciclo e obtendo-se uma resposta cada vez mais intensa por parte do organismo. (52)

1.5.4. Agentes ambientais

Dado o marcado aumento da incidência da DA nas últimas décadas, particularmente nas zonas urbanas, a exposição a fatores ambientais ganhou cada vez mais relevância como uma causa desta patologia. Entre outras razões, o contacto com determinados tipos de alérgenos promove o prurido e, conseqüentemente, a libertação de anticorpos IgE específicos do alérgeno em causa. Isto provoca uma alteração na resposta imunológica do próprio organismo, desviando o equilíbrio T_H1/T_H2 no sentido da fase aguda da patologia (T_H2). (53)

Certos alérgenos destacam-se de outros no que diz respeito às reações que provocam, nomeadamente os ácaros cuja sensibilização é transversal a cerca de 85% dos doentes. (32)

1.5.4.1. Alérgenos ambientais/de contacto

Quer seja em ambiente externo ou interno, a exposição aos alérgenos faz-se, maioritariamente, por inalação, ingestão ou contacto cutâneo. (53)

Vários compostos em suspensão no ar têm sido estudados, bem como a sua influência na barreira cutânea. No que diz respeito aos agentes externos, as maiores preocupações recaem sobre as partículas emitidas pelos motores de combustão e fábricas/indústrias. A nível interno, o fumo do tabaco, sistemas de aquecimento e ares condicionados e alguns materiais de construção são poluentes que poderão ser prejudiciais aos indivíduos com DA, essencialmente ao provocar um aumento da TEWL. (53)

Quanto aos alérgenos de contacto são, por norma, diretamente irritantes para a pele e cruzam-se com os hábitos do quotidiano da maioria da população. Nos cosméticos, para além de outros compostos potencialmente irritantes, encontram-se

fragrâncias (com várias misturas de odores, bálsamo de Peru e cinemaldeído, por exemplo) e conservantes que aumentam a estabilidade dos produtos. Estes últimos podem ter diferentes composições: parabenos, isotiazolinas, formaldeído e os seus precursores, iodopropinil butilcarbamato e o metildibromo glutaronitrilo. Também produtos de cuidado capilar (soluções de ondas permanentes, comumente apenas designadas de “permanentes” e tintas para o cabelo) e ainda unhas artificiais ou vernizes podem provocar o mesmo efeito acima descrito. Paralelamente, a parafenilenodiamina (presente nas tatuagens temporárias), os detergentes e certos sabões e os metais (inclusive os presentes nos dispositivos médicos – *stents* intravasculares, implantes dentários, *pacemakers* ou o dispositivo intrauterino) podem provocar reações de hipersensibilidade cutânea, ainda mais nos indivíduos com DA com uma maior predisposição para as mesmas. (53)

1.5.4.2. Infeções oportunistas

O comprometimento da barreira cutânea aumenta a suscetibilidade de um indivíduo com DA vir a ser afetado por uma infecção oportunista, que pode ser do tipo bacteriana – a mais prevalente, fúngica ou viral, em situações mais pontuais. (54)

Estima-se que a colonização da pele por *Staphylococcus aureus* se encontre em 9 em cada 10 casos de DA, um número bastante diferente do que se verifica na população sã/controlo, que se situa em apenas 10%. A presença esta bactéria é causa de muitas recidivas da doença. (42,55)

Uma pele saudável tem bactérias que fazem parte da flora normal da mesma, numa relação mutuamente benéfica. Desta forma, destacam-se o *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis* e *Corynebacterium* que, entre outras funções, produzem proteínas que inibem o crescimento e proliferação de bactérias oportunistas. Do mesmo modo, quando a barreira cutânea sofre alterações, nomeadamente no seu pH, há uma alteração do microbioma da pele. Isto tem como maior consequência uma diminuição da imunidade inata, fornecida pela flora bacteriana, tornando a pele mais propensa a infeções oportunistas, sobretudo por *S. aureus*. (42)

Por si só, o *S. aureus* diminui a funcionalidade da barreira cutânea. Além disto, nos casos mais graves da doença, as toxinas segregadas por esta bactéria provocam uma estimulação da libertação de linfócitos T e B e de macrófagos, estimulando o fenómeno inflamatório e um aumento do prurido. Isto acontece dado que muitos doentes

produzem anticorpos IgE específicos contra as toxinas desta bactéria, convertendo-as em “superantigénios”. Nestes casos, a concentração de IgE específico no soro pode servir para avaliar a gravidade da doença e/ou infeção. (35,55) Para além dos IgE, os “superantigénios” produzidos pelo *S. aureus* estão ainda relacionados com os níveis de IL-4 no soro dos indivíduos com esta patologia. Destacam-se ainda como fortes indutores da IL-22 e IL-31 quando feitas comparações entre soros de pessoas com DA, psoríase e grupos sãos/controlo. A forte e fácil colonização de *S. aureus* e a resposta imunológica que este provoca no organismo são, então, os principais responsáveis pela manutenção da inflamação de forma crónica e pelas constantes recolonizações e suas respetivas consequências. (13)

1.5.5. Fatores exacerbantes

Há certos fatores ou ações que, num indivíduo saudável poderão ser inofensivas ou prejudiciais de uma forma mínima e que, no entanto, em indivíduos com DA podem ser a diferença entre iniciar um momento de crise com um prurido aumentado ou manter a doença em fase de remissão. Alguns destes fatores são os banhos excessivos sem hidratação da pele com o uso de emolientes, ambientes secos, temperaturas extremas – quer seja muito frio ou muito calor, exposição a fumos, suor, presença de animais de estimação em casa, ingestão de álcool, fricção com conseqüente sobreaquecimento da pele e ainda a exposição a certas substâncias potencialmente irritantes mesmo que não penetrem na pele, como a lã. Entre os vários fatores que poderão ser considerados exacerbantes e que merecem um foco especial, destacam-se alguns alimentos e o estado da personalidade. (54,56)

1.5.5.1. Alimentos

A sensibilidade/alergia a certos alimentos tem sido um tema controverso quando surge associado à DA, no entanto cada vez mais é aceite como um fator exacerbante, especialmente nos bebés e crianças. (53) Esta aceitação cruza-se, por um lado, com o facto de, mesmo com o aumento de aditivos alimentares, a incidência de reações adversas na população geral continuar num registo baixo ao contrário do que acontece na população com DA, que é cada vez maior. Por outro lado, este problema atinge os mais novos e tem tendência a ser ultrapassado com a idade, dado que a nível gastrointestinal a barreira funcional do trato e a imunidade da mucosa ainda não se

encontram totalmente desenvolvidas até aos 3 anos, sensivelmente, havendo uma maior facilidade de ocorrência de reações de hipersensibilidade. (53,57)

A exacerbação da DA devido ao consumo de certos alimentos faz-se através da chamada hipersensibilidade tardia mediada por células T. Os alimentos/substâncias contidas que mais contribuem para recidivas da doença são: a proteína do leite da vaca, o ovo, a soja, o trigo e alguns frutos secos como o amendoim e a avelã. (58) Apesar de a associação de certos alimentos à DA já ser mais aceite, de uma forma geral, o papel da dieta ainda não está totalmente estabelecido. Antigamente, em casos de atopia, era recomendado adiar ou evitar a ingestão de certos alimentos ou substâncias contidas no mesmo. Contudo, atualmente há quem defenda que, em certos casos, uma introdução precoce na dieta do(s) alimento(s) em causa é recomendada, de forma a diminuir a probabilidade de vir a desenvolver alergias ao mesmo. (59)

1.5.5.2. Estado da Personalidade

A DA tem um grande impacto na qualidade de vida dos doentes, influenciando o seu quotidiano de diversos modos, desde o trabalho ao lazer, passando pela diminuição da autoconfiança, prática de desportos, padrão de sono e interações sociais. A forma de um indivíduo pensar, sentir e se comportar afetam o modo como este reage ao *stress* e a conflitos. (36,60)

Tendo isto em conta, foi feito um estudo numa amostra de 44 portugueses diagnosticados com esta patologia, em que se cruzaram os dados obtidos pelo índice *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD) – que revela a gravidade da doença, e os do *NEO Personality Inventory* (NEO-PI-R), previamente validado na população lusa. O NEO-PI-R é um questionário que procura avaliar as 5 principais dimensões de personalidade: neuroticismo ou instabilidade emocional, abertura a novas experiências, extroversão, amabilidade e conscienciosidade. Ao contrário de outros estudos, este revelou que a maior consciência do indivíduo relativamente à sua doença vai diminuir a sua gravidade. A tomada de consciência em relação a algo está associada à metodologia, trabalho árduo, eficiência, organização e interesse/foco na realização de tarefas de uma forma eficaz. Fazendo um paralelismo com a doença, a presença dessa característica atua, provavelmente, de forma a aumentar a adesão à terapêutica e a diminuir o *stress*, mantendo mais facilmente a DA em fase de remissão, a médio e longo prazo. (26)

1.6. Diagnóstico

O diagnóstico de DA não é algo linear nem regido por normas. Para além da análise das características físicas da pele e da avaliação sérica, é também importante averiguar a história dermatológica familiar e pessoal do doente. (61)

Perante a avaliação da história dermatológica do indivíduo, deve explorar-se o seu comportamento social, situação financeira e laboral, bem como possíveis conflitos pessoais e/ou traumas e, quando aplicável, estabelecer uma relação temporal com o início de exacerbações da doença. É ainda importante que o doente seja capaz de descrever os seus próprios sinais e sintomas, nomeadamente o prurido. Em muitos casos, este sintoma e os momentos em que se acentua podem facilitar o estabelecimento de um paralelismo e associação a certos comportamentos/alturas da vida, denunciando um possível distúrbio psicossomático. (61)

No que diz respeito ao exame físico das características da pele, para além dos parâmetros típicos desta patologia, a distribuição das lesões também pode ser um sinal de que se trata de DA, mais particularmente de uma dermatite atópica de contacto. Por exemplo, lesões na face e pescoço podem denunciar o uso de certos cosméticos ou fragrâncias como causas; ou exacerbações contínuas na zona periumbilical e nos pés e pernas/tornozelos/pulsos podem dever-se a alergias a níquel, borracha ou couro (figura 1.7). (20)



Figura 1.7- Alergia de contacto ao couro (1)

Por fim, uma análise aos valores séricos de um indivíduo em que se suspeita que haja a presença de DA pode ser um complemento bastante útil. Elevadas concentrações

de IgE no soro são comuns na Síndrome de Hiperimunoglobulinemia E, o que pode ser mal interpretado numa situação de DA em que os níveis de IgE séricos podem ser tão ou mais elevados do que na patologia anterior, conforme a gravidade da inflamação cutânea. (20) Apesar de até agora se desconhecer o impacto das IL-16 na sintomatologia e o papel na exacerbação da doença, sabe-se que os níveis desta interleucina no soro de indivíduos com DA são significativamente mais elevados dos do que em grupos controlo saudáveis ou mesmo em grupos com psoríase ($P < 0,001$). Também se verificam mais casos de eosinofilia, não tendo sido, no entanto, estabelecida qualquer relação entre as IL-16 e os níveis de eosinófilos no sangue. (62) Ainda relativamente às interleucinas, vários estudos confirmam a presença, numa concentração significativamente mais elevada, de IL-13, IL-21 e IL-31 no soro destes doentes, quando comparados com grupos controlo. Concluindo, e no que concerne à análise hematológica, é difícil definir um só biomarcador objetivo e específico para a DA. Os valores séricos no seu conjunto servem como complemento e para corroborar suspeitas que tenham tido início na análise dermatológica e física do indivíduo. (20,62-64)

1.7. Terapêutica

Dado que a DA não tem cura, o principal objetivo da terapêutica prende-se com proporcionar uma melhoria da qualidade de vida ao indivíduo. (10) Assim, de uma forma geral, isto consegue-se reduzindo os sintomas – através do restabelecimento da barreira cutânea, da inibição da reação inflamatória e da diminuição do prurido – e, a longo prazo, controlando a doença e possíveis exacerbações. Um investimento na educação para a saúde e promoção da adesão à terapêutica junto dos doentes e das suas famílias também já demonstrou ter efeitos benéficos no controlo da doença. (3)

Um dos primeiros passos para lidar com a DA é identificar e evitar condições que possam ser causadoras de crises, ou seja, fatores exacerbantes. Assim, será possível diminuir a gravidade da doença e o número de crises, bem como promover um alívio dos sintomas que esta provoca. Grande parte dos fatores exacerbantes podem ser evitados com pequenas alterações no quotidiano, nomeadamente a nível do ambiente doméstico, higiene, roupa e alimentação. Desta forma, destacam-se o maior controlo da humidade e da temperatura para que nenhum destes parâmetros atinja valores extremos (nem muito baixos nem muito altos); o uso de produtos de higiene e

cosméticos com tensioativos pouco agressivos, sem fragrâncias e com um pH o mais semelhante possível ao da pele; e preferir roupas suaves sem tecidos ou fibras irritantes, em vez de outros de características opostas, como a lã. Ainda acerca da roupa, também a lavagem é importante para eliminar ao máximo as substâncias potencialmente irritantes, particularmente através do uso de detergente líquido e não em pó e de um ciclo de enxaguamento extra. Por fim, e apesar de nem todos os indivíduos apresentarem alergia a alimentos ou componentes destes, quando isto se verifica, são também agentes que potenciam exacerbações da doença e que se devem, por isso, evitar. (65–67)

1.7.1. Terapêutica tópica

Os agentes tópicos, destacando-se, em primeiro lugar, os hidratantes e depois os corticosteróides e inibidores da calcineurina, são um dos principais pilares da terapêutica da DA. A hidratação é transversal a todos os casos, independentemente da gravidade dos mesmos. Já os corticosteróides e os inibidores da calcineurina surgem como terapêutica em situações que não se solucionam apenas com hidratação diária, sendo nos casos mais graves administrados concomitantemente com terapêutica sistémica. (68)

Tanto os corticosteróides como os inibidores da calcineurina atuam como anti-inflamatórios ao diminuir a proliferação das células epidérmicas. Também por esta razão, os tratamentos prolongados com estas classes de fármacos não são aconselhados devido aos efeitos adversos que podem causar, particularmente alterações prejudiciais na barreira cutânea e um aumento da TEWL. (68)

Um dos principais desafios da terapêutica tópica é a falta de adesão à terapêutica. No caso das não-farmacológicas – hidratação – é requerido um uso regular e contínuo, tanto em situações de crise como em situações de remissão, o que nem sempre é cumprido pelo doente. Quanto à terapêutica tópica farmacológica, a resposta do organismo é mais lenta do que quando comparada com a terapêutica sistémica. Para além disso, a relativa segurança e eficácia de fármacos administrados por via oral, como a ciclosporina, e ainda o receio em aplicar corticosteróides devido aos possíveis efeitos adversos que podem advir da longa exposição a este fármaco, fazem com que a adesão à terapêutica seja colocada em causa. (60,68)

