



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Farmacoterapia do Eczema Atópico

Francisco André Pires Carrazedo

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sobre a orientação de:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2024



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Farmacoterapia do Eczema Atópico

Francisco André Pires Carrazedo

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sobre a orientação de:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2024

Farmacoterapia do Eczema Atópico

Declaração de Autoria de Trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho. Autores e trabalhos consultados para a realização deste trabalho encontram-se devidamente citados no texto e constam na listagem de referências bibliográficas incluída.

Francisco André Pires Carrazedo

Faro, setembro de 2024

Copyright© Francisco André Pires Carrazedo

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

AGRADECIMENTOS

Escrevo estes agradecimentos com a sensação de dever cumprido e consciência tranquila. Depois de uma jornada de altos e médios, onde a “chama” por vezes se apagou, mas nunca o suficiente para arredar o pé e por um ponto final neste capítulo. Passados sete anos termino com uma força de vontade maior que aquela com a qual entrei e com toda a certeza uma pessoa totalmente diferente, melhor e mais madura, fruto das aventuras e das experiências que me foram proporcionadas. Uma jornada inesquecível, mas que não percorri sozinho. E a quem me acompanhou, expresso os meus mais sinceros obrigados.

Ao Professor Doutor Jaime Conceição,

por ter aceitado o desafio enquanto orientador desta dissertação. Agradeço por toda a disponibilidade, apoio e esforço prestado, tal como todo o conhecimento que me ofereceu e ao qual estou infinitamente agradecido. Obrigado por todos os conselhos e sugestões que fez, mas principalmente por me desafiar a dar sempre mais e o meu melhor ao longo desta aventura. Acredito que sem a sua ajuda não teria chegado tão longe quanto cheguei.

Ao corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,

por me abrirem portas para conseguir ser um profissional de saúde, com a responsabilidade e competência necessárias. Muito obrigado por estes anos e por me transmitirem os valores e a importância do que é ser um Farmacêutico.

Aos meus pais,

por fazerem de mim a pessoa que sou hoje. Obrigado por toda a coragem e força que me ofereceram, por sempre me apoiarem e me permitirem percorrer o meu próprio caminho mas sem nunca fugir da rota. Graças a vocês tive a determinação necessária para ultrapassar todos os obstáculos que surgiram ao longo destes anos e me prepararem para todo o tipo de situações. Sem vocês não estaria na posição que estou hoje.

À minha irmã Beatriz,

que sempre esteve presente, pronta a apoiar e a ajudar no que fosse preciso. Obrigado por permitires ser um irmão presente e poder estar quando precisavas, da mesma forma que tu estavas quando eu precisava. A tua presença melhorou muito esta jornada.

Aos restantes membros da minha família,

principalmente os meus avôs, que da sua forma sempre me ajudaram e apoiaram. Obrigado por todos os ensinamentos e experiências que me proporcionaram, certamente ajudaram a moldar a pessoa que sou hoje. Agradecer também aos meus tios que me ofereceram abrigo nesta caminhada final e por todas as sugestões e conselhos que me tornaram melhor enquanto pessoa e enquanto profissional.

Ao Biguera, Cunha, Fábio e Igor,

por se terem tornado a minha segunda família. Agradecer-vos por todos os momentos e aventuras que vivemos, por sempre me terem ajudado a continuar e a levantar, certamente levo-vos comigo para sempre. Graças a vocês consegui chegar ao fim desta viagem e estes anos todos tornaram-se melhores do que aquilo que imaginava. Família Tá Grave, para sempre.

A todos que de alguma forma partilharam este caminho comigo. O meu muito obrigado!

RESUMO

O eczema atópico (ou dermatite atópica) é uma doença inflamatória cutânea crónica, com uma prevalência média em crianças entre os 3 e os 20% e em adultos entre 5 e os 10%. A maioria dos casos ocorre antes dos cinco anos de idade, com ligeiro predomínio no sexo feminino. Em Portugal, estima-se que entre 0,7% e 1,6% da população adulta e cerca de 14,4% das crianças apresentem casos de eczema atópico, tendo por base consultas de dermatologia, onde cerca de 15 a 40% dos utentes apresentam doença moderada a severa. Tendo em conta os valores referidos e a resposta limitada às terapias disponíveis, o eczema atópico ainda continua a ser um desafio para os profissionais de saúde.

Com base nas considerações anteriores, os objetivos principais desta dissertação são os seguintes: i) abordar a prevalência, a incidência, a etiologia, a fisiopatologia, os fatores de risco, os sinais e sintomas, e o diagnóstico do eczema atópico; ii) mencionar o algoritmo de tratamento, tendo em conta os fármacos introduzidos recentemente no mercado farmacêutico. Para os fármacos mais relevantes, pretende-se retratar as suas indicações terapêuticas, posologia e modo de administração, contraindicações, interações medicamentosas, efeitos indesejáveis, grupo farmacoterapêutico e mecanismo de ação; iii) indicar as principais medidas não farmacológicas; e iv) fazer referência ao papel do farmacêutico no âmbito da farmacoterapia e gestão da patologia. Em relação à metodologia, recorreu-se à análise documental de diversas fontes bibliográficas, privilegiando-se os artigos científicos e as *guidelines*.

O tratamento de base consiste na aplicação tópica de emolientes e hidratantes, podendo ser administrados em concomitância com corticosteroides tópicos para casos de pele inflamada. Em casos ligeiros e/ou moderados pode-se optar pelos mesmos corticosteroides tópicos, tal como pelo Tacrolímus, um inibidor da calcineurina tópico ou ainda pela fototerapia, consoante a resposta obtida pelo utente. Em casos mais severos, o Eczema Atópico é tratado com inibidores da JAK (p. ex., Baricitinib e Upadacitinib), o Dupilumab ou o Tralocinumab, pela Ciclosporina ou ainda pela Azatioprina ou Metotrexato.

Palavras-chave: Eczema Atópico; Fisiopatologia; Farmacoterapia; Medidas não farmacológicas; Farmacêutico.

ABSTRACT

Atopic eczema (or atopic dermatitis) is a chronic inflammatory skin disease, with an average prevalence of between 3% and 20% in children and between 5% and 10% in adults. Most cases occur before the age of five, with a slight predominance in females. In Portugal, it is estimated that between 0.7% and 1.6% of the adult population and approximately 14.4% of children have cases of atopic eczema, based on dermatology consultations, where approximately 15% to 40% of patients have moderate to severe disease. Considering the figures reported and the limited response to available therapies, atopic eczema continues to be a challenge for health professionals.

Based on the above considerations, the main objectives of this dissertation are the following: i) to address the prevalence, incidence, aetiology, pathophysiology, risk factors, signs and symptoms, and diagnosis of atopic eczema; ii) to mention the treatment algorithm, considering drugs recently introduced into the pharmaceutical market. For the most relevant drugs, the aim is to describe their therapeutic indications, dosage and method of administration, contraindications, drug interactions, undesirable effects, pharmacotherapeutic group and mechanism of action; iii) to indicate the main non-pharmacological measures; and iv) to refer the role of the pharmacist in the context of pharmacotherapy and management of the disease. Regarding the methodology, a documentary analysis of various bibliographic sources was performed, with emphasis on scientific articles and guidelines.

The basic treatment consists of the topical application of emollients and moisturizers, which can be administered concomitantly with topical corticosteroids for cases of inflamed skin. In mild and/or moderate cases, the same topical corticosteroids can be used, such as Tacrolimus, a topical calcineurin inhibitor, or phototherapy, depending on the response obtained by the patient. In more severe cases, Atopic Eczema is treated with JAK inhibitors (e.g., Baricitinib and Upadacitinib), Dupilumab or Tralokinumab, Cyclosporine or even Azathioprine or Methotrexate.

Keywords: Atopic Eczema; Pathophysiology; Pharmacotherapy; Non-pharmacological measures; Pharmacist.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	iii
ABSTRACT	v
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE QUADROS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
2 ECZEMA ATÓPICO	3
2.1 DEFINIÇÃO	3
2.2 EPIDEMIOLOGIA	4
2.3 ETIOLOGIA	5
2.4 SINAIS E SINTOMAS	8
2.5 FATORES DE RISCO	10
2.6 DIAGNÓSTICO	11
2.7 FISIOPATOLOGIA	16
2.7.1 Disfunção da Barreira Cutânea	18
2.7.2 Predisposição Genética	21
2.7.3 Prurido	22
2.7.4 Via de Sinalização JAK-STAT	24
2.7.4.1 Resposta Imune do Eixo Th2	26
2.7.4.2 Resposta Imune do Eixo Th17/Th22	27
2.7.4.3 Resposta Imune do Eixo Th1	28
3 FARMACOTERAPIA DO ECZEMA ATÓPICO	31
3.1 Algoritmo de Tratamento	31
3.2 Tratamento Tópico	33
3.2.1 Corticosteróides Tópicos	34
3.2.1.1 Betametasona	35
3.2.1.2 Hidrocortisona	37
3.2.2 Inibidores da Calcineurina Tópicos	38
3.2.2.1 Tacrolímus	39

3.3	Antibacterianos	42
3.4	Antiviríricos	43
3.5	Antifúngicos	44
3.6	Antipruriginosos	45
3.7	Tratamento Sistêmico	45
3.7.1	Imunomoduladores	47
3.7.1.1	Azatioprina.....	47
3.7.1.2	Ciclosporina	51
3.7.1.3	Metotrexato.....	54
3.7.2	Biológicos	59
3.7.2.1	Dupilumab	60
3.7.2.2	Tralocinumab	63
3.7.2.3	Inibidores da Janus Kinase (JAK).....	65
3.7.2.3.1	Abrocitinib	65
3.7.2.3.2	Baricitinib	69
3.7.2.3.3	Upadacitinib	72
3.8	Psoraleno	76
3.9	Grávidas e Amamentação	77
3.10	Fármacos em desenvolvimento	78
4	MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS	85
4.1	Emolientes	87
4.2	Limpeza e Higiene da Pele	89
4.3	Fototerapia	90
4.3.1	Radiação UVB	91
4.3.2	Radiação UVA	92
5	PAPEL DO FARMACÊUTICO	95
6	CONCLUSÃO	100
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Fisiopatologia do Eczema Atópico	18
Figura 2.2 – Constituição da barreira epidérmica da pele	20
Figura 2.3 – Via de sinalização JAK-STAT na resposta imune do eixo Th2 no Eczema Atópico	27
Figura 2.4 – Via de sinalização JAK-STAT na resposta imune do eixo Th17/Th22 no Eczema Atópico	28
Figura 2.5 – Via de sinalização JAK-STAT na resposta imune do eixo Th1 no Eczema Atópico	29
Figura 3.1 – Algoritmo de tratamento para adultos com Eczema Atópico	32
Figura 3.2 – Algoritmo de tratamento para crianças e adolescentes com Eczema Atópico	32
Figura 3.3 – Algoritmo de tratamento para mulheres grávidas com Eczema Atópico ..	33
Figura 3.4 – Estrutura Química da Betametasona	35
Figura 3.5 – Estrutura Química da Hidrocortisona	37
Figura 3.6 – Estrutura Química do Tacrolímus	39
Figura 3.7 – Estrutura Química da Azatioprina	47
Figura 3.8 – Estrutura Química da Ciclosporina	51
Figura 3.9 – Estrutura Química do Metotrexato	54
Figura 3.10 – Estrutura Química do Abrocitinib	65
Figura 3.11 – Estrutura Química do Baricitinib	69
Figura 3.12 – Estrutura Química do Upadacitinib	72

LISTA DE QUADROS

Quadro 2.1 – Resumo dos mecanismos e características de biomarcadores usados no diagnóstico do Eczema Atópico	15
Quadro 3.1 – Regime posológico da Pomada de Tacrolímus no tratamento recidivante do Eczema Atópico	41
Quadro 3.2 – Regime posológico da Pomada de Tacrolímus no tratamento de manutenção do Eczema Atópico	41
Quadro 3.3 – Valores e características farmacocinéticas do Metotrexato quando administrado por via oral <i>versus</i> via intravenosa/intramuscular	56
Quadro 3.4 – Posologia do Metotrexato correspondente à média de valores obtidos na revisão de 21 diretrizes	57
Quadro 3.5 – Regime posológico do Dupilumab para adolescentes entre os 12 e os 17 anos de idade	61
Quadro 3.6 – Regime posológico do Dupilumab para crianças entre os 6 e os 11 anos de idade	61
Quadro 3.7 – Regime posológico do Dupilumab para crianças entre os 6 meses e os 5 anos de idade	61
Quadro 3.8 – Recomendações de monitorização durante terapêutica com Abrocitinib	67
Quadro 3.9 – Regime posológico do Baricitinib	70
Quadro 4.1 – Diferenças e características da PUVA e da UVA1	91
Quadro 5.1 - Unidades de ponta dos dedos necessárias para administrar a quantidade necessária de Corticosteroides Tópicos	94

LISTA DE ABREVIATURAS

6-MP – 6-Mercaptopurina

AAD – Academia Americana de Dermatologia

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

AMP – Péptídeos Antimicrobianos

AZA – Azatioprina

CCL – Ligante da quimiocina

CYP – Citocromo P450

DAILY – *Disability-Adjusted-Life-Year*

DEM – Determinação da Dose Eritematosa Mínima

DLQI – Qualidade Dermatológica do índice de vida

EA – Eczema Atópico

EASI – Índice de área e Gravidade do Eczema

EUA – Estados Unidos da América

FLG – Filagrina

GM-CSF – Fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos

HE – Eczema Herpético

HSV – Herpes-vírus simples

IFN- γ – Interferão-gama

IgE – Imunoglobulina E

IL – Interleucinas

ILC2s – Células Linfóides Inatas tipo 2

IM – Via intramuscular

IV – Via intravenosa

JAK – Janus Kinase

LOR – Loricrina

MACE – Acontecimento Adverso Cardiovascular Major

NB-UVB – Radiação ultravioleta B de banda larga

NFAT – Fator nuclear de células T ativadas

NK – Células *Natural Killer*

OMS – Organização Mundial da Saúde

P-gp – Glicoproteína-P

PIAS – Proteínas Inibidores dos STAT ativados

POEM – Índice do Paciente-Medida de Eczema Orientada

QVRS – Qualidade de vida relacionada à saúde

RCM – Resumo das Características do Medicamento

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

SC – Via subcutânea

SCORAD – Dermatite Atópica SCORing

SOCS – Proteínas supressoras de sinalização de citocinas

STAT – Transdutores de sinal e ativadores de transcrição

TCI – Inibidores da Calcineurina Tópicos

TCS – Corticosteroides Tópicos

TDAH – Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

TEA – Transtorno do Espectro de Autismo

TEV – Tromboembolismo Venoso

TEWL – Perda transepidermica de água

Th – Célula T-Helper

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

TOC – Transtorno obsessivo-compulsivo

TPE – Programas de educação terapêutica do paciente

TPMT – Tiopurina Metiltransferase

TRPV3 – Canal Vaniloide TRP3

TSLP – Linfopoiética Estromal do Timo

TYK – Tirosina Kinase

UV – Luz Ultravioleta

UVA – Radiação Ultravioleta A

UVB – Radiação Ultravioleta B

UVR – Radiação Ultravioleta

VZV – Vírus Varicela-Zoster

1 INTRODUÇÃO

O Eczema Atópico (EA) é caracterizado enquanto doença inflamatória crónica, não infecciosa e recidivante, que se traduz em disfunções imunológicas e na barreira cutânea ⁽¹⁾. Tornou-se um problema de saúde global, visto afetar de forma considerável a qualidade de vida da população, assim como tem sido observado um aumento constante dos níveis de prevalência em todo o mundo, com números estatísticos de cerca de 230 milhões de pessoas afetadas com a patologia de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o que a torna a principal causa de mortes não fatais dentro do grupo das doenças atópicas ⁽²⁾. Inclusive, o comprometimento da qualidade de vida pode não se estender apenas ao indivíduo portador de EA, como também a cuidadores, parceiros e familiares, tanto a nível social como a nível económico, com efeito multidimensional que implica efeitos negativos na saúde mental e produtividade no trabalho ⁽³⁾.

É mais comum em crianças, apesar de poder surgir ou estender-se até à idade adulta, o que ocorre em cerca de 1 a cada 4 indivíduos com EA ⁽⁴⁾. Manifesta-se através de lesões cutâneas eczematosas e pruriginosas, distribuindo-se pelo corpo tendo em conta a idade do indivíduo, e apresenta como principais sintomas a inflamação cutânea, o prurido e o eritema ⁽⁵⁾.

Sendo uma doença heterogénea, as suas causas variam de indivíduo para indivíduo, o que tornam a sua fisiopatologia complexa e multifatorial. Ainda assim, a patogénese do EA resulta da interação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos, o que inclui alterações a nível intrínseco e extrínseco, dividindo a doença em vários subtipos com base no estado da mutação da doença, etnia e idade do doente. Pode também estar associada a mutações genéticas, ao nível da filagrina (FLG), tal como reações ao nível das Imunoglobulinas. E, por outro lado, a imunopatogénese do EA envolve a interação de respostas imunes inatas e adaptativas. Estas respostas imunes inatas no EA iniciam-se a partir de alterações ao nível epitelial, nos níveis de expressão de proteínas específicas ou nos recetores inatos, o que se traduz na estimulação do sistema imunológico adaptativo e das células T auxiliares tipo 2 (Th2) ⁽⁵⁾. O EA pediátrico traduz-se em defeitos na barreira cutânea que consistem numa hiperplasia epidérmica com expressão de (FLG) preservada e numa regulação negativa dos genes da barreira lipídica. Já em utentes idosos, existe um nível mais baixo da expressão de Th2 e Th22 que no EA em utentes mais jovens, sendo que existe um

aumento na regulação positiva de Th1 e Th17 e um defeito da barreira menos evidente, paralelamente com o aumento da idade dos indivíduos. A classificação do EA também influencia os mecanismos da patologia, visto que no EA agudo, o seu início é caracterizado predominantemente pela ativação das vias Th2 e Th22, que são subsequentemente intensificadas na doença crónica, juntamente com a regulação positiva da via Th1 ⁽⁶⁾.

O EA encontra-se também associado a alterações e patologias ao nível do foro psicológico, resultantes dos sintomas e das alterações na qualidade da vida, como transtornos de depressão e ansiedade ou ainda no transtorno do défice de atenção e hiperatividade (TDAH), normalmente proveniente da insónia resultante do prurido constante ⁽⁷⁾. Relativamente ao seu tratamento, este passa por uma mudança de paradigma, especialmente no que toca a pacientes com EA severo, dado a criação contínua de novos tratamentos, o que oferece opções de tratamento mais seguras, eficazes e direcionadas relativamente às terapias sistémicas tradicionais. Mais concretamente, vem-se observando avanços no que toca às técnicas tradicionais, passando para o uso de anticorpos monoclonais e moléculas mais pequenas, no que resulta em novos fármacos bastante promissores ⁽⁸⁾.