Embora, de uma maneira geral, a preferência dos doentes recaia sobre os tratamentos orais, um estudo de Kim *et al.*, de 2016, suporta a administração simultânea de agentes tópicos e sistêmicos, particularmente a ciclosporina. Este estudo concluiu que, apesar de o tratamento e a recuperação do indivíduo em momentos de crise não se alterar significativamente face a um tratamento puramente sistémico, o sinergismo entre as duas terapêuticas permite, frequentemente, diminuir as doses do fármaco sistémico e a duração de crises futuras, bem como prolongar as fases de remissão. Ainda acerca da terapêutica tópica, é importante salientar a dificuldade em avaliar o seu impacto recorrendo a placebos, dado que, mesmo sem substância ativa, também estes podem acabar por hidratar a pele e, assim, ter influência no tratamento das crises nesta doença. (68)

1.7.1.1. Hidratantes

Face a um filme hidrolipídico pouco consistente e a uma desidratação extrema, características presentes na pele atópica, a aplicação de hidratantes tópicos assume um papel fundamental na melhoria da funcionalidade da barreira cutânea. (69)

A hidratação é considerada uma terapêutica de 1^a linha nos casos mais simples e uma “terapêutica coadjuvante” na DA de gravidade intermédia ou elevada. No entanto, esta segunda designação não deve colocar em causa a importância da reposição hídrica que, ao reduzir a xerose, o eritema, as fissuras na pele e o prurido, se assume como um elemento-chave na terapêutica não-farmacológica de muitas patologias cutâneas, entre as quais a DA. (66,67,70)

Enquanto grupo, o objetivo dos hidratantes é conferir ou restaurar a hidratação no estrato córneo. Assim, isto pode ser conseguido de diversas formas: através de humectantes, de substâncias com capacidade oclusiva, de FHN e de emolientes. Muitos componentes das formulações semissólidas podem encontrar-se inseridos em mais do que uma categoria. (70,71)

Os humectantes são substâncias higroscópicas que, quando incorporadas num creme e aplicadas na pele, atraem a água à superfície cutânea. Os mais comuns são a glicerina, o sorbitol, a ureia e os α -hidroxiácidos. Elevadas concentrações destas substâncias podem tornar-se irritantes, daí não serem considerados os preferenciais para ser aplicados na pele atópica. Os hidratantes do tipo oclusivo formam uma camada impermeável externamente à pele e impedem a TEWL. Um exemplo é a lanolina que

também é pouco utilizada na pele com esta patologia, pois surge, recorrentemente, associada a reações alérgicas de contacto. Em 1959, surge pela primeira vez uma referência aos FHN, uma combinação de diferentes aminoácidos livres, ácido urocânico, sais inorgânicos, açúcares, ácido láctico e ureia. A maioria destes compostos tem a capacidade de atrair água do exterior, mesmo que a humidade ambiente seja baixa. Finalmente surgem os emolientes, vistos na Dermatologia como o mais eficaz meio de combate à desidratação da pele, dada a sua capacidade de preencher os espaços entre os corneócitos e, mesmo não sendo oclusivos, funcionar como uma barreira contra a perda de água. Preparações com substâncias emolientes – entre as quais o ácido hialurónico e os ácidos gordos – contêm, muitas vezes, antipruriginosos bem como queratolíticos e ureia, facilitando a absorção e reposição hídrica. (70,71)

Os emolientes contêm lípidos misturados com água. Consequentemente, diferentes proporções destes constituintes originam consistências também elas distintas: quanto menos água for usada, mais gordurosa será a formulação e, nos casos de pele atópica, mais eficiente. Várias formas farmacêuticas podem ser aconselhadas tendo em conta a gravidade da doença e a preferência do próprio doente, assim, destacam-se as loções, os geles, os cremes e as pomadas. (66,69)

Formulações mais leves como as loções, os cremes e os geles tendem a ser mais apelativos do ponto de vista cosmético, devido à sua elevada quantidade de água que não deixa resíduos na pele nem na roupa e se torna mais fácil de aplicar. Contudo, isto acaba também por ser uma desvantagem, pois ao serem absorvidos mais rapidamente pela pele, são menos eficazes na hidratação cutânea e exigem também aplicações mais frequentes. Por outro lado, preparações mais espessas e densas como as pomadas não são tão aceites pelo doente, devido à sua textura. No entanto, é também isto que as torna mais eficazes a reduzir a TEWL e restaurar a barreira cutânea nas peles mais secas, ao mesmo tempo que se distinguem por terem um efeito mais prolongado. (66,69,70).

A escolha da forma farmacêutica deve ter em conta, para além da eficácia deste, a opção pessoal do doente e a facilidade que este tem na aplicação do hidratante, fatores que afetam diretamente a adesão à terapêutica. Desta forma, muitas vezes a preferência recai pelas formulações mais leves e menos gordurosas durante o dia, que proporcionam um maior conforto, e pelas pomadas à noite, como tratamento mais prolongado. (70)

No que diz respeito à frequência das aplicações do hidratante, não há um consenso entre os médicos. No entanto, sabe-se que a pele deve ser hidratada várias vezes ao dia para minimizar ao máximo a xerose, sendo particularmente importante que isto aconteça após o banho, tanto em alturas de crise como de remissão para evitar recidivas. O hidratante deve ser aplicado suavemente e na direção do crescimento do pelo, de forma a evitar que se crie prurido, calor e para que pelos não encravem nem causem inflamação. A hidratação deve ser feita em toda a pele, mas com um maior foco de incidência nas zonas tipicamente mais secas. Não só após mas também durante o banho se deve hidratar a pele, neste caso, com recurso a óleos emolientes específicos para situações cutâneas de atopia, isto é, que não seque a pele nem sejam potencialmente irritantes. Tendo isto em conta, salienta-se ainda a necessidade de os banhos não serem prolongados ou a uma temperatura demasiado elevada, evitar sabões uma vez que removem os óleos naturais da pele e que, no fim, a pele seja seca suavemente e não friccionada, para minimizar possíveis origens de focos inflamatórios. (66,69)

Enquanto numa primeira abordagem a hidratação assume um papel fundamental na DA, a sua ação em conjunto com outras terapêuticas tópicas ainda não está totalmente esclarecida nem amplamente estudada. A exceção acontece com os inibidores da calcineurina tópicos, cujas indicações advertem para um espaço de 2 horas até que o hidratante possa ser aplicado sem interferir na farmacocinética do medicamento. (70)

Vários estudos suportam o papel da hidratação nas doenças cutâneas. Um deles foi por Bianchi *et al.* que acompanhou dois grupos com DA: A com 28 e B com 26 participantes, durante 28 dias, diferindo estes apenas na presença de emolientes na higiene diária do primeiro grupo, ficando o segundo como controlo. Após as 4 semanas, o grupo que aplicou o produto de higiene emoliente 2 vezes por dia registou uma redução no nível de SCORAD dos participantes ($p < 0,001$), no prurido ($p = 0,06$), na xerose ($p = 0,06$), na TEWL em 34% ($p = 0,06$) e na expressão no gene da involucrina – frequentemente aumentado em muitas doenças inflamatórias cutâneas – em 37% ($p = 0,001$), parâmetros que se mantiveram inalterados no grupo B. Para além disto, o controlo registou uma proliferação de *S. aureus*, cujos valores se mantiveram estagnados no grupo A. Estes resultados sugerem que os emolientes inibem a proliferação destas bactérias ao alterar a expressão do gene da involucrina, restaurando

assim a barreira cutânea e, conseqüentemente, contribuindo para a diminuição da frequência e gravidade das crises. (72)

Concluindo, dada a influência positiva que têm em vários aspetos que contribuem para uma pele saudável, os hidratantes emolientes não devem ser considerados opcionais, mas sim um coadjuvante em doenças de pele que necessitem de um aporte extra de hidratação, como a DA. (70)

1.7.1.2. Imunossupressores

Os corticosteróides tópicos são a primeira linha de tratamento farmacológico à qual se recorre quando a terapêutica não-farmacológica se revela insuficiente para controlar por si só as crises. Funcionam como anti-inflamatórios e imunossupressores ao inibir os mecanismos de produção de antigénios e, assim, a reduzir a libertação de citocinas pró-inflamatórias. Os efeitos adversos mais comuns dos corticosteróides tópicos aquando da administração prolongada são a atrofia da pele, estrias, telangiectasias, hipopigmentação e o aumento do crescimento do folículo piloso. (65,66)

Em relação à posologia, apesar de não haver consenso, sabe-se que esta deve ser adequada consoante os sintomas na altura específica do tratamento e a fase da doença. Algumas normas que há dirigidas a esta doença – entre as quais da *Joint Task Force*, da *American Academy of Dermatology* e da *European Academy of Dermatology and Venerology* – referem 1 a 2 aplicações diárias durante 3 a 6 dias em alturas de crise e 1 a 3 aplicações semanais em fase de remissão para prevenir novas inflamações. A transição da posologia da fase de crise para a manutenção deve ser feita de forma progressiva para evitar que o organismo reaja com efeito *rebound*. (67,73)

Os inibidores da calcineurina são uma segunda linha terapêutica de anti-inflamatórios tópicos que surge quando o efeito dos corticosteróides é insuficiente ou não é recomendado ou quando os seus efeitos adversos pesam mais do que os benefícios que os fármacos apresentam. (65,67)

Até à data, a EMA autorizou a comercialização do tacrolimus em pomada e do pimecrolimus em creme, ambos anti-inflamatórios uma vez que bloqueiam a calcineurina – proteína fundamental para a ativação das células T e assim, previnem a transcrição da citocinas, por mecanismos semelhantes aos dos corticosteróides; e anti-pruriginosos, pois impedem a desgranulação dos mastócitos. (66) Em alturas de crise, as mesmas normas referidas anteriormente referem aplicações bidiárias nas zonas que

apresentam inflamação e prurido mais intensos, sendo estas reduzidas para 3 aplicações por semana, nas alturas de remissão para profilaxia de exacerbações. (67,73)

Ainda há poucos estudos acerca da combinação de corticosteróides com inibidores da calcineurina tópicos, no entanto, já está estabelecido que a monoterapia da segunda classe referida em adultos e crianças a partir dos 2 anos apresenta um perfil de segurança superior relativamente à primeira. Contudo, o tacrolimus e pimecrolimus podem ter também efeitos adversos, nomeadamente alguma sensação de queimadura ou picada no local da aplicação, que têm tendência a desaparecer após algumas aplicações. Tendo isto em conta, é recomendável que os doentes sejam avisados previamente destes efeitos, de forma a evitar o abandono prematuro da terapêutica. (65,66,73)

1.7.2. Terapêutica sistémica

Quando a DA é grave e nem a terapêutica tópica nem outras coadjuvantes são suficientes, recorre-se a fármacos que atuem de forma sistémica. Cerca de 10% dos adultos com DA tomam medicamentos com ação a nível sistémico em pelo menos uma dada altura da história da doença, enquanto nas crianças muito raramente isto acontece. (74,75)

Há uma grande variedade de fármacos pertencentes a esta categoria que podem ser utilizados, principalmente porque há poucas normas existentes que uniformizem a terapêutica. Assim, os mais comuns são a ciclosporina, o micofenolato de mofetil, o metotrexato e a azatioprina, dos quais apenas o primeiro não é usado em *off-label*. Para além destes, também alguns anti-histamínicos, anti-infecciosos e medicamentos biológicos podem ser benéficos para o doente com DA. (74,75)

1.7.2.1. Imunossuppressores

Fármacos imunossuppressores administrados por via oral são necessários quando as exacerbações da doença são recorrentes, mesmo com terapêutica farmacológica tópica a ser utilizada e quando a qualidade de vida do indivíduo se encontra seriamente afetada. Os imunossuppressores descritos seguidamente são referidos na literatura como bastante eficazes nas crises de DA, quando comparados com outros fármacos sistémicos. (67)

A ciclosporina (CSA) é um dos fármacos mais estudados para a DA moderada a severa e ocupa a 1ª linha na medicação sistémica para doença, quando anti-histamínicos orais não aliviam os sintomas. O seu uso para esta indicação terapêutica foi aprovado em muitos países, incluindo Portugal, não abrangendo, no entanto, grávidas e crianças. É um inibidor da calcineurina que, tal como acontece com os agentes tópicos pertencentes a esta classe farmacológica, inibe a produção de IL-2 e a proliferação de linfócitos T, travando assim o fenómeno inflamatório. A posologia inicial, para crises de inflamação, situa-se nos 3-5 mg/kg/dia, divididos em duas doses (manhã e noite), que pode, ao fim de cerca de 6 semanas, ser reduzida para a dose de manutenção de 2,5-3 mg/kg/dia. Geralmente, o tratamento dura entre 3 meses a 1 ano, devendo o uso da CSA ser descontinuado após este tempo. Como a janela terapêutica deste fármaco é muito estreita, é requerida uma monitorização mais próxima da evolução clínica do indivíduo, devido aos efeitos adversos que possam advir que, por si só, têm uma probabilidade superior de surgir com o aumento da duração do tratamento. Os mais recorrentes são a hipertensão arterial, dislipidémia, nefrotoxicidade/insuficiência renal, cefaleias, alterações gastrointestinais que desencadeiam náuseas e diarreia, tremores, mialgias, hipertricose e hiperplasia gengival. (73,74,76)

O micofenolato de mofetil (MMF) é um pró-fármaco derivado do fungo *Penicillium echinulatum*, que no organismo se converte à forma ativa – ácido micofenólico. Este funciona como um imunossupressor ao bloquear a enzima inosina monofosfato desidrogenase e, conseqüentemente, ao inibir tanto a biossíntese de purinas como mais seletivamente a proliferação dos linfócitos B e T. Em Portugal, está atualmente, aprovado para a profilaxia da rejeição de órgãos após transplante, no entanto, e após vários estudos que suportam o seu benefício nas doenças inflamatórias cutâneas, passou a ser utilizado em *off-label* para a DA que não responde à terapêutica sistémica com CSA. A posologia indicada é de 2g/dia, sendo um agente tão eficaz como a CSA no que diz respeito ao aumento da duração da fase de remissão da doença. Tal como acontece com qualquer imunossupressor, este fármaco aumenta a suscetibilidade do indivíduo a infeções oportunistas. Para além disto, e apesar de não haverem muitos estudos que avaliem o impacto do MMF a longo prazo, sabe-se que as principais reações adversas medicamentosas se prendem com o trato gastrointestinal, mais particularmente através de náuseas, vómitos e dores abdominais. O MMF pode ser utilizado em crianças, contudo, por ser teratogénico, deve ser evitado por grávidas ou,

quando tomado por mulheres em idade fértil, deve ser sempre complementado com anticoncepcionais eficazes. (73,74,76)

O metotrexato (MTX) é um anti-metabolito, mais concretamente um inibidor da diidrofolato redutase que suprime a síntese de DNA e RNA e a funcionalidade dos linfócitos T. Com isto, o MTX interfere no metabolismo do ácido fólico que regula o sistema imunitário e os processos inflamatórios, sendo, por isso, muitas vezes necessária uma suplementação concomitante com ácido fólico de, no mínimo, 1mg/dia. Para além disto, nas mulheres em idade fértil, é também fortemente aconselhado o uso de contraceptivos, dada a teratogenicidade do fármaco. Vários estudos sugerem que o uso do MTX é bem tolerado e eficaz nas exacerbações da inflamação da DA moderada a severa, todavia, a sua administração continua a ser feita de forma *off-label*, tanto por via oral como intravenosa, com uma posologia de 7,5-25mg uma vez por semana, em tratamentos com duração variável entre 2 e 38 meses. Quando comparado com a CSA, o MTX tem um início de ação mais lento – a concentração máxima ($C_{máx}$) só é atingida entre as 8 e as 12 semanas, mas os seus efeitos sobre a DA após a descontinuação da terapêutica são também mais duradouros. O fármaco em questão tem-se revelado ainda eficaz em 3 em cada 4 indivíduos com DA, incluindo crianças, valores semelhantes aos registados com a azatioprina. Relativamente aos efeitos secundários que podem advir, salientam-se a mielossupressão, hepatotoxicidade e náuseas, que podem ser reduzidos com um ajuste da terapêutica. (73,74,76)

A azatioprina (AZA) é um imunossupressor análogo da purina que inibe a proliferação dos linfócitos. Tal como o MTX, também tem um início de ação lento, atingindo a $C_{máx}$ entre 8 a 12 semanas após o início da terapêutica. A posologia mais comum para adultos, também em *off-label*, é de 50mg/dia como dose inicial durante 1 a 2 semanas. Dependendo da existência de efeitos secundários ou de uma ineficácia no alívio dos sintomas, a dose poderá ser, eventualmente, aumentada para 2-3 mg/kg/dia. Os efeitos adversos mais comuns deste fármaco são cefaleias, reações de hipersensibilidade, problemas gastrointestinais, concentrações elevadas de enzimas hepáticas e leucopenia. A AZA pode ser dado a crianças; quanto às grávidas, o mesmo poderá ocorrer sob estrita indicação médica. (73,74,76)

Quanto aos corticosteróides são produzidos de forma natural pelas glândulas suprarrenais a fim de regular a resposta humana ao *stress* e o sistema imunitário. Inibem a proliferação celular, provocam vasoconstrição e reduzem a inflamação quando

se ligam a recetores de genes que codificam algumas citocinas, mediadores que intervêm na fisiopatologia da DA. (67,74,76)

Os corticosteróides sistémicos, como a prednisolona podem ser bastante eficazes no alívio do prurido e das crises da doença, no entanto, após o término da terapêutica com esta classe de fármacos, a maioria das crianças tem fases de remissão extremamente curtas e o alívio dos sintomas é momentâneo. Para além disto, o uso destes fármacos a longo prazo não é recomendado devido aos seus inúmeros efeitos adversos, que incluem diabetes *mellitus*, hipertensão, úlceras gástricas, osteoporose, glaucomas e síndrome de Cushing. Assim, considera-se que os corticosteróides são adequados apenas para terapêuticas a curto prazo (3 dias a 3 semanas) em DA severa com crises que não consigam ser controladas com outros fármacos, sendo sempre aconselhado que se evite a toma pelas crianças. Nos casos deste grupo etário que correspondam a estas características, os corticosteróides podem ser vistos como uma ponte para controlar os sintomas de forma imediata antes de introduzir outro fármaco sistémico que seja mais conveniente. (67,74,76)

1.7.2.2. Anti-histamínicos

A literatura científica não mostra concordância relativamente ao uso de anti-histamínicos sistémicos na DA. Isto acontece dado que são apenas empregues quando se pretende o alívio sintomático do prurido, conseguido pela ligação do fármaco ao recetor da histamina e o conseqüente bloqueio da libertação desta substância. Para além disto, a divergência entre a comunidade científica recai também no facto de os anti-histamínicos nunca interferirem na causa da patologia ou na inflamação propriamente dita. Assim sendo, este tipo de fármacos, principalmente os do tipo sedativo são pretendidos apenas para uso esporádico e a curto prazo dirigido ao alívio do prurido intenso que afeta a qualidade do sono do indivíduo com DA. (67,74)

1.7.2.3. Anti-infeciosos

As crises agudas da DA podem tornar-se mais intensas se se verificar a presença de bactérias na pele, nomeadamente por *Staphylococcus aureus*. Desta forma, surgiu a necessidade de estudar o uso de antibióticos na doença cutânea em causa. No entanto, tal como acontece com os anti-histamínicos, também o uso de anti-infeciosos na DA, de modo mais particular os antibióticos, não reúne consenso entre a comunidade científica.

Por um lado, pesa o uso racional desta classe de fármacos cuja utilização é ou deve ser cada vez mais ponderada de forma a evitar o aumento de resistências. Por outro, a evidência da eficácia da terapêutica antibiótica oral nesta patologia é muito reduzida ou quase inexistente, o que contrasta, por exemplo, com os banhos de hipoclorito de sódio diluído que, não só diminuem a infeção bacteriana, como reduzem a gravidade da doença. (74)

1.7.2.4. Biológicos

O desenvolvimento de terapêuticas baseadas em medicamentos biológicos tem progredido bastante nos últimos anos. Inclusive, no Congresso Mundial de Dermatologia Pediátrica de 2017, os recentes avanços no conhecimento da fisiopatologia da doença acompanhados pelo surgimento de terapêuticas como os medicamentos biológicos, justificaram ainda a denominação do presente como “a era e a década da Dermatite Atópica”, pelo Doutor Eric Simpson, professor de dermatologia na Faculdade de Medicina da Universidade de Saúde e Ciência de Oregon, EUA. (77)

Esta classe farmacológica apresenta alguns benefícios relativamente às mais antigas e convencionais, entre as quais a sua seletividade tendo como moléculas-alvo os mediadores da inflamação, os poucos efeitos adversos que apresenta e o facto de serem necessárias doses mais convenientes e monitorizações menos frequentes relativamente a outras terapêuticas sistémicas. Deste modo, embora os medicamentos biológicos tenham sido amplamente indicados para outras doenças de pele, no que diz respeito à DA, o uso deste tipo de fármacos, entre os quais o ustecinumab, o rituximab e o omalizumab é feito em *off-label*. Atualmente nenhum biológico foi aprovado para a DA, no entanto, à data de 20 de Julho de 2017, o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) apresentou um parecer positivo no que concerne à Autorização de Introdução no Mercado (AIM) do dupilumab, cuja decisão final se encontra pendente e sob a alçada da Comissão Europeia. (73,78)

O ustecinumab é um agente biológico aprovado na Europa para a psoríase moderada a grave, artrite psoriática e doença de Crohn. Este medicamento traduz-se num anticorpo monoclonal de origem totalmente humana que se liga com uma elevada especificidade à subunidade p40 das citocinas IL-12 e IL-23, impedindo o avanço da resposta inflamatória pelos linfócitos T_H1 e T_H17. Isto resulta, então, numa diminuição da concentração do IFN- γ e do fator de necrose tumoral, citocinas presentes nas fases

agudas das inflamações. No que diz respeito à DA, as exacerbações são tipicamente mediadas pelos T_H2 , no entanto já se verificou também que os níveis de T_H17 estão, muitas vezes, elevados. Na sequência disto, e após alguns estudos dirigidos à influência deste biológico na patologia cutânea referida, foi possível verificar que o uso do ustecinumab diminuiu os sintomas e os próprios níveis de SCORAD de muitos doentes. Desta forma, e apesar de ser necessária uma maior investigação orientada para a ação deste medicamento no alívio da DA, o ustecinumab apresenta potencial para assumir um papel relevante ou como terapêutica coadjuvante ou mesmo como opção para terapêutica sistémica única, dada a sua ação incidente sobre a resposta inflamatória causadora das exacerbações da doença. (75,76,79)

O rituximab surge também como opção entre os biológicos, quando outros fármacos – convencionais ou terapêuticas complementares – não são tolerados ou se mostram ineficazes. O seu modo de ação distingue-se do dos restantes medicamentos biológicos, uma vez que este é um anticorpo monoclonal que atua reduzindo a expressão de proteínas situadas na superfície dos linfócitos B (células apresentadoras de antígenos). Entre estas proteínas salientam-se os CD20, CD40 e CD80 que permitem o reconhecimento pelos linfócitos T, cuja interação resulta na secreção de citocinas pró-inflamatórias. (76,80) Com tudo isto, já vários estudos foram feitos para avaliar o impacto do uso do rituximab em indivíduos com DA moderada a grave, no entanto as conclusões foram contraditórias, não sendo possível estabelecer por completo o benefício deste agente biológico na referida doença. Para além disto, na escolha de outros fármacos da mesma classe em detrimento do rituximab pesa ainda o facto de, após a sua descontinuação, se registar uma supressão imunológica grave nos indivíduos. Desta forma, a opção por este fármaco especificamente requer a exclusão das restantes terapêuticas possíveis e uma avaliação cuidada da relação benefício-risco. (75)

O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado obtido por tecnologia de DNA recombinante em linhas celulares de ovários de *hamsters* chineses, cujo recetor Fc apresenta elevada afinidade para a IgE humana. É administrado por via subcutânea, tendo como indicação terapêutica a asma alérgica grave e a urticária crónica e como modo de ação a redução de IgE circulante no soro e a supressão da ativação das células dendríticas no epitélio. Quanto à DA que se manifesta de forma moderada a grave ou com crises inflamatórias recorrentes, os resultados dos estudos não são homogéneos.

Num estudo com 9 indivíduos entre os 4 e os 22 anos com este tipo de expressão da patologia em causa, o principal impacto derivado do uso deste fármaco foi a diminuição da concentração de citocinas envolvidas na polarização dos linfócitos TH2 e na inflamação quando a sua origem é alérgica. (74,76,81)

O dupilumab é um anticorpo monoclonal de origem inteiramente humana que se liga especificamente aos recetores da subunidade α das citocinas IL-4 (IL-4R α), inibindo a sinalização conjunta desta interleucina com a IL-13, mediadores da atividade inflamatória na DA. Apesar de ainda não ter recebido a AIM pela Comissão Europeia, já recolheu um parecer positivo pelo CHMP da EMA, tendo como indicação terapêutica “o tratamento da DA moderada a severa em adultos candidatos à terapêutica sistémica”, salientando-se como, possivelmente, o primeiro medicamento biológico sinalizado para esta doença. (74,76,78,82) Este fármaco já foi sujeito a diversos estudos, em que foi comparado a placebos, tendo conseguido distinguir-se pelos resultados extremamente positivos, por exemplo e segundo E. Simpson *et al.*, a nível da redução dos sinais e sintomas, incluindo a qualidade do sono, o prurido e ainda a ansiedade e depressão, muitas vezes presentes. (82,83) Para além disto, a nível de biomarcadores, a injeção subcutânea de 300mg deste fármaco, segundo um estudo de J. Hamilton *et al.*, também verificou uma diminuição dos níveis séricos de mediadores inflamatórios associados aos linfócitos T_{H2}, entre os quais as quimiocinas do timo reguladas por ativação, a contagem de IgE totais e ainda o número de eosinófilos. Adicionalmente, Hamilton e a sua equipa inferiram também a associação do dupilumab com a redução da expressão de genes que, normalmente, se encontram em níveis elevados nas exacerbações da doença, ou pelo contrário, com uma diminuição significativa da expressão do mRNA de genes relacionados com a hiperplasia de células epiteliais. (74,84) A nível de efeitos adversos, as infeções virais causadoras de herpes foram relatadas em 4 a 7% dos indivíduos a quem foi administrado o dupilumab e em 3 a 4% do grupo placebo; paralelamente, também as infeções não-cutâneas foram mais prevalentes no grupo que recebeu o biológico, relativamente ao que recebeu placebo, com valores entre 25 e 31% em contraste com os 22 a 24%, respetivamente. Quanto à incidência de infeções cutâneas, registaram-se valores superiores no grupo com placebo, aproximadamente de 8 a 11% *versus* os 6% no grupo do dupilumab, o que é consistente com a melhoria da integridade e funcionalidade da barreira cutânea, conferida de forma indireta pelo fármaco, as reduzir as exacerbações da doença. (82)

Concluindo, a descoberta do dupilumab assume-se como o tratamento sistêmico mais eficaz e seguro e, dadas as suas características e baixos efeitos adversos, afigura-se com potencial para ocupar um papel fundamental e de destaque na terapêutica, alterando a abordagem farmacológica que é feita atualmente em casos de DA.

1.7.3. Outras terapêuticas

Acompanhando a terapêutica farmacológica e a hidratação surgem muitas vezes outras complementares que, apesar de não conterem nenhuma substância ativa, podem auxiliar no alívio dos sinais e sintomas da DA.

1.7.3.1. Vitamina D

Apesar de não constar em normas direcionadas para a DA, a suplementação com vitamina D poderá ser uma terapêutica complementar a considerar, devido, em grande parte, ao seu papel na promoção da correta funcionalidade da barreira cutânea, imunomodulação e defesa antimicrobiana. Hoje em dia, os estudos dirigidos a esta temática permanecem ainda inconclusivos ou inconsistentes em relação ao benefício prática desta suplementação, quer a nível do alívio dos sintomas, quer na redução da gravidade da doença. (67,74)

1.7.3.2. Simbióticos

Os simbióticos são uma mistura de pré e probióticos. Por um lado, os prébióticos são oligossacarídeos que, uma vez no cólon, estimulam o crescimento e a atividade protetora de certas bactérias específicas e comensais. Por outro, os probióticos correspondem a microrganismos vivos que fazem parte do microbioma do intestino humano saudável e que são adquiridos através da dieta. Dependendo da estirpe, podem apresentar efeitos específicos a nível do sistema imunitário, com uma influência na polarização T_H1/T_H2 , dado que, ao manterem a mucosa intestinal reforçada, impedem a entrada de alérgenos. (85–87)

Recentemente, têm vindo a surgir teorias relativas ao efeito dos pré e probióticos orais na redução do risco de desenvolvimento ou de exacerbações de DA. Exemplificando, Chang *et al.* estudou a evolução de sinais e sintomas de 257 crianças dos 0 aos 14 anos divididas em diferentes grupos etários para avaliar o impacto dos simbióticos tanto na prevenção como no tratamento da doença. Após 8 semanas de

contacto com o suplemento alimentar, verificou-se uma melhoria dos valores de SCORAD apenas na presença de diversas estirpes em simultâneo e em crianças com idade igual ou superior a 1 ano. Quanto aos estudos concentrados na prevenção, o OR do risco de vir a ter DA nos que tomaram simbióticos comparativamente ao grupo com placebo foi de 0,44, com intervalo de confiança de 95%. Estes resultados não são, no entanto conclusivos, uma vez que cada grupo teve um número de amostras reduzido, a nível metodológico e biológico houve heterogeneidade e a administração tópica ou sistémica concomitante de fármacos não está totalmente esclarecida. Estas conclusões são transversais às de outros estudos semelhantes que, por falta de evidência científica, não permitem para já inferir acerca da influência da suplementação com simbióticos na DA. (85-87)