Tendo como base as informações encontradas, esta dissertação tem como objetivos principais abordar a prevalência, a incidência, a etiologia, a fisiopatologia, os fatores de risco, os sinais e sintomas e o diagnóstico do EA; tal como mencionar o algoritmo de tratamento tendo em conta os fármacos introduzidos recentemente no mercado farmacêutico. No que diz respeito aos fármacos mais importantes, pretende-se relatar as suas indicações terapêuticas, posologia e modo de administração, contraindicações, efeitos indesejáveis, interações medicamentosas e o seu mecanismo de ação. Por fim, tenciona-se indicar as principais medidas não farmacológicas, tal como fazer referência ao papel do farmacêutico no âmbito da gestão da patologia e da farmacoterapia.

Em relação à metodologia do trabalho, efetuou-se uma revisão da literatura privilegiando-se artigos científicos e as *guidelines*, retirados da base de dados *PubMed*. A pesquisa iniciou-se no dia 1 de setembro de 2023 e terminou no dia 31 de julho de 2024.

2 ECZEMA ATÓPICO

2.1 DEFINIÇÃO

O EA, também denominado por Dermatite Atópica, trata-se de uma doença inflamatória crónica, recidivante ⁽⁹⁾ e não infecciosa ⁽¹⁾ que resulta da interação de fatores genéticos, ambientais e socioeconómicos ⁽¹⁰⁾ que consequentemente se traduzem em disfunções imunológicas e na barreira cutânea ⁽¹¹⁾. Portanto, é uma doença heterogénea que ocorre no contexto de uma predisposição hereditária, tendo como causas possíveis alterações hereditárias e genéticas ⁽¹²⁾, que podem variar significativamente em aparência, intensidade e curso ⁽¹³⁾.

Apesar disso é uma doença não fatal ⁽¹⁴⁾ que de acordo com um estudo acerca do impacto das doenças na população, representa a doença atópica com maior taxa *Disability-Adjusted-Life-Year* (DALY). A taxa DALY padronizada por idade do EA é superior em 75% quando comparada à psoríase e 82% quando comparada à urticária ⁽¹⁵⁾.

Este impacto na qualidade de vida dos indivíduos engloba não só o nível pessoal, como também o nível familiar e económico. Os custos de tratamento podem tornar-se elevados, seja através de consultas no ambulatório, de emergência e medicação ⁽⁴⁾ e mesmo havendo cobertura dos custos, as famílias são incentivadas a alterar o seu estilo de vida, desde comprar roupas específicas, alterar os sabonetes, detergentes e emolientes usados, entre outros aspetos ⁽¹⁶⁾. Consequentemente, representa um fardo socioeconómico, com um custo médio anual (direto e indireto) de cerca de 15000,00 euros por utente, com custos superiores para pacientes com EA não controlado comparativamente aqueles com a doença controlada ⁽¹⁷⁾.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

O EA tornou-se um problema de saúde global, pois encontra-se associado a elevados custos ao nível da saúde, tal como a um comprometimento da qualidade de vida do indivíduo ⁽¹⁸⁾. Quanto aos estudos em torno da avaliação da prevalência e da incidência, estes encontram-se afetados pelos desafios inerentes à doença, o que inclui a falta de testes de diagnóstico objetivos o que leva a estimativas e valores diferentes entre estudos à volta do globo ⁽¹⁹⁾.

Trata-se de uma patologia mais comum em crianças, apesar de poder continuar ou até surgir na idade adulta, como acontecem em aproximadamente 1 a cada 4 indivíduos com EA ⁽⁴⁾. De acordo com os dados obtidos pela iniciativa *Global Burden Of Diseases* da OMS, afeta cerca de 230 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo a principal causa de mortes não fatais ao nível de doenças atópicas ⁽²⁾. Apresenta uma prevalência média de 3 a 20% em crianças, tal como 5 a 10% dos adultos em todo o mundo ^(10, 20-23). Apesar de diferentes estudos epidemiológicos relatarem diferentes estimativas de prevalência, mesmo entre populações geneticamente semelhantes, a prevalência do EA é maior em regiões desenvolvidas/industrializadas, como os Estados Unidos da América (EUA), Europa e Japão. Dentro de todos os casos de EA a nível mundial, 45% destes surgiram nos primeiros 6 meses de vida, 60% durante o primeiro ano de vida e entre 80-90% até aos 5 anos de vida ^(1, 24).

Relativamente aos EUA, várias pesquisas relatam estimativas de prevalência entre os 11% a 13%, o que se encontra de acordo com os dados globais. No cenário de cuidados primários dos EUA, um estudo transversal relatou uma prevalência de EA de 24% entre os pacientes pediátricos com idade entre os 0 e 5 anos. Em termos da gravidade, o mesmo estudo demonstrou que a maioria apresenta EA ligeiro (58%) ou EA moderada (39%) enquanto que apenas 3% das crianças apresentou EA severo ⁽²⁵⁾. Outros estudos também indicam que mais de 50% das crianças afetadas pelo EA verão o desaparecimento da doença durante a adolescência ou idade adulta, sendo que manter-se-á em casos mais graves ⁽²⁶⁾. Em relação a Portugal, os primeiros dados publicados revelaram que dentro de, aproximadamente, 78300 doentes adultos com EA, cerca de 40-45% destes indivíduos apresentam EA moderado a severo. No mesmo estudo, com cerca de 22350 crianças portuguesas com idade inferior a 16 anos, apenas 14,4% apresentaram EA ⁽²⁷⁾.

No que toca à mutação do gene da FLG, aproximadamente 10% da população europeia diagnosticada com EA é portadora heterozigótica deste tipo de mutações, o que resulta numa redução de 50% na proteína da FLG ⁽²⁸⁾. A nível global, apenas se encontra presente em 20-40% dos doentes com EA, o que sugere a existência de outros fatores genéticos ⁽²²⁾. Utentes portadores da mutação FLG apresentam uma secura generalizada da pele, o que se traduz num risco três vezes maior de desenvolver EA ⁽⁷⁾.

2.3 ETIOLOGIA

As causas variam de indivíduo para indivíduo, tendo em conta fatores a nível genético e ambiental, como a sua etnia e idade, aspetos demográficos e diversos parâmetros moleculares, podendo incluir *stress* físico ou emocional, mudanças de temperatura ou humidade, suor, alérgenos e irritantes ^(4, 20). O seu risco também se encontra associado a mutações genéticas, mais concretamente a genes que codificam a FLG, o que contribui para alterações ao nível da barreira cutânea ⁽²⁹⁾ tal como reações ao nível da Imunoglobulina E (IgE) ou desregulação/ativação imunológica, especialmente do eixo Th2 ⁽¹⁰⁾. Resumindo, a patologia é caracterizada por níveis elevados de eosinófilos, neutrófilos e mastócitos na pele, tal como pela infiltração de linfócitos e aumento dos níveis de IgE ⁽³⁰⁾.

Por outro lado, existem diversos fatores ambientais que auxiliam o desenvolvimento do EA, nomeadamente os alérgenos cujo contacto com a pele resulta no aumento da inflamação e da sensibilização mediada pela IgE. Alguns fenótipos de EA apresentam uma resposta imune a alérgenos mediada por IgE e células T, tal como capacidade de provocar alterações na função da barreira cutânea, o que facilita a rotura da barreira e consequente sensibilização cutânea. Adicionalmente, o clima é um fator importante, visto que a diferença de humidade, as alterações de temperatura e a sensibilidade aos raios UV podem ter um impacto positivo no aparecimento de lesões cutâneas e alterações ao nível do microbioma cutâneo ⁽²²⁾.

O microbioma cutâneo é composto por membros incluídos nos quatro filos que compõe o microbioma intestinal, apesar de se encontrarem em quantidades diferentes consoante a região corporal, a idade e a etnia. São estes os *bacteroidetes*, *firmicutes*, *actinobacteria* e *proteobacteria*. Mais concretamente, as espécies de *Propionibacterium* predominam em regiões sebáceas, como é o caso da região frontal (face), área retroauricular e no dorso, enquanto que as espécies de *Staphylococcus* e *Corynebacterium* predominam em regiões húmidas como a zona axilar ⁽²²⁾. O *Staphylococcus epidermidis* é o principal agente responsável por facilitar a defesa contra outros patógenos, contribuindo para a epitelização da pele, apesar de diversas espécies de *Corynebacterium*, *Propionibacterium* e *Streptococcus* também contribuírem para tais respostas ⁽³¹⁾.

No que diz respeito à idade, as diferenças devem-se a alterações na secreção de sebo, alterações na imunidade e a diminuição da produção de suor ⁽²²⁾. Alguns estudos permitiram descobrir que a diversidade bacteriana é superior nas crianças onde o filo *firmicutes* (especialmente os géneros *Staphylococcus* e *Streptococcus*) predomina, seguido dos restantes três filos. No que toca aos adultos, existe maior predomínio das *actinobacteria*, seguida das *firmicutes*, *proteobacteria* e *bacteroidetes*, com os géneros *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* e *Streptococcus* sendo os mais prevalentes ⁽³²⁾. Com o EA existe uma diminuição da diversidade microbiana cutânea à medida que se dá um aumento da gravidade da doença, traduzindo-se numa diminuição da abundância absoluta e relativa das diferentes espécies bacterianas e um aumento significativo de estirpes de estafilococos como o *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) ⁽²²⁾.