1.7.3.3. Fototerapia

A fototerapia com radiação ultravioleta artificial é recomendada pela *European Task Force on Atopic Dermatitis* como terapêutica na DA que não responde a tratamentos tópicos. Os comprimentos de onda que apresentam mais benefícios em termos de alívio dos sinais e sintomas, conforto, eficácia e menos efeitos adversos são os 311-313nm (UVB de banda estreita) e 340-400nm (UVA1). Não está indicada nas fases agudas da doença e nos doentes que apresentem exacerbação dos sintomas com a exposição solar. Por outro lado, é bastante eficaz nos casos crónicos, com prurido elevado e liquenificação da pele. (67,73,76)

A nível patológico, esta radiação está associada à capacidade de inibição da síntese de DNA e proliferação de queratinócitos, supressão da apresentação de antígenos das células de Langerhans, indução da apoptose nas células T e produção de mediadores anti-inflamatórios. O tratamento deve ter uma duração de 6 a 12 semanas, com uma periodicidade de 3 a 5 sessões semanais, resultando em períodos de remissão que podem ir até aos 6 meses. Quanto a terapêuticas concomitantes, os hidratantes e corticosteróides tópicos são uma opção, ao contrário dos inibidores da calcineurina que devem ser evitados de forma a limitar o risco de carcinogénese. Relativamente aos fármacos sistémicos, ainda não há dados suficientes que permitam concluir sobre a segurança da simultaneidade destas terapêuticas. (73,76)

1.7.3.4. Wet Wrap Therapy

Pensos, ligaduras ou compressas húmidas são descritos como terapêutica curativa desde o tempo dos egípcios e dos babilónios. O seu uso é também referido em alguns livros antigos de medicina e enfermagem como benéfico para reduzir a inflamação. Atualmente, a *wet wrap therapy* (WWT) é definida como uma modalidade que pode ser feita, tal como o nome indica, com gaze, pensos, algodão ou ligaduras conjugados com hidratantes ou medicamentos tópicos, para o controlo rápido de exacerbações de ou DA moderada a grave com recidivas frequentes. (66,88)

A WWT é bem aceite pelos indivíduos com a doença devido aos bons resultados no alívio da inflamação e do prurido. O material envolvente forma uma barreira cutânea que reduz a entrada de alérgenos, aumenta a hidratação, suaviza a pele, facilita a absorção do medicamento e impede que o doente coce intensificando ainda mais o prurido. Mais ainda, a baixa temperatura conferida pela atmosfera húmida que é criada provoca também vasoconstrição, o que também contribui para que as propriedades antipruriginosas sejam estabelecidas. (66,88)

No que diz respeito à aplicação, deve ser feita após um banho de 10 a 15 minutos e pode ser conseguida com recurso a um de dois métodos. O primeiro, a gaze húmida de camada dupla, que consiste numa primeira camada humedecida em água colocada sobre o medicamento – normalmente, pomada ou creme – e numa segunda camada seca por cima. O segundo, dupla camada de gaze, baseia-se numa camada interna de gaze (ou outro material equivalente), impregnada com hidratantes ou medicamentos tópicos, aplicada diretamente na pele com lesão e numa camada externa seca. Esta terapia pode ter a duração máxima de 2 semanas, mas a maioria dos casos assenta nos 3 dias. Após a remoção das camadas de gaze ou material equivalente que envolvem a lesão, todo o corpo deve continuar a ser hidratado para que não ocorra o paradoxo, ou seja, a *secura da pele*. (73,88)

Tal como a maioria das terapêuticas, também esta apresenta pontos negativos. Entre os quais, é um exemplo o facto de a sua metodologia exigir um dispêndio de tempo superior e de requerer uma aplicação ou em casa ou num centro de saúde/hospital, por um enfermeiro. Ao contrário de outras terapêuticas que são facilmente administradas pelo próprio doente, esta interfere de forma mais evidente no seu quotidiano. Assim, a educação de profissionais de saúde e do próprio doente e respetiva família são fundamentais para aumentar o sucesso e aceitação da WWT.

Outras complicações podem advir dos efeitos adversos dos medicamentos tópicos, às quais acresce a sensibilização alérgica e uma maior suscetibilidade a infeções na pele “sã” e na com lesão, como resultado da oclusão. Concluindo, o recurso à WWT em casos que assim o justifiquem é aconselhado, mas sempre com precaução dados os seus possíveis efeitos adversos. (66,88)

1.7.3.5. Banhos com aditivos

Um banho de água morna que dure entre 10 a 15 minutos aumenta a hidratação da pele e elimina bactérias residuais, crostas e substâncias irritantes. Quanto aos sabões, devem ser evitados, em detrimento de *syndets*, dado que estes últimos são mais suaves e menos agressivos para a pele. Para que a hidratação corporal se mantenha, é essencial que se apliquem emolientes em todo o corpo depois do banho. (67,89)

Neste sentido, há certas substâncias que podem ser adicionadas à água dos banhos e que podem ter uma influência positiva na doença, entre elas os descalcificadores, aveia, amido de arroz, bicarbonato de sódio e hipoclorito de sódio diluído. Apesar de haver evidências que sugerem uma associação entre a dureza da água e a prevalência da DA, ainda não foi possível concluir acerca dos benefícios dos descalcificadores e da consequente redução da quantidade de cálcio no alívio dos sintomas ou sinais de quem tem a doença. Quanto à aveia, amido de arroz e bicarbonato de sódio, apesar de aliviarem alguns sintomas como o prurido e a irritação cutânea, não mostram objetivamente uma melhoria dos sinais e uma redução da TEWL. Um dos aditivos mais antigos e que, nos estudos mais recentes, tem obtido melhores resultados para a DA crónica e aguda, é o hipoclorito de sódio, NaClO, comercialmente conhecido por “lixívia”, a 0,005% em banhos de 5 a 10 minutos, 2 a 3 vezes por semana. O NaClO mostrou reduzir o nível de SCORAD, a necessidade do uso de corticosteróides tópicos e ainda a quantidade de *S. aureus* na pele, contribuindo para uma redução das exacerbações da doença. Assim, banhos com NaClO são recomendados em indivíduos com DA recorrente, no entanto não podem ser considerados uma substituição aos tratamentos-padrão, como os corticosteróides tópicos, mas sim uma terapêutica complementar que, ao reduzir as crises, aumenta a qualidade de vida do indivíduo com a doença. (67,89)

2. Psicodermatologia

A pele, além de constituir uma barreira metabolicamente ativa que protege o próprio organismo do exterior, é também um órgão sensorial que permite detetar mudanças no ambiente externo, sejam elas benéficas ou não, reagindo em conformidade. Para além disto, é considerada essencial para a comunicação a nível psicológico, social, sexual e neurobiológico. (90,91)

Ao contrário do que acontece com os restantes órgãos que se localizam internamente, malformações ou problemas a nível cutâneo tornam-se imediatamente aparentes. Quando surgem cicatrizes, escamações, escoriações ou inflamação na pele, o estigma e a rejeição para com a pessoa podem tornar-se uma realidade que afeta a autoestima e provoca *stress* no próprio indivíduo. O mesmo acontece com a expressão de emoções como a raiva, medo, vergonha e frustração. No seguimento, muitas doenças dermatológicas podem ser desencadeadas ou exacerbadas pelo *stress*, ansiedade e outros problemas do foro psicológico. No entanto, também o contrário se verifica: as alterações a nível cosmético e/ou funcional podem ser tão profundas que desencadeiam situações de *stress*, ansiedade, depressão, entre outros. Todas estas se encontram num grupo restrito de doenças em que as componentes psicológica e dermatológica se encontram intimamente relacionadas, as psicodermatoses. A pele é, então, um excelente barómetro no que concerne à saúde mental, devido à fácil possibilidade de observação clínica a olho nu. (90-92)

2.1. História

Para entender o surgimento da psicodermatologia, é fundamental recuar um pouco no tempo e acompanhar a evolução do conhecimento acerca da saúde e da doença.

Inicialmente, durante a época da Antiguidade Clássica, a humanidade acreditava que as doenças eram causadas por demónios, ou seja, a saúde das pessoas estava sujeita a fatores externos que fugiam ao seu controlo. Nesta altura, surgiu também a teoria dos humores, por Hipócrates (460-377 a.C.) que explicava que a doença se devia a um desequilíbrio dos 4 humores (sangue, linfa, bÍlis amarela e bÍlis negra). Foi também

Hipócrates que mencionou pela primeira vez os efeitos do *stress* na pele, nomeadamente descrevendo nos seus escritos os casos de pessoas que, devido a uma elevada carga emocional, arrancaram os seus cabelos, doença nos dias de hoje denominada tricotilomania. Poucas décadas depois, Aristóteles (384-322 a.C.) intercede a favor do entendimento do corpo e da mente como duas entidades complementares e inseparáveis. (93,94)

Séculos mais tarde, em 1837, o dermatologista e cirurgião William James Erasmus Wilson descreveu no seu livro "*Diseases of the Skin*" casos de delírios de parasitoses, alopecia areata, prurido intenso e lesões hipopigmentadas. No século XIX, a busca pelo conhecimento levou a grandes descobertas, graças ao trabalho de cientistas como Virchow, Pasteur e Koch que vincaram o papel dos vírus e bactérias na origem das doenças. Isto levou a que houvesse novamente uma separação corpo-psique e o critério da dualidade permanecesse inquestionável até ao início do século XX, altura em que Freud e outros seus seguidores cimentaram o movimento psicoanalítico e fomentaram a visão das doenças de forma holística, isto é, uma interação corpo-mente como um todo na saúde e na doença. Nesta sequência, entre 1930 e 1940, McKenna defendeu a importância da personalidade – que classificou em 4 tipos – relativamente à presença de dermatoses. Um dos exemplos que referiu prendeu-se com o tipo de personalidade obsessivo-compulsivo que tem uma tendência para expressar um conflito emocional com o prurido de forma mais evidente do que os outros tipos. Nesta época, contudo, devido ao elevado número de publicações pouco fundamentadas acerca da importância da mente nas doenças cutâneas, o ceticismo dos dermatologistas face a esta questão prevaleceu em relação às novas publicações na literatura. (93)

A partir da década de 70 do século XX, ficou claro que não havia fármacos aos quais todos os indivíduos com dermatoses respondessem positivamente o que permitiu inferir que a compreensão "biológica" não era suficiente para uma terapêutica eficaz. Surgiu, por fim, a teoria holística unitária, que associou a dermatologia a inquéritos e a uma maior compreensão de possíveis fatores psicológicos subjacentes. (93)

Todos estes avanços e retrocessos ao longo do tempo, para os quais contribuíram os trabalhos e descrições de filósofos, cirurgiões, dermatologistas, psiquiatras, entre outros profissionais, levaram a que a psicodermatologia tenha ganhado popularidade nos anos 90 e se mantenha amplamente estudada até aos dias de hoje. Atualmente, a boa prática dermatológica assenta no princípio da existência de um

ciclo de causa-efeito e vice-versa que abrange muitas doenças de pele e distúrbios psicológicos. (94)

2.2. Conceito

A medicina psicocutânea, da pele e mente, dermatologia psicossensorial ou psicossomática ou, mais comumente, psicodermatologia, é um ramo comum da dermatologia e da psicologia/psiquiatria com uma componente biológica, clínica, psicossocial e terapêutica e estuda a interação corpo-mente no que diz respeito às doenças cutâneas. (91,95)

Vários estudos foram feitos e suportam esta área recentemente definida. Uma investigação por Dixon *et al.* comparou a presença de sintomas de ansiedade em indivíduos com psicodermatoses e em indivíduos com doenças de pele “agudas ou biológicas” e, por isso, não categorizadas como o primeiro grupo. No primeiro grupo foram englobadas as seguintes condições psicodermatológicas: psoríase, rosácea, acne, DA, alopecia, hidradenite e prurigo. Enquanto o outro grupo abrangia lesões cutâneas ou anormalidades na pele, manchas solares ou danos causados pelo sol, cancro de pele, hiperpigmentações, rugas, úlceras labiais, verrugas, marcas de nascença, cicatrizes, quistos, foliculites, erupções cutâneas, entre outras. Os resultados demonstraram sintomas de ansiedade social, cognitiva e total superiores nas psicodermatoses num OR=1,13 (intervalo de confiança de 95%). Isto leva a concluir que os sintomas de ansiedade, mais particularmente sociais e cognitivos, podem agravar o estado dermatológico de forma significativamente superior no grupo das psicodermatoses, não contribuindo tão diretamente para a evolução das doenças dermatológicas “biológicas ou orgânicas”. (96)

Também estudos de avaliação da qualidade de vida e outros parâmetros específicos de crianças com DA foram estudados. De uma forma geral, as capacidades a nível social mostram-se mais severamente afetadas na presença de DA do que em crianças com hipertensão arterial. Quando comparado o grupo com a psicodermatose com outros da mesma faixa etária, com diabetes *mellitus*, incluindo doentes insulino-dependentes, os resultados revelaram também que a saúde mental e a qualidade de vida eram mais negativamente influenciadas nos casos de DA. (97)

Os percentis que reúnem mais consenso na literatura referentes a comorbilidades do foro psicológico/psiquiátrico, dos quais se salienta a depressão como prevalente, em doentes dermatológicos, situam-se nos 30 a 40% dos doentes, em contraste com os 22% alusivos ao mesmo critério nos doentes em geral. Reciprocamente, estima-se que 77% dos doentes psiquiátricos apresentem problemas a nível dermatológico. Quanto à distribuição por géneros, a presença de comorbilidades a nível da saúde mental em doenças dermatológicas é duas vezes superior nas mulheres relativamente aos homens. (6,95,98,99)

2.3. Avaliação médica

A elevada influência da componente psicológica leva a que a avaliação médica por parte dos dermatologistas neste tipo de doenças deva ser feita de forma diferente quando comparada com não-psicodermatoses. Em primeiro lugar, é fundamental que o dermatologista saiba identificar problemas psicológicos que poderão estar associados às doenças dermatológicas apresentadas pelo indivíduo. Infelizmente, a avaliação de parâmetros como o *stress* não é uma prática comum em grande parte das especialidades médicas, incluindo na dermatologia. Em 2015, estimava-se que apenas 18% dos dermatologistas e 21% dos psiquiatras tinha um conhecimento claro sobre o campo da psicodermatologia, números que se revelam escassos perante a associação estabelecida entre estas duas áreas médicas. (91,100,101)

Outra das dificuldades no tratamento das psicodermatoses é relativa aos doentes e à sua carência de conhecimento acerca da sobreposição destes dois campos: psiquiatria/psicologia e dermatologia. Por um lado, isto faz com que a procura de ajuda se cinja mais ao dermatologista, devido ao estigma social que a área da psiquiatria ainda apresenta. Por outro, é comum haver uma certa negligência na exploração dos problemas psicológicos por parte do doente, mesmo que isto seja sugerido por especialistas como o dermatologista. Desta forma, cabe ao dermatologista explorar possíveis problemas psicológicos adjacentes, através do estabelecimento de uma fácil comunicação com e por parte do doente. Ao entender as vivências do indivíduo, o dermatologista está a criar empatia e uma relação que mais facilmente lhe permite uma anamnese com poucas ou nenhuma lacunas, um diagnóstico completo e uma

terapêutica o mais adequada possível, tendo em conta o doente num contexto social e uma associação corpo-mente. (95,100)

Alguns sinais que podem indicar a presença de ansiedade e/ou depressão ou outras comorbilidades psicológicas são a falta de resposta ao tratamento e poucas melhorias a nível dermatológico, mesmo com múltiplas consultas, e ainda reclamações repetidas por parte do doente. Quando os sinais de depressão não são tão evidentes, cabe ao dermatologista fazer um despiste através de questões aparentemente genéricas acerca do seu dia, padrão de sono, humor nos últimos tempos, energia e apetite. Perguntas relacionadas com a rotina servem para dar confiança e para o doente se sentir compreendido e para o dermatologista detetar, quando verificável, associações entre o estado psicológico e as exacerbações da doença dermatológica. (95,100)

Em suma, as doenças psicológicas não devem ser vistas como tabu e o *stress* deve ser tido em conta como uma ocorrência comum e diária, ambos muitas vezes presentes num dado leque de doenças dermatológicas. Esta mensagem deve ser passada ao indivíduo, aumentando a empatia e fomentando a relação de compreensão e confiança médico-doente, de forma a que o diagnóstico seja o mais correto e adesão à terapêutica a mais favorável. (6)

2.4. Classificação

Apesar de não haver unanimidade relativamente à classificação das diferentes psicodermatoses, a distribuição mais aceite e frequentemente utilizada é a proposta por Koo e Lee, que sugere 3 grupos com base no papel causal, conseqüente ou exacerbante do fator psicológico. São eles: doenças psiquiátricas primárias, doenças psiquiátricas secundárias e doenças psicofisiológicas, respetivamente. Algumas doenças podem recair em mais do que uma categoria. (91,92,99)

2.4.1. Doenças psiquiátricas primárias

É dos 3 grupos o que regista menor número de casos. Corresponde às dermatoses de origem psicológica, isto é, distúrbios dermatológicos autoinduzidos devido às perturbações psicológicas inerentes. A título de exemplo salientam-se a tricotilomania, os delírios de parasitose, a dermatite artefacta e o transtorno dismórfico corporal. (91,92,96)

2.4.2. Doenças psiquiátricas secundárias

Nesta categoria situam-se doenças como o vitiligo, a alopecia areata, a ictiose e a acne conglobata, e têm em comum o facto de serem dermatoses graves e/ou desfigurantes, levando a distúrbios psiquiátricos, que causam estados de medo, ansiedade, depressão e mesmo pensamentos ou ideias suicidas. (6,91,92)

2.4.3. Doenças psicofisiológicas

Por fim, neste conjunto encontram-se as dermatoses com base multifatorial cujo curso é precipitado ou exacerbado pelo estado emocional, depressão, ansiedade, ou outros fatores psicológicos apresentados pelo doente. Nestes casos, tanto a doença cutânea como o estado psicológico e/ou *stress* se sustentam mutuamente, não sendo nenhum causador direto do outro. De uma forma geral, estes indivíduos têm uma boa perceção acerca da sua doença dermatológica, mas uma grande parte é incapaz de decifrar o papel dos fatores psicológicos na sua condição cutânea. Nestes casos, cabe ao dermatologista interceder de modo a interromper o círculo vicioso do *stress* (ou outro distúrbio associado) que provoca exacerbações da doença, aumentando a carga emocional e assim sucessivamente. Das doenças psicofisiológicas fazem parte a psoríase, acne, hiperhidrose, formas crónicas de urticária, alopecia areata, dermatite seborreica e a DA. (6,91,96,102,103)

2.5. Stress e impacto psicológico

Várias doenças de pele, entre as quais a DA, estão associadas a alterações de humor, ansiedade, depressão e *stress*, sendo este último o fator psicológico mais preponderante em termos de progressão e exacerbação das doenças psicofisiológicas. O *stress* pode ser definido como uma força, externa ou interna, que ameaça afetar o equilíbrio homeostático do organismo. Pode também ser categorizado de forma aguda, quando aumenta a imunidade e tem consequências positivas para o organismo, e de forma crónica, com efeitos deletérios na saúde. Neste segundo caso, provoca vasoconstrição e, entre outros, atrasa a cicatrização de feridas, facilitando o estabelecimento de infeções oportunistas, como se verifica na DA. Os fatores causadores de *stress* mais comuns com origem externa são os mecânicos e a radiação ultravioleta;

quanto aos internos, salientam-se o tabagismo e alcoolismo, maus hábitos alimentares e, o mais importante no âmbito da psicodermatologia, o *stress* psicológico. (91,104,105)

O *stress* psicológico é provocado por um conjunto de eventos que desencadeiam a libertação de várias hormonas que provocam os, já referidos, efeitos adversos. Com o passar dos tempos, também os principais acontecimentos causadores deste tipo de *stress* foram sendo alterados. Atualmente, as causas mais comuns e principais fatores exacerbantes nas doenças psicofisiológicas são exames escolares e/ou desportivos, o desemprego, um divórcio e a morte de alguém próximo. (91)

Este tipo de *stress* é um conceito-chave na medicina psicossomática, no entanto, a sua metodologia de estudo no que diz respeito à quantificação do seu impacto em cada indivíduo ainda não reúne consenso. Primordialmente, deve ser encarado como uma constelação de eventos que se inicia com um estímulo (fatores causadores) que desencadeia um conjunto de reações sucessivas no cérebro (perceção do *stress*) e que culmina na ativação de uma resposta pelo organismo. No que diz respeito à “medição” do critério em causa, há 2 principais vias para o fazer: a primeira, desenvolvida há mais tempo, prende-se com a quantificação dos possíveis estímulos externos “objetivos”, como os eventos de vida e condições ambientais, tendo as causas do *stress* como objeto de estudo; a outra, mais recente, é dirigida à quantificação do controlo do próprio indivíduo face a estes estímulos e à sua reação aos estímulos, sejam eles quais forem, isto é, centra-se na capacidade psicológica da pessoa lidar com os diversos fatores causais. (104,105)

Focando no impacto do *stress* a nível das psicodermatoses, o ciclo estabelece-se quando há a exacerbação da doença psicofisiológica e a presença simultânea de estímulos psicológicos. Isto espelha-se ao haver uma intensificação dos sinais da doença a nível de aparência e da ansiedade no indivíduo, ou seja, fazendo com que a exacerbação da doença seja cada vez mais acentuada, face aos mesmos estímulos e alimentando, assim, o “efeito bola de neve”. (91)

Este ciclo é evidente em diversos casos de DA, em que cerca de 70% das crises são precedidas por eventos que causam *stress*. Esta doença apresenta como comorbilidades frequentes a depressão e a ansiedade que, aliadas a uma maior dificuldade na expressão de algumas emoções, vê fomentadas as perturbações psicológicas mencionadas. Tudo isto combinado com os sinais e sintomas a nível cutâneo que a doença em si provoca e com uma discriminação social, levam a um

aumento do *stress* psicológico sentido pelo doente. Mais do que o efeito na aparência física provocado por uma doença cutânea, a DA e outras doenças psicofisiológicas podem acarretar uma série de problemas a nível económico e psicossocial, envolvendo o próprio indivíduo, a sua família e mesmo a comunidade em que está inserido. (99,100)

Um dos problemas mais comuns que surgem associados aos casos de DA é o *bullying*. Por um lado, a faixa etária em que este fenómeno é mais prevalente – crianças e adolescentes – coincide com um elevado número de casos da doença, por outro, a visibilidade dos sinais associada à falta de informação sobre a patologia e o seu carácter não-contagioso conferem uma maior vulnerabilidade dos indivíduos a maus-tratos, preconceito e olhares indiscretos. (106)

A nível pessoal, os indivíduos com DA sofrem também devido às restrições que a doença impõe na sua vida quotidiana, nomeadamente no que diz respeito à prática de atividade física, escolha de passatempos, animais de estimação, tempo passado com amigos *versus* tempo dedicado a tratamentos e qualidade de vida em geral. (14,92,105)

Não só o próprio indivíduo mas também o seio familiar é afetado de diversas formas por estas doenças. Num estudo meta-etnográfico de Ablett *et al.* focado nos pais de crianças com DA, um dos pontos salientados foram os ajustes no trabalho que tiveram de ser feitos devido à doença, de forma a conseguirem uma maior flexibilidade de horários, ou mesmo a escolha de não trabalhar de todo. O horário noturno foi também realçado pelos pais como a altura mais difícil, pois principalmente com crianças pequenas, há a necessidade de as limpar e apaziguar durante as crises, o que incita a irritabilidade e angústia do agregado familiar devido ao baixo número de horas de sono com qualidade. Quanto à relação com os filhos, esta pode atingir extremos. Por um lado há uma maior aproximação, empatia e tempo partilhado em conjunto. No entanto, por outro, há tendência para haver uma maior proteção dos pais relativamente aos filhos, que se traduz numa menor autonomia e independência por parte dos mais novos, bem como uma menor capacidade de confiar a criança a outros cuidadores que não sejam tão experientes e conhecedores da doença. (14)

Em suma, a DA e o *stress* psicológico muitas vezes presente têm um grande impacto na vida do indivíduo e da sua família: desde o tempo dispensado para consultas e tratamentos médicos, ao fardo económico, passando pela própria relação pais-filhos, várias rotinas e hábitos que têm, frequentemente, de ser alterados aquando do diagnóstico da doença. (14)

2.6. Fisiopatologia

Analisando a formação do sistema nervoso e da pele, ambos se desenvolveram simultaneamente e têm origem na camada mais externa do feto, a ectoderme, o que leva a que permaneçam intimamente relacionados ao longo da vida de cada indivíduo. (5)

O sistema neuroendócrino e o imunológico, incluindo a pele, interagem entre si de forma bilateral em resposta a situações de *stress*. Quando se trata de *stress* agudo, o processo simplesmente envolve a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, do sistema nervoso autónomo e de neuropéptidos; no caso de *stress* crónico, a situação é mais complexa, uma vez que são necessários diferentes mediadores, de forma a que se complete a comunicação entre o sistema neuroendócrino e a pele. O mediador mais relevante envolvido neste processo é a 5-hidrotriptina, mais conhecida por serotonina (5-HT). A 5-HT é um neurotransmissor que, neste caso, atua através de 21 recetores, dos quais os mais estudados e conhecidos são o 5-HTA1 e o 5-HTA2 que, para além de estares envolvidos na resposta ao *stress*, também interferem nos processos de inflamação e ansiedade. (107)

Além do mais, existem já vários estudos que defendem que o *stress*, nomeadamente do tipo psicológico, afeta a permeabilidade da barreira cutânea a vírus, bactérias e alérgenos, e a regeneração da mesma, por exemplo, após lesão. Todo o processo se inicia com o aumento da segregação de glucocorticosteróides endógenos como resposta do organismo ao *stress* psicológico. A curto prazo, esta hormona inibe a síntese de lípidos na epiderme e a produção de corpos lamelares epidérmicos e, conseqüentemente, aumenta a permeabilidade da pele. O tratamento prolongado com glucocorticosteróides mostrou também influenciar negativamente a proliferação e diferenciação das células epidérmicas, fortalecendo a teoria de que o *stress* psicológico afeta a barreira cutânea. O papel dos glucocorticosteróides como elo de ligação entre o *stress* psicológico e o distúrbio da homeostase foi testado com recurso a um antagonista de um recetor dos glucocorticosteróides, o RU-486, que, após ser administrado em ratinhos/murganhos, bloqueou o atraso na regeneração da barreira cutânea. (108)

Um estudo de Garg *et al.* tendo como amostra alunos de medicina, medicina dentária e ciências farmacêuticas suportou também esta hipótese ao testar a regeneração da barreira cutânea sem qualquer doença à qual tinha sido aplicado um estímulo mecânico: remoção de uma fita de celofane previamente colada. Este estudo

coincidiu com a época de exames, altura em que o *stress* psicológico dos indivíduos participantes se encontra mais intensificado. Os resultados demonstraram que os alunos que apresentaram um nível de *stress* mais elevado demoraram também mais tempo até que a barreira cutânea regenerasse na zona do estímulo. De uma forma geral, a recuperação da funcionalidade cutânea foi mais evidente após a exposição ao *stress*, isto é, quando os alunos entraram de férias, resultados que contribuem para a associação deste fator psicológico à função da pele. (109)

Compreender a fisiopatologia por detrás da psicodermatologia e o que leva a esta associação entre as duas áreas ajuda a selecionar uma terapêutica mais adequada aos doentes cuja interligação seja mais acentuada, nomeadamente no caso dos indivíduos com DA. (5,108)

2.7. Terapêutica

Perante uma doença classificada como psicodermatose, deve-se sempre ter em conta a probabilidade mais elevada de a componente psicológica estar envolvida e ter um papel preponderante no diagnóstico, tratamento e prevenção da perturbação dermatológica. Desta forma, no campo da psicodermatologia, a terapêutica ideal poderá ter de envolver tanto a psicoterapia como uma intervenção farmacológica complementar direcionada para a área psiquiátrica, partindo de uma equipa multidisciplinar. (110)

Atualmente já há em alguns países, como Inglaterra, Espanha e Índia, clínicas especializadas na área da psicodermatologia, nas quais trabalham equipas compostas por dermatologistas, psiquiatras e/ou psicólogos, bem como enfermeiros especializados na área da dermatologia, outros prestadores de cuidados de saúde e técnicos de serviço social. A interligação entre estas equipas e a dedicação a este tipo de doenças já demonstrou a obtenção de resultados positivos tanto a nível dos sinais e sintomas da perturbação dermatológica, como a nível da sustentabilidade económica das clínicas e balanço financeiro para o doente a médio e longo prazo. (111,112)

No campo da terapêutica, a satisfação do doente e a sua relação com o médico e restantes profissionais com os quais lida são essenciais para que os resultados sejam os desejados. Cabe ao dermatologista, através de várias técnicas, saber identificar o tipo de doente com o qual está a trabalhar de forma a que a sua abordagem terapêutica seja a

mais adequada, em prol dos bons resultados. Com uma boa relação médico-doente, mais facilmente se eliminam ou reduzem problemas relacionados com a *compliance*, muitas vezes presentes em tratamentos tópicos. (113)

Enquanto por um lado é necessário ter em conta as expectativas do doente em relação ao tratamento, por outro a honestidade por parte da equipa de saúde também é valorizada, mas sempre mostrando uma atitude otimista em relação ao assunto. Um dos primeiros pontos que devem ser esclarecidos por parte do dermatologista é a definição de “cura” e não a refutação imediata desta possibilidade. Assim, o conceito de “cura” pode ser visto de duas formas: a primeira é relativa à eliminação ou redução quase total dos sinais visíveis e dos sintomas da doença, com o tratamento adequado; a segunda prende-se com a garantia da eliminação dos sinais e sintomas da doença mesmo após o tratamento. Pegando no exemplo da DA como doença dermatológica com a componente psicológica como fator exacerbante, deve ser esclarecido que a “cura” é atingida com a adesão correta à terapêutica e o compromisso em relação ao tratamento e que os sinais visíveis podem ser eliminados mas que, no entanto, a possibilidade de recidivas está sempre presente. Nas doenças cutâneas crónicas é importante que o médico clarifique o doente de forma a que este entenda que as suas expectativas em relação à terapêutica devem estar dirigidas para o controlo e manutenção das fases de remissão, sendo para isso essencial a sua total colaboração e compromisso. (113)