Segundo um estudo prospetivo de Kong *et al.* ⁽³³⁾ onde se realizou uma avaliação do microbioma cutâneo em 12 crianças com EA moderado a severo e 11 crianças saudáveis, ficou demonstrado que a abundância de géneros bacterianos de *Veillonella* (*firmicutes*), *Prevotella* (*bacteroidetes*), *Porphyromonas* (*bacteroidetes*), *Leptotrichia* (*fusobacteria*) e *Agrobacterium* (*proteobacteria*) é menor na patologia severa e na presença de exacerbações, somando o facto que o tratamento tópico com corticoides, inibidores da calcineurina e/ou antibacterianos levou a um aumento significativo da diversidade microbiana, mais concretamente o aumento de espécies de *Corynebacterium*. Um segundo estudo conduzido por Shi *et al.* ⁽³²⁾, verificou que na pele sem lesões existe uma maior diversidade microbiana em crianças com EA comparativamente com adolescentes e adultos, enquanto que as regiões provenientes da patologia apresentam uma diminuição significativa da diversidade bacteriana, independente da faixa etária. Outro estudo de caso-controlo demonstrou que as

mutações do gene da FLG também contribuem para a diminuição da diversidade microbiana e maior abundância de estirpes de *S. aureus* comparativamente com pacientes que não apresentem estas mutações ⁽³⁴⁾.

Os vários padrões moleculares e fenótipos podem ser distinguidos tendo em conta fatores como a etnia ou a idade. No que diz respeito a distinções imunológicas entre o EA Asiático e o EA Europeu/Americano, constata-se que o primeiro é caracterizado por uma maior ativação do eixo Th17, tal como uma resposta Th1 menos marcada ⁽³⁵⁾; enquanto que o EA Europeu/Americano apresenta atividade alta de Th2/Th22 e alguma regulação positiva dos eixos Th1 e Th17 ⁽⁶⁾. Por sua vez, o EA Afro-Americano é caracterizado por uma ausência das vias Th1/Th17 e uma distorção das vias Th2/Th22, algo semelhante ao EA pediátrico, no qual a resposta Th2 é a que se manifesta em maior grau, estando associada à marcha atópica e a resposta Th1 é aquela que menos se verifica ⁽³⁵⁾. Chegou-se à conclusão que o EA é caracterizado por uma resposta imune orientada por Th2 com ativação das vias das citocinas Th1, Th17 e Th22, dependendo da fase da doença, da sua duração, idade e etnia do utente em questão ⁽¹⁾.

Em relação à idade, este é um fator essencial na determinação dos endofenótipos da doença. O EA neonatal apresenta níveis baixos de Th1 e altos níveis de Th2 no sangue. A pele lesionada em crianças com idade inferior aos 6 meses de idade apresenta uma forte correlação positiva com Th2 e uma distorção de Th17/Th22, carecendo da ativação de Th1, ao contrário do que acontece em adultos. O EA pediátrico demonstra defeitos na barreira cutânea traduzidos em hiperplasia epidérmica com a expressão da FLG preservada e uma expressão de Th9 na pele lesionada superior, comparativamente a adultos. Ainda assim inclui uma regulação negativa da junção estreita e dos genes da barreira lipídica. Por fim, o EA em utentes idosos demonstra um nível mais baixo dos níveis de Th2 e Th22 quando comparado com utentes mais jovens, com um aumento paralelo com a idade na regulação positiva de Th1 e Th17 e defeitos na barreira da pele com menor gravidade ⁽⁶⁾.

2.4 SINAIS E SINTOMAS

O EA manifesta-se como lesões cutâneas eczematosas e pruriginosas, cuja distribuição difere tendo em conta a idade do utente ⁽⁵⁾. A inflamação cutânea e o prurido, sintomas mais recorrentes, levam ao espessamento e liquenificação da pele. O prurido persistente é o sintoma que afeta de forma mais negativa a qualidade de vida e o dia a dia dos indivíduos ⁽¹⁾. À medida que as lesões se tornam crónicas, estas ficam opacas, avermelhadas e liquenificadas ⁽⁶⁾.

Portanto, os locais onde a lesão se manifesta diferem de acordo com a idade, especificamente ^(6, 22, 30):

- Em idade infantil, mais concretamente desde a nascença até aos 2 anos de idade, predomina a região da fralda, podendo atingir o resto da superfície corporal, especialmente o rosto. As lesões caracterizam-se por um eritema mal definido, acompanhado por edema, vesículas e escoriações e com exsudato seroso em algumas ocasiões;
- A partir dos 2 anos até ao início da adolescência há um predomínio ao nível dos membros, mais concretamente nas regiões flexoras e nas dobras. A natureza do eczema tende a evoluir para um quadro mais localizado e crónico, sendo que as lesões vesiculares da infância dão lugar a uma vermelhidão mais pálida, dá-se o aumento da xerose e as lesões tornam-se menos distintas;
- Em adultos e adolescentes após o início da puberdade, situa-se nas porções distais dos membros, podendo afetar exclusivamente as mãos ou também envolver dermatite cabeça-pescoço, ou seja, afeta a parte superior do tronco, membros e couro cabeludo. O EA representa a primeira manifestação relacionada à “mancha atópica”, onde condições atópicas como a asma, rinoconjuntivite alérgica e alergia alimentar acompanham o aparecimento e desenvolvimento da patologia, em indivíduos predispostos.

Alguns sinais da patologia incluem inflamação do lábio seco (queilite seca), fissuras inflamatórias do canto da boca, erosão infranasal, ruturas infra-auriculares, eczema nas pontas dos dedos e dos pés, denominado de pés atópicos de inverno, eczema mamilar e pitíriase alba. Existem, ainda, os estigmas tópicos que se tratam dos sinais típicos cutâneos, o que inclui a pele seca, a hiperlinearidade das palmas das mãos e plantas dos pés, a palidez facial, entre outros ⁽⁷⁾. Encontra-se também associada a outras patologias como, por exemplo, o TDAH, possivelmente causado pela insónia resultante

do prurido e os transtornos de depressão e ansiedade, visto que o sofrimento pessoal causado pelos sintomas do EA, principalmente em utentes com a forma severa, pode resultar numa depressão ⁽⁷⁾. Dados transversais de 19 pesquisas populacionais dos EUA demonstraram que crianças com EA têm uma probabilidade aumentada de serem diagnosticadas com TDAH ⁽³⁶⁾. Este tipo de diagnóstico pode também estar associado ao absentismo escolar, resultante do isolamento escolar ou casos de *bullying* devido à aparência física das lesões, o que contribui negativamente para a autoestima e auto percepção da criança ⁽¹⁹⁾. Uma revisão sistemática recente focada na associação entre o EA e o TDAH e o EA e o Transtorno do Espectro de Autismo (TEA) sugeriu que os utentes com EA apresentam um aumento da probabilidade de desenvolverem TDAH em 1,28 vezes e de desenvolverem TEA em 1,87 vezes quando comparados com indivíduos sem EA. Já aqueles diagnosticados com EA severo apresentam uma probabilidade de desenvolver ambas ainda maior, comparativamente com EA ligeiro a moderado ⁽³⁷⁾.

Crianças e adolescentes com EA encontram-se mais suscetíveis de apresentar sintomas de depressão e sofrimento psicológico, maioritariamente impulsionados pelo prurido, pelos distúrbios de sono e pela estigmatização social provenientes das lesões cutâneas ⁽³⁸⁾. A prevalência da depressão em indivíduos com EA encontra-se estimada em cerca de 20% ⁽¹⁰⁾. Uma revisão bibliográfica durante um período de 30 anos, realizada por Zeiser *et al.* ⁽³⁹⁾, permitiu descobrir que o efeito da depressão enquanto consequência da gravidade do EA é consideravelmente superior ao efeito da depressão no EA enquanto fator exacerbador. Em relação à associação entre o EA e o suicídio, uma meta-análise concluiu que utentes com EA eram 44% mais prováveis de apresentar ideias suicidas e 36% mais prováveis de tentar o suicídio, em comparação com pacientes sem EA ⁽⁴⁰⁾.

Um estudo de coorte longitudinal que acompanhou 13988 crianças no Reino Unido, com idades entre os 2 e os 16 anos, concluiu que as crianças tinham probabilidades aumentadas de forma significativa de apresentarem uma má qualidade de sono, independentemente da gravidade da forma de EA, tal como crianças com EA ativo apresentaram uma probabilidade de ter distúrbios no sono durante a infância perto de 50% superior aquelas com EA inativo ⁽⁴¹⁾. Uma outra avaliação de 60 crianças, com idade entre os 1 e 4 anos e com EA moderado a severo, concluiu que 86% dos indivíduos apresentaram um sono significativamente reduzido, sendo que 50% destes tiveram cinco ou mais noites de sono perturbadas por semana ⁽⁴²⁾.

2.5 FATORES DE RISCO

O EA é uma doença heterogênea que envolve agentes ambientais que podem atuar enquanto “gatilhos” em indivíduos com doenças geneticamente suscetíveis⁽⁴³⁾. Existem, assim, diversos fatores que provocam o desenvolvimento do EA, como o enfraquecimento da barreira cutânea causado por alterações na barreira, o aumento da atividade das células imunes da pele, o tipo de microrganismos e microbioma que reside nas camadas da pele, entre outros. Além de fatores internos, existem ainda fatores externos, principalmente ao nível do local de residência, que pode contribuir para o desenvolvimento da patologia⁽⁴⁾. O início precoce da doença, as associações familiares e a hipersensibilidade precoce aos alérgenos também podem constituir fatores de risco para um curso prolongado da doença e persistência na idade adulta⁽¹³⁾.

O *stress* físico e psicológico pode não só aumentar com a presença do EA, como pode desencadear episódios ou agravar ainda mais a doença, visto que o *stress* tem a capacidade de desencadear mecanismos que resultam em alterações da barreira cutânea⁽⁷⁾. Em contraste, a psoríase, a diabetes *mellitus* tipo 1 e alguns tipos de cancro tornam-se menos comuns, visto que a acentuada dominância de Th2 no EA pode inibir doenças induzidas pela Th1⁽⁴⁴⁾. Também é possível observar em utentes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e EA, um agravamento das lesões e do prurido, através de comportamentos compulsivos como a lavagem das mãos, algo frequentemente observado neste tipo de indivíduos. Ficou demonstrado em dois estudos diferentes e dois locais distintos, um em adultos americanos e outro em crianças britânicas que existe um aumento do TOC entre aqueles diagnosticados com EA⁽⁴⁵⁾. Assim sendo, é possível concluir que a inflamação periférica e sistêmica no EA pode potenciar o aumento da neuroinflamação, o que conseqüentemente predispõe estes indivíduos ao TOC e a outros distúrbios neuropsiquiátricos⁽⁴⁶⁾.

As suspeitas iniciais acerca da origem do EA surgiram juntamente a estudos e observações acerca de uma maior incidência em famílias com atopia. Pais que apresentem asma, rinite alérgica ou alergia alimentar apresentam um risco 1,5 vezes superior dos filhos desenvolverem EA, comparativamente com aqueles sem essa doença. Caso um dos pais se encontre diagnosticado com EA, esse risco aumenta para 3 vezes, sendo que em casos onde ambos os pais apresentem EA, este risco aumenta em 5 vezes⁽¹⁸⁾.

Banhos longos, com exposição contínua à água quente também representam um risco. Apesar de serem encontrados efeitos semelhantes, mas inferiores, na água fria, uma grande exposição à água fria provoca o aumento da regulação da perda transepidermica de água (TEWL). Ambientes quentes provocam o aumento da produção de suor, que se traduz numa maior hidratação, aumento da TEWL, produção de sebo, aumento da oleosidade e menor pH. Foi comprovado que apenas o contacto direto com temperaturas quentes apresentou danos à barreira cutânea, levando ao aumento da TEWL e do eritema. Também foram relatadas alterações na função da barreira cutânea após exposição à água quente ou fria e contacto direto com temperaturas quentes e frias ⁽⁴⁷⁾. A *American Contact Dermatitis Society* recomenda assim que a lavagem das mãos e da pele seja realizada com água fria ou morna de forma a evitar a irritação da pele ⁽⁴⁸⁾.

Existe ainda a possibilidade da infeção cutânea ser disseminada através do herpes-vírus simples (HSV), conhecida como Eczema Herpético (HE), uma doença com um elevado grau de gravidade que deve ser prontamente tratada ⁽⁷⁾. Trata-se de uma doença geralmente acompanhada de febre, mau-estar ou linfadenopatia, com erupções monomórficas de pápulo-vesículas em forma de cúpula e cujas lesões ficam completamente secas e cicatrizadas ao fim de 2 a 6 semanas. Afeta mais frequentemente a face, o pescoço e o tronco, apesar de existir uma pequena possibilidade das mãos, das pernas e dos órgãos genitais poderem estar envolvidos ⁽⁴⁹⁾. O risco de desenvolver HE encontra-se aumentado em utentes com EA severo não tratado e em utentes com o subtipo associado à IgE⁽⁵⁰⁾.

2.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico desta patologia é estabelecido tendo por base características clínicas, como os sintomas e sinais da doença, evolução da doença e a história pessoal/familiar de atopia. Em alguns casos será necessário realizar um exame de corpo inteiro para avaliar o padrão de distribuição típico da erupção cutânea ⁽⁷⁾. Ainda assim, e como se sabe, o EA é uma doença heterogénea, logo a elevação dos níveis séricos de IgE total, enquanto característica mais típica da patologia, não se encontra presente em todos os indivíduos, o que leva a dividir a doença em dois tipos, o EA não associado a IgE, mais concretamente o EA intrínseco, e o EA associado a IgE, ou seja, o EA extrínseco ⁽⁵¹⁾. A

forma extrínseca, é definida assim pelos altos níveis de IgE, tal como pela presença de eosinofilia, sendo responsável por 80% dos casos de EA ⁽⁵²⁾. Encontra-se associada a maiores taxas de mutações na FLG, bem como a um histórico pessoal ou familiar de doença atópica. Por sua vez, a forma intrínseca, apesar de ser fenotipicamente semelhante à extrínseca, é diferenciada pela predominância feminina, por início tardio da doença e pela ausência de história pessoal ou familiar de atopia ⁽⁶⁾. Consequentemente, vêm sendo desenvolvidas ao longo dos anos, técnicas e critérios auxiliares ao diagnóstico, de forma a facilitar o reconhecimento da doença no utente, tal como a diferenciar o EA de outras possíveis doenças atópicas. Estes conjuntos de critérios foram inicialmente definidos por Hanifin e Rajka no ano de 1980 ⁽⁵³⁾. Apesar de serem os critérios originais e aqueles mais usados até ao dia de hoje, sofreram atualizações ao longo dos tempos, mais concretamente em 1994 pelo grupo de trabalho do Reino Unido⁽⁵⁴⁾ e novamente em 2003 pela Academia Americana de Dermatologia (AAD) ⁽⁵⁵⁾. Posteriormente, foram desenvolvidos outros critérios no Japão, os “Critérios de Definição e Diagnóstico para a Dermatite Atópica” elaborados pela Associação Dermatológica Japonesa ⁽⁵⁶⁾.

Os critérios de Hanifin e Rajka são compostos por 4 características principais e 23 secundárias, que abrangem sinais e sintomas clínicos, fatores agravantes ou ambientais e a história pessoal ou familiar de doenças atópicas. Para se poder diagnosticar o EA, será necessário que o indivíduo possua 3 características de cada grupo. Os critérios de Hanifin e Rajka estão então definidos enquanto critérios principais e critérios secundários, sendo eles os seguintes ⁽⁵³⁾:

a) Critérios Principais - Deve pelo menos apresentar 3 dos seguintes fatores:

- Prurido;
- Morfologia e distribuição típica;
 - Liquenificação flexural em adultos;
 - Erupções faciais e extensoras em bebés e crianças;
- Dermatite crónica ou recidivante crónica;
- História pessoal ou familiar de atopia (p. e., asma, alergia rinite e EA).

b) Critérios Secundários - Deve apresentar ≥ 3 características secundárias:

- Xerose;
- Ictiose/hiperlinearidade palmar, queratose pilar;
- Reatividade imediata (tipo 1) ao teste cutâneo;
- IgE sérica elevada;
- Idade precoce de início;
- Tendência a infecções cutâneas (especialmente *S. aureus* e HSV);
- Imunidade mediada por células prejudicada;
- Tendência à dermatite inespecífica nas mãos ou nos pés;
- Eczema mamilar;
- Queilite;
- Conjuntivite recorrente;
- Dobra infraorbital de Dennie-Morgan;
- Ceratocone;
- Catarata subcapsular anterior;
- Escurecimento orbital;
- Palidez facial, eritema facial;
- Pitíriase alba;
- Dobras anteriores do pescoço;
- Prurido ao suar;
- Intolerância à lã e solventes lipídicos;
- Acentuação perifolicular;
- Intolerância alimentar;
- Curso influenciado por fatores ambientais ou emocionais;
- Dermografismo branco, branqueamento tardio.

Existem ainda vários índices de gravidade, de forma a caracterizar a intensidade e gravidade da doença ⁽¹⁹⁾. Alguns exemplos destes índices, sendo os mais utilizados à escala mundial, são:

- a *Avaliação Global do Investigador*, escala da gravidade global da doença tendo por base a aparência morfológica das lesões dividida em 5 patamares, desde 0 (curado) até 4 (grave), cujo objetivo é alcançar a marca IGA 0/1, ou seja, quando o utente alcança a classificação 0 ou 1 ^(21, 57);

- o *Índice de Área e Gravidade do Eczema (EASI)*, escala que avalia a extensão do eczema e a gravidade da lesão baseada em 4 regiões corporais (cabeça e pescoço, tronco, extremidades superiores e inferiores) e numa escala de 0-3, com uma pontuação máxima de 72 pontos. O objetivo desde índice é alcançar o EASI75 que representa a melhoria percentual de 75% relativamente ao valor inicial. Existe ainda o EASI90, mais rigoroso e quase equivalente ao IGA 0/1 ⁽⁵⁷⁾;
- o *Dermatite Atópica SCORing (SCORAD)*, escala clinicamente validada que avalia a extensão da doença com base na regra de 9, a intensidade dos sinais clínicos com base em 6 sinais clínicos classificados numa escala de 4 valores, além do prurido e perda de sono relatada pelos utentes ⁽⁵⁸⁾. SCORAD75 é definido como a percentagem de pacientes que apresentam uma melhoria de pelo menos 75% em relação ao valor basal ⁽⁵⁷⁾;
- o *Índice do Paciente – Medida de Eczema Orientada (POEM)*, avaliação baseada em pontuações correlacionadas com a gravidade da doença, avalia 7 sintomas diferentes nos 7 dias anteriores ao ensaio clínico, usando um sistema de escala de 5 pontos ⁽⁵⁹⁾.

Mais recentemente foram desenvolvidos biomarcadores, mais concretamente ao nível da IgE, com utilidade no auxílio do diagnóstico da gravidade e progressão da doença, como se pode verificar no **Quadro 2.1**. O uso de biomarcadores na pesquisa e no estudo sobre o EA resultará em medidas objetivas dos resultados, o que permite uma melhor comparação entre os tratamentos atuais e aqueles ainda em desenvolvimento. Permitem também uma melhor compreensão acerca da patogénese da doença, o que se traduz numa melhor caracterização e estratificação dos utentes com EA e, assim sendo, uma avaliação clínica mais personalizada. Estes podem ser obtidos a partir de fluidos biológicos como saliva, urina, sangue ou ainda amostras de biópsia da pele ⁽⁶⁰⁾.