De uma forma geral, a abordagem não-farmacológica centra-se na psicoterapia, incluindo a educação do indivíduo relativamente à sua doença, consultas frequentes para monitorização do problema e ensino de técnicas para que o doente aprenda a lidar com os momentos de crise, dando-lhe alguma independência. Quanto à abordagem farmacológica, além da terapêutica dermatológica propriamente dita e já explicada em pontos prévios, poderá ser necessário adicionar outros fármacos ou ainda otimizar a terapia que o doente segue, em termos de forma farmacêutica ou frequência de aplicações, a fim de atingir uma melhoria da qualidade de vida do mesmo. (113)

2.7.1. Terapêutica não-farmacológica

Apesar de muitas vezes a psicoterapia ser a chave na terapêutica das psicodermatoses, as barreiras criadas pelos próprios doentes e a sua relutância neste tipo de abordagem acabam por complicar todo este processo. Desta forma, a psicoterapia pode surgir de duas formas: a primeira por sugestão do próprio doente,

acompanhada pelo desejo de mudança e iniciativa; e a segunda, através de grupos de apoio ou ajuda de um profissional. Há alguns fatores que indicam que uma ajuda para o problema dermatológico pode passar pela consulta de psiquiatria/psicologia, nomeadamente: uma ansiedade social significativa, medo de desfigurações, arranhar excessivo e escoriações sem causa aparente e ainda situações de *stress* frequente, seja do tipo agudo ou crónico. (16,114)

Dependendo da doença dermatológica em causa e do próprio doente, a psicoterapia é diferenciada, não havendo uma técnica universal para cada tipo. De uma forma geral, o principal impacto da psicoterapia passa pelo aumento da autoconfiança do doente. Nos casos em que a ansiedade e/ou depressão estão presentes, a eficácia no alívio dos sinais e sintomas da doença de pele é tanto maior quanto mais focada nestes problemas psicológicos específicos for a psicoterapia. Pode ainda ser necessário, consoante a perturbação dermatológica subjacente, aplicar tanto técnicas de relaxamento como outras direcionadas para o desempenho cognitivo e comportamental, por exemplo, ao controlar a vontade de coçar nos casos de doenças com elevado prurido, como a DA. (16)

2.7.2. Terapêutica farmacológica

Por se ter estabelecido uma relação estreita entre a depressão e várias doenças dermatológicas, os antidepressivos são frequentemente uma opção farmacológica a ter em conta como complemento à restante terapêutica. Os antidepressivos preferenciais são os tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina e, de surgimento mais recentemente, os moduladores da serotonina. (114)

Perante todas estas classes, os tricíclicos, particularmente a doxepina, são os mais prescritos na dermatologia, incluindo nos casos de DA que assim o justifiquem, uma vez que estes antidepressivos atuam bloqueando os recetores H₁ e H₂ da histamina. Apesar de os efeitos sedativos e antipruriginosos, que nestas situações são positivos, estarem presentes imediatamente após a administração, os efeitos antidepressivos só se manifestam entre 2 semanas a 1 mês após o início da terapêutica. Perante uma descontinuação repentina da toma deste fármaco, é comum a manifestação de sintomas de dependência, nomeadamente náuseas, cefaleias, diaforese, tonturas, insónias, mal-

estar e fadiga. Uma interrupção gradual da administração de doxepina, que leve 2 a 3 meses, pode ser o suficiente para contrariar o surgimento destes efeitos. (114)

Dito isto, não há uma terapêutica universal para as psicodermatoses, é necessário avaliar cada caso unicamente e adaptar todas as opções terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas, da forma mais benéfica possível para o doente. (110)

3. Estudo de caso

3.1. Objetivos

O presente trabalho teve como objetivo principal apresentar o caso de um jovem adulto com diagnóstico de DA, caracterizando a patologia e a sua progressão desde o diagnóstico, assim como averiguar o impacto da doença na qualidade de vida do doente. Objetivou-se ainda avaliar componentes de dimensão psicológica (ansiedade e depressão) para melhor caracterizar o estado de saúde do indivíduo em estudo.

3.2. Metodologia

Foi realizado um estudo de caso de um jovem adulto, estudante universitário, com diagnóstico de DA há cerca de 5 anos, com o objetivo de caracterizar a doença e a sua progressão, compreender o seu impacto na qualidade de vida e ainda a realizar a avaliação da componente psicológica nas exacerbações da mesma. A opção recaiu num estudo individual, em detrimento de outras análises com mais intervenientes, de forma a preservar o carácter unitário do mesmo. Nas psicodermatoses, dada a enorme variedade de casos existentes e de terapêuticas que podem ser aplicadas, é necessário que se examine exaustivamente o doente e se faça uma anamnese completa, para que a escolha da terapêutica seja a mais personalizada possível. Assim, também esta análise deve ser feita de forma singular, evitando uma generalização dos casos.

O presente estudo foi sujeito a um consentimento livre e informado assinado pelo indivíduo, cujo modelo se apresenta no **anexo 1**. A recolha de dados ocorreu entre 21 de fevereiro e 26 de agosto de 2017, e foi dividida em duas etapas. A primeira, mais subjetiva, e com carácter retrospectivo consistiu numa entrevista semiestruturada que permitiu a caracterização do doente e o desenvolvimento da doença desde o diagnóstico, bem como perceber a qualidade de vida do doente após o mesmo. Numa segunda etapa, de carácter mais objetivo, determinou-se a gravidade da doença no momento presente, através da ferramenta SCORAD, e os níveis de ansiedade e depressão, pelo instrumento HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) que, ao contrário do que o nome indica, vários estudos em todo o mundo validam tanto para

ambiente de cuidados de saúde primários, como para comunitários. A escala SCORAD é baseada numa avaliação da localização e do tipo de lesões, bem como dos sintomas subjetivos: prurido e qualidade do sono. Os pontos indicam a gravidade da doença que pode variar ao longo da vida do indivíduo: até 25 considera-se ligeira, entre 25 e 50 moderada e valores superiores a 50 remetem para uma DA grave. Quanto à HADS, é baseada em 7 questões (números ímpares) focadas na ansiedade e outras 7 (números pares) que remetem para a depressão. Cada questão apresenta 4 opções de resposta que são avaliadas com 0 a 3 pontos. Cada patologia é avaliada separadamente. Até 7 consideram-se valores normais, entre 8 e 12 há alguma probabilidade de o indivíduo sujeito ao questionário apresentar a patologia, por fim, valores superiores a 13 remetem para uma probabilidade bastante forte de a ansiedade e/ou depressão estar(em) presente(s). A autorização para utilização desta escala foi cedida pelo Prof. Dr. José Luís Pais Ribeiro, responsável pela tradução e validação desta escala na população portuguesa. No **anexo 2** encontra-se o questionário referente à escala em causa. (115,116)

3.3. Descrição e análise

R.S., jovem adulto estudante universitário de 21 anos, do sexo masculino e residente no distrito de Faro diagnosticado com DA na forma crónica, há cerca de 5 anos.

O indivíduo não apresenta qualquer historial de atopia ou DA na família. A nível de alergias, foi referida apenas uma intolerância ao “plástico das chupetas” quando era bebé, que acabou por desaparecer. Quanto a problemas respiratórios e a hospitalizações devido à doença, nada foi salientado.

Ao contrário do que acontece com a maioria dos casos descritos na literatura (80%), em que a patologia surge até aos 5 anos de idade, neste caso, os primeiros sintomas de DA revelaram-se apenas aos 16 anos, com um forte prurido nas fossas antecubitais. Após um coçar insistente, esta zona acabou por lesar e infetar, libertando um exsudado purulento. O indivíduo acrescentou que na altura isto o deixou ansioso, por pensar, inicialmente, que coçar seria um gesto inofensivo. Após consulta em vários dermatologistas, o diagnóstico não foi uniforme. Um referiu poder-se tratar de um alérgeno com o qual R.S. contactou e que seria apenas uma alergia sazonal. Enquanto

outros admitiram a possibilidade de se tratar de DA através de uma observação das características físicas da pele. Houve tratamento adequado às lesões apresentadas na altura, maioritariamente à base da aplicação frequente de cremes hidratantes, permanecendo a doença em fase de remissão durante cerca de 2 anos, não tendo havido neste período cuidados específicos com a pele.

Cerca de dois anos depois do diagnóstico, aos 18, e com o ingresso na universidade, uma exacerbação da doença levou-o novamente ao médico. Foi-lhe prescrita antibioterapia sistémica e o aconselhamento de uma aplicação mais frequente de cremes hidratantes. Com esta terapêutica, registou-se uma melhoria significativa nos sintomas ao fim de 3 a 4 semanas, altura em que interrompeu a terapêutica farmacológica. Cerca de 3 meses depois do fim da antibioterapia, os sintomas reapareceram, no entanto a mesma terapêutica que se revelara eficaz previamente, demonstrou não ter efeitos positivos nesta nova exacerbação da doença.

Da rotina diária fez sempre parte a aplicação de creme hidratante especialmente nas zonas em que as feridas são mais prevalentes. O creme hidratante mais usado por este indivíduo desde que foi feito o diagnóstico até à atualidade é composto em grande quantidade por parafina, glicerina e álcool lanolínico, fornecendo um caráter emoliente extremamente consistente, o que mostrou ser benéfico para a diminuição da TEWL e restabelecimento da barreira cutânea. (117)

R.S. referiu ainda o uso de cremes com aloé-vera à idade de 19 anos, para além do hidratante que ainda utiliza atualmente. Produtos com extratos desta planta podem também ser benéficos devido à sua atividade anti-inflamatória e antimicrobiana. (117) Nessa idade, a aplicação diária de ambos após o banho surtiu, realmente, um efeito benéfico a nível sintomático. Contudo, a utilização regular de cremes à base de aloé-vera foi abandonada devido ao seu elevado custo comparativamente aos cremes hidratantes habituais. Também com esta idade (19 anos) foi prescrito por um dermatologista, para as alturas de exacerbação, hidroxizina (Atarax®), via oral, 1 comprimido depois de jantar, bem como a aplicação de um creme à base de dexametasona e neomicina (Dexaval N®), ou seja, uma combinação de corticosteróide e antibiótico tópicos. A hidroxizina está indicada no tratamento sintomático do prurido e da ansiedade, nos adultos. (118) O creme à base de corticosteróides e antibiótico foi referido pelo indivíduo como o que apresenta mais efeito positivo a curto prazo, cerca de 1 a 2 dias após a primeira aplicação. Por fim, o recurso à hidroxizina é também evitado por R.S.,

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
Dermatite Atópica como Psicodermatose: estudo de caso

uma vez que esta causa sonolência, interferindo na rotina diária do indivíduo. A **figura 3.1** representa o esquema terapêutico de R.S. desde o diagnóstico até à atualidade, de forma a tornar mais perceptível as alterações na mesma ao longo do tempo.

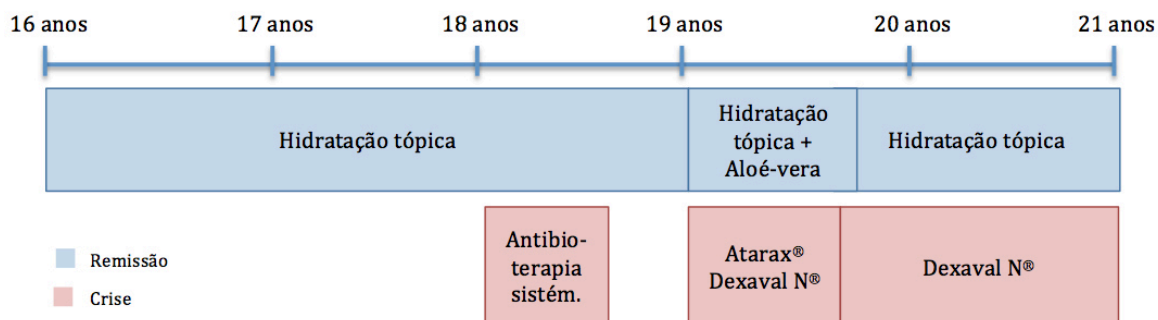


Figura 3.1- Resumo esquemático da evolução da terapêutica de R.S. ao longo do tempo. Não está à escala.

A nível de hábitos do quotidiano, devido à maior vulnerabilidade no que diz respeito ao aparecimento de feridas na zona peitoral, o indivíduo evita o uso de cachecóis e apenas aplica perfume na roupa, de forma a que este não entre diretamente em contacto com a pele. Quanto à escolha do vestuário e roupa de cama, afirma evitar também o uso de tecidos ásperos, em detrimento do algodão. No que diz respeito a produtos de higiene capilar e corporal, R.S. sublinha apenas o uso de um champô para a caspa e couro cabeludo sensível, o que, possivelmente, não tem ligação direta ao problema de DA. No ambiente doméstico não revela grandes preocupações a nível da humidade e temperatura, no entanto, de uma forma geral, as temperaturas baixas no exterior aumentam a probabilidade de ter uma crise, especialmente nas zonas do organismo mais expostas como a área periorbital. Quanto às temperaturas mais elevadas, não causam diretamente crises na doença, mas provocam um aumento da sudorese que leva a uma intensificação do prurido.

As principais manifestações físicas, à altura do estudo eram o prurido intenso, com maior incidência no período noturno ou se permanecer mais de 24 horas sem tomar banho. As zonas em que apresentava mais prurido eram as áreas flexurais (nos braços e pernas), zona posterior da coxa e gêmeos e peitoral/torácica (**figura 3.2** e **figura 3.3**), também elas acometidas por lesões de dermatite.



Figura 3.2- Liquenificação na área flexural do braço (R.S.)



Figura 3.3- Lesão na zona posterior da coxa (R.S.)

Relativamente à componente psicológica envolvida, o indivíduo salientou que, no seu caso particular, as exacerbações eram bastantes vezes coincidentes com períodos em que se sentia mais ansioso e com uma carga de *stress* psicológico mais elevada, tendo a sua primeira crise da doença ocorrido na época de exames do 11^o ano, do ensino secundário. Um dos exemplos que referiu foi quando realizou um intercâmbio no estrangeiro por um período de 5 meses em que não apresentou qualquer crise nem manifestação a nível dermatológico, apenas uma leve sensação de prurido pontualmente que não chegava a formar ferida; o contrário aconteceu no regresso a Portugal e à rotina que levava anteriormente. Isto pode estar relacionado com a componente psicológica, mas também com fatores ambientais e climáticos que devem ser tidos em consideração, dado que o local de intercâmbio apresenta uma menor exposição solar, mais humidade e temperaturas inferiores às registados em Portugal, e de forma particular em Faro. R.S. refere ainda outro exemplo que o leva a crer que quanto mais pensa na DA, maior é a propensão para ter uma crise. Se dispensar demasiado tempo a aplicar cremes e a controlar as suas rotinas em função da doença, os sintomas exacerbam-se mais do que se a aplicação de cremes e os cuidados com a

doença forem menores já que dirige a sua atenção para outros assuntos. O próprio chegou ainda a referir que “o *stress* é um componente muito pesado” na evolução da sua doença. R.S. destacou as épocas de exames da faculdade como o período em que a qualidade de sono é pior e em que o prurido é mais intenso.