Quadro 2.1 – Resumo dos mecanismos e características de biomarcadores usados no diagnóstico do Eczema Atópico. TARC – Timo e quimiocina reguladas por ativação; SCCA2 – Antígeno de carcinoma de células escamosas tipo 2. Adaptado de ⁽⁵⁶⁾.

MARCADOR	MECANISMO	NÍVEIS DE REFERÊNCIA	IMPLICAÇÕES CLÍNICAS
Nível Sérico de IgE	Estado imunológico com atividade excessiva de Th2 (níveis elevados de IL-4)	Nenhum valor de referência disponível. Níveis elevados (500 UI ou superior) observados no EA	Indica diátese alérgica e reflete a progressão da doença do EA durante um curso clínico prolongado
Níveis Específicos de IgE	Anticorpo específico para alérgenos produzido através do mesmo mecanismo mencionado acima	Se um alérgeno for detetado, significa que este é responsável pela sensibilização	A sensibilização nem sempre é relacionada às causas. É necessário uma entrevista médica detalhada para identificação de alérgenos casuais
Contagem de Eosinófilos Periféricos	Produzido e induzido a partir da medula óssea pela IL-5 e IL-13	Não está disponível nenhum nível de referência definitivo e os níveis de corte utilizados como parâmetro de avaliação finais em estudos clínicos variam (por exemplo mais de 300/mm ³)	Reflete a progressão do EA
Nível Sérico de LDH	Surge na circulação sistêmica devido à lesão celular	Idade 0-2 anos - <400 UI/L Idade 2-6 anos - <300 UI/L Idade 6-12 anos - <270 UI/L Idade 13 anos - <250 UI/L	Reflete a progressão do EA
Nível sérico de TARC	É produzido por células dendríticas de quimiocinas (IL-4 e IL-13) e induz a migração de células Th2	Idade – 6 meses a <12 meses - <1367 pg/ml Idade entre 1 e 2 anos - <998 pg/ml Idade entre 2 e 15 anos - <743 pg/ml	Reflete a progressão do EA mais do que a contagem de eosinófilos ou o nível de LDH. É coberto pelo seguro nacional de saúde como marcador de EA.
Nível Sérico SCCA2	É produzido por células epiteliais ativadas por citocinas Th2, mediado pelas IL-4 e IL-13	< 1,93 ng/ml	Reflete nitidamente a progressão do EA (sob pedido de aprovação regulamentar)

2.7 FISIOPATOLOGIA

Embora os mecanismos exatos da patologia ainda não sejam totalmente claros, os grandes avanços na sua investigação ao longo dos anos conduziram à expansão do conhecimento e das descobertas sobre a fisiopatologia da doença, voltando-se para o conceito que o EA se trata de uma doença inflamatória da pele com uma componente sistémica ⁽¹⁹⁾.

A sua fisiopatologia é complexa e multifatorial, como se pode observar na **Figura 2.1**, pela quantidade de fatores sinérgicos que influenciam a doença, desde distúrbios genéticos, uma resposta imunológica alterada, um desequilíbrio microbiológico da pele ou os defeitos na sua barreira. Somando a estes fatores, existem ainda os fatores ambientais como o aumento da exposição a alérgenos aéreos ou alimentares, e infeções ou dietas que levem ao agravamento do estado da condição patológica ⁽¹⁾. Inicialmente pensava-se que o EA representava uma doença inflamatória mediada por Th2, visto que a maioria dos utentes apresenta níveis séricos aumentados de IgE, tal como um número elevado de eosinófilos circulantes, mas foi posteriormente demonstrado que existe uma mudança bifásica das respostas Th2 para Th1 nas lesões cutâneas agudas e crónicas ⁽⁶¹⁾.

A disfunção da barreira cutânea e a inflamação, predominantemente mediada pelas células T, constituem os mecanismos moleculares e imunológicos centrais do EA. São consequências da redução do microbioma da pele e colonização frequente de *S. aureus*, tal como a alteração da composição lipídica que leva ao aumento da permeabilidade da epiderme ou da perda de função no gene da FLG que resulta na falta de peptídeos funcionais na epiderme e, assim sendo, defeitos na barreira cutânea ⁽⁷⁾.

Quando um antígeno entra em contacto com células apresentadoras de antígeno, como é o exemplo das células dendríticas, ocorre libertação da Linfopietina Estromal do Timo (TSLP) e ligação das vias de sinalização que ativam as células T. As células T vão assim se diferenciar nos subtipos Th1 e Th2, que libertam interleucinas e quimiocinas de forma a combater o antígeno. Apesar disso, a resposta imunitária vai contribuir para o aumento da inflamação, o que pode exacerbar a barreira cutânea no EA ⁽³⁰⁾.

Tal como muitas outras, a patologia também apresenta a sua fase aguda e a sua fase crónica, existindo diferenças ao nível dos mecanismos entre as duas. Na fase aguda da doença existe a presença da célula-T-Helper (Th)1, Th22 e em menor grau da citocina Th17, onde se observa que as respostas imunitárias específicas são melhoradas ⁽⁶²⁾. Por outro lado, as respostas imunes Th2 desencadeiam a libertação de

citocinas como IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31, de forma a promover a inflamação local após estimuladas pela TSLP ou pela IL-33⁽⁵⁾. A IL-33, a IL-25 e a TSLP são produzidas pelos queratinócitos epidérmicos e encontram-se associadas à migração das células Th2 para os locais da lesão⁽⁵⁶⁾.

As citocinas IL-4 e IL-13 ativam as células Th2, induzem a diferenciação e ativação de células dendríticas mieloides e atópicas, ativam células B e recrutam eosinófilos, sendo que a IL-4 desempenha a sua função ao ligar-se ao seu recetor (IL-4R) situado na superfície celular⁽⁵⁾. Clinicamente, ambas contribuem para defeitos da barreira cutânea, infeções cutâneas, inflamação, espessamento da pele e prurido⁽⁶³⁾, visto que diminuem as principais proteínas de diferenciação terminal como a FLG, loricrina (LOR) e involucrina⁽⁶¹⁾.

Quanto à IL-31, tem sido sugerido que a mesma seja responsável pelo sintoma de prurido, tal como pela apoptose dos eosinófilos através da expressão do seu recetor IL-31RA, presente à superfície dos eosinófilos. Já a IL-5 é responsável por mediar a diferenciação e proliferação dos eosinófilos na medula óssea, aumentando a sua sensibilidade para reações inflamatórias alérgicas⁽⁵⁾.

Por outro lado, na fase crónica, existe um aumento da resposta de Th2 e Th22 enquanto que a resposta da Th1 diminui⁽⁶²⁾. Dá-se o aumento dos níveis de expressão da IL-12, do interferão-gama (IFN- γ) e fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), características da resposta imune no eixo Th1. As citocinas Th17 e Th22 contribuem para a formação de lesões cutâneas crónicas no EA e vão modular cooperativamente a inflamação local através da regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias que estimulam a hiperplasia epidérmica⁽⁵⁾, sendo que a Th17 consegue produzir IL-17A, IL-17F e IL-22, tal como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Estas citocinas vão promover a proliferação celular e a infiltração de macrófagos na pele danificada e estimular os eosinófilos a secretarem citocinas pró-fibróticas⁽⁶⁴⁾. Quanto à IL-17, é menos predominante no EA quando comparada com a psoríase, mas ainda assim tem a capacidade de estimular a diferenciação de células B em células plasmáticas produtoras de IgE, tal como promover a libertação de citocinas IL-8, TSLP e TNF- α . É também capaz de ativar os queratinócitos de forma a expressar moléculas de adesão e modular a resposta imune Th2, o que conseqüentemente vai desencadear a fase crónica do EA^(5, 64).

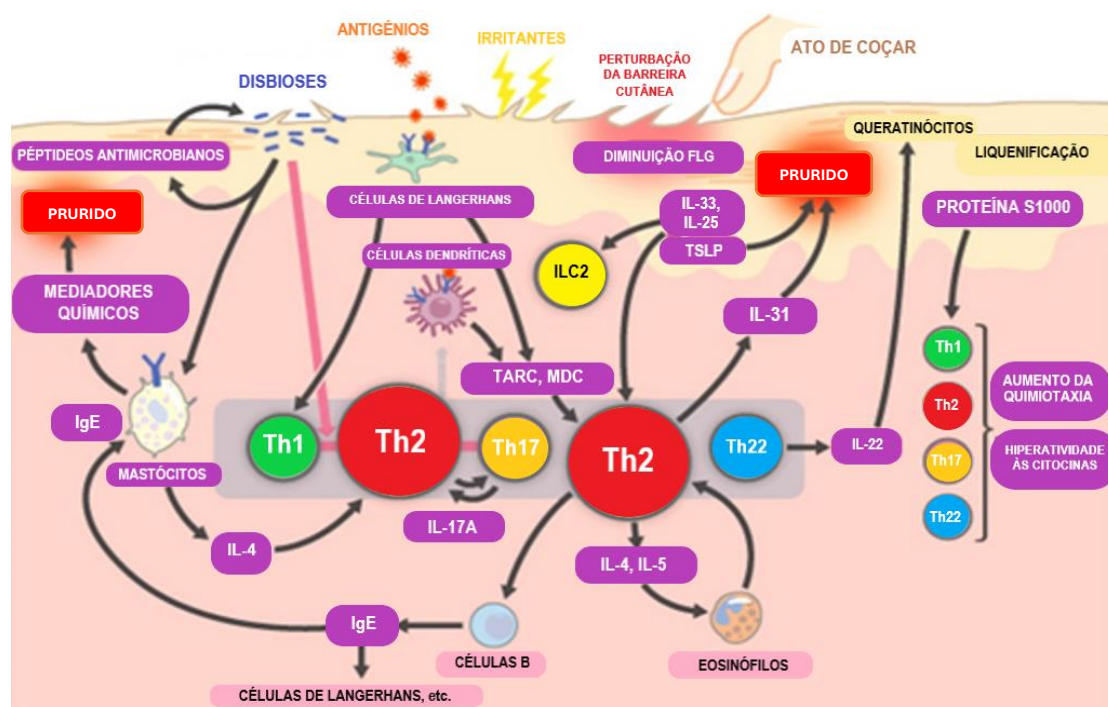


Figura 2.1 – Fisiopatologia do Eczema Atópico. Th – Células T auxiliares; IL - Interleucinas; IgE – Imunoglobulina E; TARC - Timo e quimiocina reguladas por ativação. Adaptado de (56).

2.7.1 Disfunção da Barreira Cutânea

Na pele saudável, a barreira epidérmica (**Figura 2.2**) é uma matriz de lípidos e proteínas estruturais com propriedades antimicrobianas de forma a manter a hidratação da pele e prevenir a penetração de alérgenos ou agentes virais (19). A resposta imune inata dá-se através da manutenção da homeostase imunológica da pele, cuja responsabilidade recai no microbioma da pele (65).

A disfunção da barreira epidérmica é caracterizada por uma menor expressão de marcadores de diferenciação terminal como a FLG e a LOR, tal como por um defeito na permeabilidade da pele, uma consequência do comprometimento do filme lipídico da pele e maior perda de água transepidérmica. Consequentemente, a pele torna-se mais propensa à penetração de agentes externos que são prejudiciais aos queratinócitos (6). Isto deve-se ao facto da FLG codificar a principal proteína de barreira (5).

Quando danificados, os queratinócitos produzem alarminas epidérmicas como a IL-33, IL-25 e TSLP que vão ativar as células dendríticas e as células linfóides inatas tipo 2, para que estas produzam IL-5 e IL-13 de forma a ativar os eosinófilos e a células Th2. Com a ativação da Th2 dá-se uma polarização que resulta na diminuição das funções da barreira cutânea e respetivo comprometimento, o que facilita a disbiose da pele ⁽⁶⁾. As células Th2 ativadas vão libertar IL-4 e IL-13 de forma a promover a diferenciação de células B em plasmócitos e a produção de anticorpos IgE ⁽²²⁾. As respostas provenientes de células B também têm contributo na patogénese do EA, visto que estas secretam quimiocinas como a CCL-5, CCL-11, CCL-17, CCL-18 e CCL-22, que vão ativar a via JAK/STAT ⁽³⁰⁾ e promovem a atração das células T inflamatórias e dos subtipos de células dendríticas ⁽⁶⁶⁾.

A hipersensibilidade cutânea resulta de anormalidades da camada de células córneas, camada essa que se trata de uma estrutura de membrana fina localizada na superfície e na camada mais externa da pele, sendo composta por 12 células córneas e lípidos intercelulares do estrato córneo. O estrato córneo é responsável por formar uma barreira que previne a libertação de fluidos corporais de forma a reter a água interna nas camadas celulares e a auxiliar a defesa celular. Caso haja disfuncionalidade da barreira, dá-se o aumento da irritabilidade da pele e os lípidos intercelulares do estrato córneo, compostos principalmente por ceramida, colesterol e ácidos gordos livres, vão ter a sua função deteriorada devido à diminuição anormal de ceramida, e consequentemente a capacidade de retenção de fluidos diminui de forma drástica ⁽⁵⁶⁾.

A camada de células córneas é então composta por queratina e FLG e apresenta uma membrana externa sustentada por um envelope celular cornificado, que contribui para a formação de uma barreira forte e resistente, como podemos verificar na **Figura 2.2**. Após penetrarem a barreira, os alérgenos têm a capacidade de induzir reações imunológicas do tipo 2, através da atividade da protease. As células T auxiliares são divididas em células Th1 e Th2, sendo que as Th1 estão envolvidas na imunidade mediada por células ao passo que as Th2 estão associadas a reações alérgicas ⁽⁵⁶⁾. Interleucinas como a IL-4, IL-13, IL-31 e IL-33, envolvidas na resposta das Th2, vão regular de forma negativa a produção de várias proteínas da barreira epidérmica, o que leva à diminuição da produção de lípidos do estrato córneo induzida pela inflamação Th2. Adicionalmente, estas mesmas interleucinas e o TSLP vão ativar os neurónios sensitivos que estão presentes na epiderme e na derme, contribuindo para a patogénese do prurido ⁽¹²⁾.

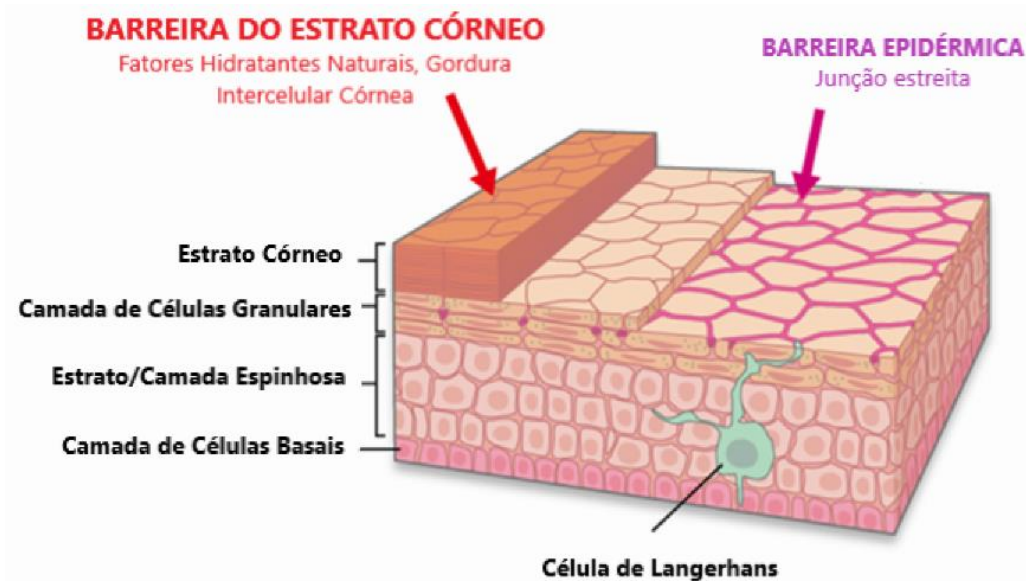


Figura 2.2 – Constituição da barreira epidérmica da pele. Adaptado de ⁽⁵⁶⁾.

Os péptídeos antimicrobianos (AMP) são produzidos pela pele de forma a inibir o crescimento microbiano, auxiliando a prevenção de infeções. O aumento da colonização por *S. aureus* influencia a diminuição de outras comunidades bacterianas comensais essenciais para produzir estes mesmos AMP ⁽²⁰⁾. O aumento de patógenos como o *S. aureus*, o que pode representar mais de 90% do microbioma da pele, também contribui para a inflamação crónica da pele ⁽⁶⁷⁾.

A rutura da barreira da pele resulta na libertação da TSLP pelos queratinócitos epidérmicos, que se trata de um fator indutor do sistema imunológico do tipo Th2 ⁽⁶⁸⁾, podendo estar associada a outras doenças inflamatórias e ser libertada por outro tipo de células como fibroblastos e basófilos. Sendo uma citocina pró-Th2, vai ter um papel fundamental na ativação e migração das células dendríticas, que induzem a diferenciação de células Th2 de forma a produzirem IL-4, IL-5 e IL-13 ⁽⁵⁾.

A resposta imune do tipo 2 leva à indução de anticorpos IgE específicos para alérgenos, enquanto que as células de Langerhans e os mastócitos expressam o recetor IgE de alta afinidade e libertam citocinas e mensageiros químicos como a histamina através da ligação da IgE específica do alérgeno de forma a induzir inflamação ⁽⁵⁶⁾. Um outro mecanismo que se encontra associado ao EA é a redução da modulação imunológica por células *Natural Killer* (NK) ⁽²²⁾. Um estudo de Mack *et al.* ⁽⁶⁹⁾ demonstrou a existência de níveis diminuídos de células NK no sangue em doentes adultos com EA moderado a severo, em comparação com os controlos.

2.7.2 Predisposição Genética

O fator de risco mais importante corresponde às mutações na proteína FLG, codificada pelo gene do mesmo nome ⁽²²⁾. A FLG encontra-se localizada no cromossoma 1q2 e codifica para a proteína FLG, uma proteína estrutural bastante importante no estrato córneo. Os polímeros Pro-FLG são clivados proteoliticamente e desfosforilados em monómeros FLG, que estão associados à agregação de filamentos de queratina e à formação do estrato córneo ⁽²⁸⁾. À medida que a diferenciação dos queratinócitos progride, a FLG é degradada nos seus metabolitos ⁽⁷⁰⁾. Os metabolitos da FLG, como o ácido urocânico e o ácido pirrolidona carboxílico, mostraram ter a capacidade de contribuir para a hidratação da pele e a manutenção do pH ácido do estrato córneo. Ambas as moléculas têm um papel crucial na homeostase da barreira epidérmica através da regulação da atividade de múltiplas enzimas que controlam a descamação, a síntese lipídica e a inflamação da pele ⁽⁶¹⁾.