Quanto ao impacto em termos sociais, por vezes, em situações de convívio, o prurido acaba por ser um fator de distração que interfere com a sua fluidez do discurso, com o bem-estar em grupo e com o desconforto com o próprio. Ainda no impacto psicológico que a DA provoca, o indivíduo defendeu que apesar de entender que haja pessoas que, em termos de autoestima, são mais afetadas pela doença, o próprio consegue contrariar essa tendência. Ou seja, neste caso particular, a DA tem uma maior repercussão a nível do *stress* e do comportamento e não tanto do autoconceito e autoestima do indivíduo. Os dois primeiros fatores referidos são considerados como exacerbantes que entram no chamado “círculo vicioso” da psicodermatologia. (96)

Por fim, acrescenta também que após o diagnóstico era mais complicado moderar estes fatores de impacto psicológico, mas que aos 21 anos já apresenta uma capacidade de autocontrolo superior dos mesmos que lhe permite diminuir o impacto da doença. Assim, de uma forma geral, a qualidade de vida do R.S. no pós-diagnóstico foi afetada tanto no que concerne à parte social e económica, como psicológica e pessoal. Atualmente, após 5 anos do diagnóstico, a qualidade de vida no que diz respeito às consequências da doença não é tão diretamente afetada, destacando-se apenas pequenas interferências na componente social ainda que de forma menos intensa do que inicialmente e que não o impedem de praticar a sua rotina diária e de socialização.

De uma perspetiva mais objetiva, avaliou-se o SCORAD do R.S. à data da recolha dos dados, ferramenta utilizada por dermatologistas de forma a facilitar a determinação da gravidade da doença. Através da exploração dos sintomas na forma de escalas numéricas por parte do próprio indivíduo, obteve-se um resultado de 40.7, que indica que R.S. apresenta DA moderada (**figura 3.4**).

A resposta às questões incorporadas na HADS, permitiu concluir que o nível de ansiedade se situa em 6 e o de depressão em 2, num máximo de 14, indicando que ambos se encontram dentro dos valores definidos como “normais”. Salienta-se, no entanto, que o nível de ansiedade se encontra no limiar de ser considerado superior e, dado que a avaliação foi feita em época de verão, pode ter sido feita “por defeito”, uma

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
Dermatite Atópica como Psicodermatose: estudo de caso

vez que o próprio R.S. refere esta como a altura em que a doença se encontra mais controlada e em que o *stress* é menos significativo na sua vida.



Figura 3.4- Resultados da avaliação SCORAD (R.S.)

Ambas as escalas são fidedignas, no entanto não podem ser consideradas formas de diagnóstico por si só, auxiliam apenas a reduzir o carácter subjetivo da DA como psicodermatose e a facilitar a caracterização e orientação terapêutica da doença. Como tudo, apresentam algumas limitações, nomeadamente o facto de uniformizarem o diagnóstico e, dado não possibilitarem respostas abertas, perderem alguma informação que pode ser considerada pertinente.

Em suma, este é um caso típico de DA crónica, de grau moderado, devido ao tipo de lesões que apresenta – com liquenificação, à sua localização e ao facto de ter surgido apenas na adolescência. A nível da terapêutica, a hidratação tópica parece não ser suficiente, havendo, em alturas de crise, a necessidade de recorrer a corticosteróides tópicos, a primeira linha terapêutica farmacológica. (65) Pode-se também assumir como uma psicodermatose. Apesar de os resultados obtidos na HADS não expressarem com clareza valores que associem a DA à ansiedade e ainda menos à depressão, o próprio

indivíduo em estudo indicou que a preocupação excessiva e a maior carga de *stress* e ansiedade são dos fatores que mais comumente antecedem as suas crises, particularmente a nível do prurido e conseqüente baixa qualidade de sono e inflamação cutânea. Além disto, a avaliação destes parâmetros foi realizada numa estação do ano em que R.S. referiu estar menos sujeito a pressão e *stress* e em que o clima é menos propício a exacerbações. Neste caso específico, R.S. apresentou um autoconceito que tem vindo a melhorar ao longo do tempo e, atualmente, se considera bastante positivo, o que poderá contribuir para que as exacerbações da doença devido ao fator psicológico e o estado de ansiedade sejam também menos evidentes.

4. Conclusão

O número de casos de DA é cada vez mais elevado, sendo mesmo considerada uma das doenças de pele mais prevalentes no mundo. Contudo, a nível de fatores causais e exacerbantes, é uma doença extremamente heterogénea, o que faz também com que a terapêutica seja muito variada. Dito isto, é fundamental que a recolha de dados para anamnese seja o mais completa possível, tendo sempre em consideração a importância da componente psicológica a que a DA pode estar associada.

Assim, quanto mais abrangente e esclarecedor for o conhecimento acerca da doença num indivíduo em específico, maior será também a possibilidade de aconselhar uma terapêutica especializada e focada no doente a título individual.

Nos últimos anos, a terapêutica da DA tem estado muito focada nos medicamentos biológicos e os avanços científicos têm sido evidentes. Neste âmbito é crucial salientar-se o dupilumab como o primeiro medicamento biológico com indicação terapêutica para a DA a recolher um parecer positivo pelo CHMP da EMA, abrindo portas e potenciando a já denominada “era e a década da Dermatite Atópica”.

Por outro lado e concomitantemente com os avanços na terapêutica, também os dados científicos que justificam a forte correlação entre a dermatologia e a psiquiatria/psicologia são cada vez em maior número.

A título singular, o estudo de caso apresentado é um exemplo desta íntima relação entre as duas áreas, reconhecida pelo próprio indivíduo que afirma que, no seu caso, o *stress* psicológico tem tanta ou mais preponderância nas exacerbações da doença como fatores externos, entre os quais o frio.

Concluindo, o estabelecimento da psicodermatologia como uma área cada vez mais relevante na medicina atual pode ser a chave que falta para um futuro com uma terapêutica com mais benefícios para o doente e que proporcione uma melhor qualidade de vida perante o elevado leque de patologias consideradas na psicodermatologia, nomeadamente a DA.

5. Referências bibliográficas

1. Buxton PK, Morris-Jones R. ABC of Dermatology. 5th Editio. Buxton PK, Morris-Jones R, editors. John Wiley & Sons, Ltd; 2009. 24-25 p.
2. Danby SG. Biological Variation in Skin Barrier Function: From A (Atopic Dermatitis) to X (Xerosis). *Curr Probl Dermatology*. 2016;49:51.
3. D'Auria E, Banderali G, Barberi S, Gualandri L, Pietra B, Riva E, et al. Atopic dermatitis: Recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2016;34(2):98.
4. Kanchongkittiphon W, Gaffin JM, Phipatanakul W. Child with Atopic Dermatitis. *Biophys Chem*. 2015;114(1):3–11.
5. Shenefelt PD. Psychological interventions in the management of common skin conditions. *Psychol Res Behav Manag*. 2010;3(6):51–63.
6. Filaković P, Petek A, Koić O, Radanović-Grgurić L, Degmečić D. Comorbidity of depressive and dermatologic disorders - Therapeutic aspects. *Psychiatr Danub*. 2009;21(3):401;406.
7. Gupta MA. Commentary: Psychodermatology. *Clin Dermatol*. Elsevier Inc.; 2013;31(1):1–2.
8. Engebretsen KA, Thyssen JP. Skin Barrier Function and Allergens. *Curr Probl Dermatol*. 2016;49:90–102.
9. Fry L. An atlas of atopic eczema. 1st Editio. New York, USA: The Parthenon Publishing Group; 2004. 1 p.
10. Blome C, Radtke MA, Eissing L, Augustin M. Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis: Disease Burden, Measurement, and Treatment Benefit. *Am J Clin Dermatol*. Springer International Publishing; 2016;17(2):163–9.
11. Lifschitz C. The impact of Atopic Dermatitis on quality of life. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl. 1):34–40.
12. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th Editio. Kasper DL, editor. McGraw-Hill Education. McGraw-Hill Education; 2015. 1-2769 p.
13. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: An evolving story with important clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;2(4):371–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2014.03.006>
14. Ablett K, Thompson AR. Parental, child, and adolescent experience of chronic skin conditions: A meta-ethnography and review of the qualitative literature. *Body Image* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;19:175–85. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1740144515301170>
15. Heintl D, Prinsen CAC, Drucker AM, Ofenloch R, Humphreys R, Sach T, et al. Measurement properties of quality of life measurement instruments for infants, children and adolescents with eczema: protocol for a systematic review. *Syst Rev* [Internet]. Systematic Reviews; 2016;5(25):1–10. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84957556663&partnerID=tZ0tx3y1>
16. Harth W. Psychosomatic dermatology (psychodermatology). *J Ger Soc Dermatology* [Internet]. 2008;6(1):67–76. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18021249>
17. Meadows S, Fending D, Boguniewicz M. Collaboration in best practices for care of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; 2016;4(2):347–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219815006480>
 18. Tanei R, Hasegawa Y, Sawabe M. Abundant immunoglobulin E-positive cells in skin lesions support an allergic etiology of atopic dermatitis in the elderly. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(8):952–60.
 19. Orfali RL, Shimizu MM, Takaoka R, Zaniboni MC, Ishizaki AS, Costa A a, et al. Atopic dermatitis in adults: clinical and epidemiological considerations. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. Polish Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery Society.; 2013;59(3):270–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680276>
 20. Awasthi S, Rothe MJ, Eichnfield LF. Atopic dermatitis: Kids are not just little people. *Clin Dermatol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;33(6):594–604. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.09.002>
 21. Misery L, Loser K, Ständer S. Sensitive skin. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30(Suppl. 1):2–8.
 22. Kido-Nakahara M, Furue M, Ulzii D, Nakahara T. Itch in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2017;37(1):113–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2016.08.007>
 23. Gustafson CJ, O’Neill J, Hix E, McLaren DT, Buxton OM, Feldman SR. Feasibility of actigraphy wristband monitoring of atopic dermatitis in children. *Ski Res Technol*. 2014;20(4):510–4.
 24. Mochizuki H, Schut C, Nattkemper LA, Yosipovitch G. Brain mechanism of itch in atopic dermatitis and its possible alteration through non-invasive treatments. *Allergol Int* [Internet]. Elsevier B.V; 2017;66(1):14–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2016.08.013>
 25. Bieber T, D’Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Sch??ppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017;139(4):S58–64. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674917301483>
 26. Lopes C, Pinto L, Leite C, Delgado L, Moreira A, Lourinho I. Personality Traits May Influence the Severity of Atopic Dermatitis in Adult Patients: A Pilot Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(3):198–9.
 27. Gawkrödger DJ. *Dermatology - An Illustrated Colour Text*. 3rd Editio. Postgraduate medical journal. Churchill Livingstone; 2002. 1-131 p.
 28. Silverberg NB, Silverberg JI. Inside out or outside in: does atopic dermatitis disrupt barrier function or does disruption of barrier function trigger atopic dermatitis? *Cutis* [Internet]. 2015;96(6):359–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26761930>
 29. Brown SJ. Atopic eczema. *Clin Med (Northfield Il)*. 2016;16(1):66–9.
 30. Shang H, Cao XL, Wan YJ, Meng J, Guo LH. IL-4 Gene Polymorphism May Contribute to an Increased Risk of Atopic Dermatitis in Children. *Dis Markers*. Hindawi Publishing Corporation; 2016;2016:1–6.
 31. Park YM, Lee S-Y, Kim WK, Han MY, Kim J, Chae Y, et al. Risk factors of atopic dermatitis in Korean schoolchildren: 2010 international study of asthma and allergies in childhood. *Asian Pac J Allergy Immunol* [Internet]. 2016;34(1):65–72.

- Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26994628>
32. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Manapajon A, Nuchkull P. Prevalence and clinical characteristics of adult-onset atopic dermatitis with positive skin prick testing to mites. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2011;29(4):318–26.
 33. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(1):17–27.
 34. Elias PM, Steinhoff M. “Outside-to-Inside” (and Now Back to “Outside”) Pathogenic Mechanisms in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2008;128(5):1067–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2008.88>
 35. Oszukowska M, Michalak I, Gutfreund K, Bienias W, Matych M, Szewczyk A. Role of primary and secondary prevention in atopic dermatitis. *Postępy Dermatologii i Alergol*. 2015;32(6):409–20.
 36. Carver CS, Connor-Smith J. Personality and Coping. *Annu Rev Psychol* [Internet]. 2010;61(1):679–704. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.psych.093008.100352>
 37. Brown SJ, Irwin McLean WH, Mclean WHI. One remarkable molecule: Filaggrin. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2012;132(3):751–62. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3378480%7B&%7Dtool=pmcentrez%7B&%7Drendertype=abstract>
 38. Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;365(14):1315–27. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1011040>
 39. Bieber T. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358:1483–94.
 40. Boguniewicz M, Leung DYM. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;125(1–3):4–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.027>
 41. Baurecht H, Irvine AD, Novak N, Illig T, Bühler B, Ring J, et al. Toward a major risk factor for atopic eczema: Meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1406–12.
 42. Sun D, Ong PY. Infectious Complications in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2017;37(1):75–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2016.08.015>
 43. Lopes C, Rocha L, Sokhatska O, Soares J, Tavarina F, Correia O, et al. Filaggrin Polymorphism Pro478Ser Is Associated With the Severity of Atopic Dermatitis and Colonization by *Staphylococcus aureus* Lopes. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2016;26(1):48–9.
 44. Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, Zaenglein A, Mathes E. *Neonatal Dermatology* [Internet]. 2nd ed. 2008. 21 p. Available from: <http://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=7a1BlZGV9AIC&pgis=1>
 45. Mesquita K, Igreja A, Costa I. Parathyroid Hormone: an overlooked variable in Atopic Dermatitis and Vitamin D Research. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(1):115–6.
 46. Kiliç S, Silan F, Hız MM, Işık S, Ögretmen Z, Özdemir Ö. Vitamin D receptor gene BSMI, FOKI, APAI, and TAQI polymorphisms and the risk of atopic dermatitis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2016;26(2):106–10.
 47. Hallau J, Hamann L, Schumann R, Worm M, Heine G. A Promoter Polymorphism of the Vitamin D Metabolism Gene *Cyp24a1* is Associated with Severe Atopic

- Dermatitis in Adults. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2016;96(2):169–72.
Available from:
<http://www.medicaljournals.se.proxy.kumc.edu:2048/acta/content/?doi=10.2340/00015555-2226%5Cnhttp://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-2226>
48. van Smeden J, Bouwstra JA. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. *Curr Probl Dermatol* [Internet]. 2016;49:8–26. Available from:
<http://www.karger.com/?doi=10.1159/000441540%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26844894>
 49. Souwer Y, Szegedi K, Kapsenberg ML, De Jong EC. IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease. *Curr Opin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;22(6):821–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2010.10.013>
 50. Fujita H. The role of IL-22 and Th22 cells in human skin diseases. *J Dermatol Sci* [Internet]. Japanese Society for Investigative Dermatology; 2013;72(1):3–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.04.028>
 51. Seltmann J, Werfel T, Wittmann M. Evidence for a regulatory loop between IFN-gama and IL-33 in skin inflammation. *Exp Dermatol*. 2013;22(2):102–7.
 52. Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):845–52.
 53. Kim K. Influences of Environmental Chemicals on Atopic Dermatitis. *Toxicol Res* [Internet]. 2015;31(2):89–96. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4505354&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 54. Ring J. Atopic dermatitis: Eczema. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(1):85–6.
 55. Orfali RL, Sato MN, Takaoka R, Azor MH, Rivitti EA, Hanifin JM, et al. Atopic dermatitis in adults: Evaluation of peripheral blood mononuclear cells proliferation response to *Staphylococcus aureus* enterotoxins A and B and analysis of interleukin-18 secretion. *Exp Dermatol*. 2009;18(7):628–33.
 56. Murota H, Katayama I. Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergol Int* [Internet]. Elsevier B.V; 2017;66(1):8–13. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2016.10.005>
 57. Tanei R, Hasegawa Y. Atopic dermatitis in older adults: A viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(1):75–86.
 58. Arkwright PD, Stafford JC, Sharma V. Atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;2(4):388–95. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2014.01.016>
 59. Silverberg NB, Lee-Wong M, Yosipovitch G. Diet and atopic dermatitis. *Cutis*. 2016;97(1):227–32.
 60. van der Schaft J, Keijzer W, Sanders C, Groot A, van Os-Medendorp H, den Akker M, et al. Is There an Additional Value of Inpatient Treatment for Patients with Atopic Dermatitis? *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2016;96(6):797–801. Available from:
<http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-2410>
 61. Peters EMJ. Stressed skin? - a molecular psychosomatic update on stress-causes and effects in dermatologic diseases. *J Ger Soc Dermatology*. 2016;14(3):233–52.
 62. Zheng HY, Zhao L, Li CX, Li SH. Correlation between serum IL-16 and atopic dermatitis. *Genet Mol Res*. 2016;15(1):1–7.

63. Brandt E, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol*. 2011;2(3):110.
64. Mizutani H, Tamagawa-Mineoka R, Nakamura N, Masuda K, Katoh N. Serum IL-21 levels are elevated in atopic dermatitis patients with acute skin lesions. *Allergol Int [Internet]*. Elsevier B.V; 2016;1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2016.10.010>
65. Cathcart SD, Theos A. Inpatient management of atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2016;315(14):249–55.
66. Kessel J, Goldenberg G. Therapies to improve the cosmetic symptoms of Atopic Dermatitis. *Cutis*. 2015;97(1):183–6.
67. Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, Borok J, Udkoff J, Boguniewicz M. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. Elsevier Inc.; 2017;139(4, Supplement):S49–57. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674917301495>
68. Kim JE, Shin JM, Ko JY, Ro YS. Importance of concomitant topical therapy in moderate-to-severe atopic dermatitis treated with cyclosporine. *Dermatol Ther*. 2016;29(2):120–5.
69. Peacock S. Use of emollients in the management of atopic eczema. *Br J Community Nurs*. 2016;21(2):19–21.
70. Croney S. Treating skin conditions in the community: know your emollients. *Br J Community Nurs*. 2016;21(9):9–11.
71. Wan DC, Wong VW, Longaker MT, Yang GP, Wei FC. Moisturizing different racial skin types. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(6):25–32.
72. Bianchi P, Theunis J, Casas C, Villeneuve C, Patrizi A, Phulpin C, et al. Effects of a new emollient-based treatment on skin microflora balance and barrier function in children with mild atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):165–71.
73. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30(5):729–47.
74. Notaro ER, Sidbury R. Systemic Agents for Severe Atopic Dermatitis in Children. *Pediatr Drugs*. Springer International Publishing; 2015;17(6):449–57.
75. Kumar S, Ward BR, Irani A-M. Future Prospects of Biologic Therapies for Immunologic Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am [Internet]*. Elsevier Inc; 2017;37(2):431–48. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889856117300139%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28366486>
76. Megna M, Napolitano M, Patruno C, Villani A, Balato A, Monfrecola G, et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb) [Internet]*. Springer Healthcare; 2017;7(1):1–23. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13555-016-0170-1>
77. Jesitus J. A new era in atopic dermatitis treatment [Internet]. *Dermatology Times*. 2017 [cited 2017 Sep 9]. Available from: <http://dermatologytimes.modernmedicine.com/dermatology-times/news/new-era-atopic-derm-treatment>
78. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Dupixent® - Dupilumab [Internet]. London; 2017. Available from:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004390/WC500231797.pdf
79. Lis Świąty A, Skrzypek-Salamon A, Arasiewicz H, Brzezińska-Wcisło L. Atopic dermatitis exacerbated with ustekinumab in a psoriatic patient with childhood history of atopy. *Allergol Int.* 2015;64(4):382–3.
 80. McDonald BS, Jones J, Rustin M. Rituximab as a treatment for severe atopic eczema: failure to improve in three consecutive patients. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2016;41(1):45–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ced.12691>
 81. European Medicines Agency (EMA). Resumo das Características do Medicamento - Xolair® (Omalizumab) [Internet]. Camberley; 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human_med_001162.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 82. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(24):2335–48. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1610020>
 83. Simpson EL, Gadkari A, Worm M, Soong W, Blauvelt A, Eckert L, et al. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD) [Internet]. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc; 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.054>
 84. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1293–300.
 85. Tang ML, Lodge CJ. Examining the evidence for using synbiotics to treat or prevent atopic dermatitis. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2016;170(3):201–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26810045>
 86. Chang Y-S, Trivedi MK, Jha A, Lin Y-F, Dimaano L, García-Romero MT. Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2016;170(3):236. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2015.3943>
 87. Islam SU. Clinical Uses of Probiotics. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(5):e2658. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26844491>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4748908>
 88. Nicol NH, Boguniewicz M. Wet Wrap Therapy in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2017;37(1):123–39. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889856116300662>
 89. Gittler JK, Wang JF, Orlow SJ. Bathing and Associated Treatments in Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. Springer International Publishing; 2017;18(1):45–57. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40257-016-0240-2>
 90. Gupta MA, Gupta AK. Current concepts in psychodermatology. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(6):449.
 91. Rodriguez-Vallecillo E, Woodbury-Fariña MA. Dermatological manifestations of

- stress in normal and psychiatric populations. *Psychiatr Clin North Am*. 2014;37(4):625–51.
92. Basavaraj KH, Navya MA, Rashmi R. Relevance of psychiatry in dermatology: Present concepts. *Indian J Psychiatry*. 2010;52(3):270–5.
 93. Koblenzer PJ. A brief history of psychosomatic dermatology. *Dermatol Clin*. 1996;14(3):395–8.
 94. França K, Chacon A, Ledon J, Savas J, Nouri K. Psychodermatology: a trip through history. *An Bras Dermatologia* [Internet]. 2013;88(5):842–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24173201>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3798372>
 95. Fernández Armenteros JM, Molinero Ponce I, Castan Campanera E, Casanova Seuma JM. Perfiles psicológicos de los pacientes con psicodermatosis. *Piel*. 2016;31(1):15–23.
 96. Dixon LJ, Lee AA, Viana AG, McCowan NK, Brodell RT, Tull MT. Anxiety Sensitivity in Dermatological Patients. *Psychosomatics* [Internet]. Elsevier; 2016;57(5):498–504. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psych.2016.03.001>
 97. Nguyen CM, Koo J, Cordoro KM. Psychodermatologic effects of atopic dermatitis and acne: A review on self-esteem and identity. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):129–35.
 98. Gupta MA, Gupta AK. A practical approach to the assessment of psychosocial and psychiatric comorbidity in the dermatology patient. *Clin Dermatol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;31(1):57–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.11.007>
 99. Jafferany M. Psychodermatology: a guide to understanding common psychocutaneous disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(3):203–13.
 100. Gordon-Elliott JS, Muskin PR. Managing the patient with psychiatric issues in dermatologic practice. *Clin Dermatol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;31(1):3–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.11.001>
 101. Brown GE, Malakouti M, Sorenson E, Gupta R, Koo JYM. Psychodermatology. *Adv Psychosom Med*. 2015;34:123–34.
 102. Lawrence-Smith G. Psychodermatology. *Psychiatry*. 2009;8(6):223–7.
 103. Narang T, Kumaran Ms, Yadav S. Psychodermatology: A comprehensive review. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol* [Internet]. 2013;79(2):176–92. Available from: <http://www.ijdv.com/text.asp?2013/79/2/176/107632>
 104. Orion E, Wolf R. Psychological factors in skin diseases: Stress and skin: Facts and controversies. *Clin Dermatol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;31(6):707–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.05.006>
 105. Senra MS, Wollenberg A. Psychodermatological aspects of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014;170(Suppl. 1):38–43.
 106. Magin P. Appearance-related bullying and skin disorders. *Clin Dermatol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;31(1):66–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.11.009>
 107. Rasul A, El-Nour H, Lonne-Rahm SB, Fransson O, Johansson C, Johansson B, et al. Serotonergic markers in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(6):732–6.
 108. Orion E, Wolf R. Psychological stress and epidermal barrier function. *Clin Dermatol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;30(3):280–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.08.014>

109. Amit GM, Chren M, Sands L. Psychological stress perturbs epidermal barrier homeostasis. *Arch Dermatol*. 2001;137:53–9.
110. García-Campayo J, Puebla-Guedea M, Herrera-Mercadal P, Daudén E. Burnout Syndrome and Demotivation Among Health Care Personnel. *Managing Stressful Situations: The Importance of Teamwork. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed [Internet]. AEDV; 2016;107(5):400–6. Available from: <http://www.actasdermo.org/en/pdf/S1578219016300178/S300/>*
111. Marshall C, Taylor R, Bewley A. Psychodermatology in clinical practice: Main principles. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(Suppl. 217):30–4.
112. Aguilar-Duran S, Ahmed A, Taylor R, Bewley A. How to set up a psychodermatology clinic. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(5):577–82.
113. Malakouti M, Brown G, Wang E, Leon A, Koo J. How to optimally manage unhappy, anxious, and difficult patients. *Clin Dermatol [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;32(5):697–700. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.01.001>*
114. Park KK, Koo J. Use of psychotropic drugs in dermatology: Unique perspectives of a dermatologist and a psychiatrist. *Clin Dermatol [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;31(1):92–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.11.013>*
115. Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T, Martins A. Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychol Health Med*. 2007;12(2):225–37.
116. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Heal Qual Life Outcomes [Internet]. 2003;1:1–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12914662<http://www.hqlo.com/content/pdf/1477-7525-1-29.pdf><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC183845/pdf/1477-7525-1-29.pdf>*
117. Pereira RF, Bártolo PJ. Traditional Therapies for Skin Wound Healing. *Adv Wound Care [Internet]. 2016;5(5):208–29. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/wound.2013.0506>*
118. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - Atarax® (Hidroxizina) [Internet]. 2015. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=654&tipo_doc=rcm

6. Anexos

6.1. Anexo 1

Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Consentimento livre e informado

Este é um trabalho de revisão complementado com um estudo de caso que incide sobre a dermatite atópica de forma geral e particularmente como uma psicodermatose. Para isso gostaria de contar com a sua colaboração para um estudo individual. Numa primeira fase são realizadas perguntas sobre o diagnóstico, evolução e impacto da doença na sua vida. Por fim, determina-se a gravidade da doença através da ferramenta SCORAD e avaliam-se os níveis de ansiedade e depressão utilizando o instrumento HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*), traduzido e validado para a população portuguesa.

Não serão requeridos parâmetros bioquímicos nem serão realizados testes invasivos durante o estudo.

Esta investigação é independente do seu tratamento e em nada influenciará no caso da sua participação. A sua participação não será remunerada, nem implicará nenhum tipo de custos. Será assegurado o anonimato do questionário, a confidencialidade das respostas e a garantia da utilização dos dados apenas para este fim.

Se tiver alguma dúvida antes de decidir poderá fazê-lo.

Faro, ___ de _____ de 20__

Assinatura: _____

Nome do participante: _____

Assinatura: _____

Nome da aluna: *Inês Igreja Afonso*

Figura 6.1- Modelo do consentimento livre e informado

6.2. Anexo 2

Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar

As emoções e o estado psicológico de cada um assumem um papel importante em diversas doenças. Este questionário foi construído para ajudar a saber como se sente. Pedimos-lhe que leia cada uma das perguntas e faça uma cruz (X) no espaço anterior à resposta que melhor descreve a forma como se tem sentido na última semana.

Não demore muito tempo a pensar nas respostas. A sua reação imediata a cada questão será, provavelmente, mais correta do que uma resposta muito ponderada.

Por favor, faça apenas uma cruz em cada pergunta.

1- Sinto-me tenso/a ou nervoso/a:

- Quase sempre
- Muitas vezes
- Por vezes
- Nunca

2- Ainda sinto prazer nas coisas que costumava gostar:

- Tanto como antes
- Não tanto agora
- Só um pouco
- Quase nada

3- Tenho uma sensação de medo, como se algo terrível estivesse para acontecer:

- Sim e muito forte
- Sim, mas não muito forte
- Um pouco, mas não me aflige
- De modo algum

4- Sou capaz de rir e ver o lado divertido das coisas:

- Tanto como antes
- Não tanto como antes
- Muito menos agora
- Nunca

5- Tenho a cabeça cheia de preocupações:

- A maior parte do tempo
- Muitas vezes
- Por vezes
- Quase nunca

6- Sinto-me animado/a:

- Nunca
- Poucas vezes
- De vez em quando
- Quase sempre

Figura 6.2- Questionário HADS (página 1)

7- Sou capaz de estar descontraidamente sentado/a e sentir-me relaxado/a:

- Quase sempre
- Muitas vezes
- Por vezes
- Nunca

8- Sinto-me mais lento/a, como se fizesse as coisas mais devagar:

- Quase sempre
- Muitas vezes
- Por vezes
- Nunca

9- Fico de tal forma apreensivo/a (com medo), que até sinto um aperto no estômago:

- Nunca
- Por vezes
- Muitas vezes
- Quase sempre

10- Perdi o interesse em cuidar do meu aspeto físico:

- Completamente
- Não dou a atenção que devia
- Talvez cuide menos do que antes
- Tenho o mesmo interesse de sempre

11- Sinto-me de tal forma inquieto/a, que não consigo estar parado/a:

- Muito
- Bastante
- Não muito
- Nada

12- Penso com prazer nas coisas que podem acontecer no futuro:

- Tanto como antes
- Não tanto como antes
- Bastante menos agora
- Quase nunca

13- De repente, tenho sensações de pânico:

- Muitas vezes
- Bastantes vezes
- Por vezes
- Nunca

14- Sou capaz de apreciar um bom livro, ou um programa de rádio ou televisão:

- Muitas vezes
- De vez em quando
- Poucas vezes
- Quase nunca

Muito obrigado pela sua colaboração!

Figura 6.3- Questionário HADS (página 2)