As mutações da FLG 2282del4 e R501X representam as principais variações a nível europeu, tratando-se de alelos nulos que consequentemente conduzem à falta de produção da proteína codificada pelos genes. Estudos confirmam que as mutações da FLG representam um fator de alto risco para o EA, relacionando-se com um fenótipo grave e de início precoce ⁽¹⁾. Estas mutações levam a um risco de desenvolver EA em 3 a 5 vezes superiores, comparativamente com utentes sem as mesmas mutações, o que leva também a uma maior predisposição a desenvolver asma e alergias alimentares ⁽²²⁾. Nestes casos dá-se também o desenvolvimento do *S. aureus*, que vai estimular os queratinócitos a produzirem proteases, o que afeta negativamente a barreira da pele ⁽³⁰⁾. É conhecido que a regulação positiva da IL-4 e IL-13 também contribui para a redução da expressão da FLG, provocando assim defeitos na barreira cutânea ⁽²⁸⁾.

Ainda assim, as mutações na FLG não invalidam o facto de existirem outros fatores que contribuam para o desenvolvimento do EA. Fatores ambientais e externos, e a sua interação com os indivíduos têm sido estudados, o que permitiu concluir que as células envolvidas na interação hospedeiro-ambiente que resulta na inflamação da pele são os eosinófilos, basófilos, células dendríticas, queratinócitos, mastócitos, macrófagos e células linfóides inatas tipo 2 (ILC2s) ⁽⁷¹⁾. Os mastócitos, quando ativados, vão libertar substâncias ligadas à inflamação, das quais citocinas Th17 como a IL-6, IL-17A e IL-23 e citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e IL-8 ou ainda a proteína inflamatória de macrófagos (MIP)-1 α e MIP-1 β . Estas substâncias quando combinadas com os

mediadores de células Th1 como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e o INF- γ provocam o início contínuo da inflamação que se observa no EA ⁽³⁰⁾.

Totsuka *et al.* ⁽⁷²⁾ realizaram uma investigação acerca das alterações das proteínas estruturais e moléculas de adesão no estrato espinhoso da pele lesionada com EA, tal como o efeito de citocinas Th2, incluindo IL-4 e IL-13, na expressão dessas mesmas proteínas. Concluíram que na pele lesionada com EA existe diminuição da expressão de queratina 1, queratina 10, desmogleína 1 e desmocolina 1, suprimida por citocinas Th2. Em outro estudo de coorte realizado em 400 crianças com EA, utentes cuja pele demonstrava uma maior propensão à formação de biofilme exibiram fenótipos de doença mais graves, com diminuição da expressão de FLG na pele lesionada e não lesionada, além do aumento da TEWL ⁽⁷³⁾.

2.7.3 Prurido

Além disso, a sensibilização das terminações nervosas sensoriais periféricas e o processamento cortical superior provocam um aumento do prurido através de um ciclo de *feedback* neurocutâneo, o que leva à exacerbação do trauma mecânico causado pelo ato de coçar ⁽⁷⁴⁾. São, portanto, os neurónios sensoriais cutâneos não peptidérgicos aqueles que respondem a estímulos imunológicos pruritogénicos e impulsionam o comportamento de coçar ⁽⁷⁵⁾.

A exposição à água pode assim danificar a barreira da pele através de vários mecanismos, como a rutura das lamelas lipídicas intercelulares do estrato córneo, o que induz um inchaço nos corneócitos e a formação de grandes poças de água no espaço intercelular; tal como alterações na morfologia do estrato córneo, com aumento da hidratação de forma dose-dependente, o que facilita a penetração de irritantes extrínsecos ou alérgenos, que se traduz num ambiente adequado para o crescimento bacteriano. A temperatura também apresenta a capacidade de promover a transferência de massa de água desde o estrato córneo para o meio ambiente, o que justifica o aumento dos valores de TEWL em casos de exposição à água quente em comparação com a água fria ⁽⁴⁷⁾.

Existem, assim, vários mecanismos que resultam no desenvolvimento de prurido associado ao EA, sendo alguns dos principais (76-79):

- A ativação de terminações nervosas sensoriais na pele por via de mediadores inflamatórios como a histamina, citocinas e neuropeptídeos libertados durante a resposta inflamatória;
- A sinalização de citocinas como IL-31 e IL-33, capazes de estimular de forma direta os neurónios sensoriais ou induzir a libertação de fatores pruritogénicos, levando ao prurido. Trier *et al.* (77) demonstraram que a expressão do recetor IL-33 em neurónios sensoriais não é necessária no prurido do EA, mas necessária para o desenvolvimento de comichão na pele seca;
- Interações complexas entre o sistema nervoso e o sistema imunológico, onde as células imunológicas podem libertar mediadores que ativam os nervos sensoriais, levando à sensação de prurido;
- Disfunções na barreira, mais concretamente a sua rutura, o que permite a entrada de agentes alérgenos, irritantes e bactérias que penetram na pele e desencadeiam respostas imunológicas que podem contribuir para o prurido;
- Ativação dos mastócitos que vão libertar histamina e outros mediadores inflamatórios como resposta a alérgenos, induzindo sensações de comichão;
- A desregulação dos mediadores do prurido, mais concretamente ao nível de mediadores como a IL-31 e o canal vaniloide TRP 3 (TRPV3), tem sido associada ao prurido no EA. Neste caso, o TRPV3 é regulado de forma positiva na pele lesionada do EA, mediando o prurido induzido pela IL-31;
- A sensação de comichão é transmitida por aferentes de fibras C não mielinizadas e aferentes de fibras A δ mielinizadas, que são originadas dos corpos celulares presentes no gânglio da raiz dorsal.

Outro dos grandes fatores que contribuem para o desenvolvimento ou exacerbação de prurido é o suor. A comichão relacionada ao suor divide-se no envolvimento direto e indireto do suor. No primeiro caso, o suor vai penetrar os tecidos através da epiderme ou órgãos das glândulas sudoríparas, causando prurido. No caso de impacto indireto do suor, o prurido encontra-se associado às doenças da pele como a xerose devido à anidrosa, o eczema disidrótico e siringoma vulvar. Em situações de suor excessivo, este vai manter-se na superfície da pele e se estiver envolvido em roupas não porosas e/ou estiver presente na área intertriginosa, vai ocorrer esfoliação do estrato córneo, oclusão dos poros do suor e perturbação da flora da pele. O suor também contribui para

situações de intertrigo que ocorrem na pele afetada por fricção, principalmente na área genital, onde a humidade presente poderá causar infeções na pele como a candidíase e principalmente prurido. O envolvimento do suor na patogênese do intertrigo deve-se aos efeitos das proteases de serina presentes, que vão clivar a corneodesmosina e induzir a esfoliação do estrato córneo ⁽⁸⁰⁾.

Uma análise clínica do suor através de ressonância magnética nuclear permitiu concluir que as concentrações de glicose foram altas durante a fase de exacerbação aguda do EA, estando correlacionadas com a gravidade da doença ⁽⁸¹⁾. A glicose passa do sangue para o suor por pressão osmótica, e mesmo que o seu mecanismo no suor ainda não seja claro, assume-se que a glicose está envolvida numa maior suscetibilidade ao prurido no EA por meio da manutenção da rutura da barreira da pele ou através de alterações no microbioma da pele ⁽⁸⁰⁾.

2.7.4 Via de Sinalização JAK-STAT

Existe ainda outro grupo de mecanismos e vias de sinalização que contribuem para o desenvolvimento da doença. Esta via de sinalização em questão vem sendo estudada nos últimos anos quanto ao desenvolvimento de novos fármacos e novas terapias, apresentando resultados significativos. Trata-se da via de sinalização JAK-STAT ⁽⁵⁾. Esta via tem a capacidade de regular várias citocinas e fatores de crescimento que se encontram envolvidos nas respostas autoimunes e inflamatórias. Encontra-se dividida em vários componentes-chave, sendo estes:

- As Janus Kinases (JAK), uma família de cinases como a JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2 ⁽⁸²⁾, que são ativadas após outras citocinas se ligarem aos seus recetores. As JAK têm a capacidade de fosforilar transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT) de forma a iniciar cascatas de sinalização a jusante. JAK ativadas fosforilam resíduos específicos de tirosina nos recetores das citocinas e de outras JAK, de forma a criar locais de ancoragem para os STAT ⁽⁵⁾;

- Os STAT, compostos por sete proteínas (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5, STAT5B e STAT6) que vão ser fosforiladas pelas JAK após a ativação do recetor das citocinas. Após fosforiladas vão formar dímeros, translocar para o núcleo onde se ligam às sequências de ADN de forma a regular a transcrição genética e a expressão de genes envolvidos nas respostas imunes, no crescimento celular e na diferenciação celular ⁽⁸²⁾. As proteínas STAT apresentam um domínio SH2 que auxilia na sua dimerização, que é essencial para a sua ativação e deslocação para o núcleo.

Em casos de EA, a desregulação da via JAK-STAT pode levar um elevado número de processos inflamatórios e respostas imunes que contribuem para o desenvolvimento da patogénese. A título de exemplo, salientam-se as citocinas como a IL-4, a IL-13 e a IL-31, que sinalizam através desta via, e que demonstraram contribuir para o desenvolvimento do EA através da promoção da inflamação, do prurido e da disfunção da barreira cutânea ⁽⁶³⁾. Adicionalmente, a IL-17 e a IL-22, que modulam a resposta imune via Th2 e promovem a hiperplasia dos queratinócitos respetivamente, contribuem positivamente para o desenvolvimento da fase crónica do EA ⁽⁵⁾.

Basicamente, a ativação desregulada das JAK e das STAT leva a uma produção exagerada de mediadores pró-inflamatórios, perturbação nas funções da barreira da pele e uma infiltração das células imunes, onde todas contribuem para o desenvolvimento e persistência dos sintomas de EA. Existem, assim, reguladores por *feedback* negativo, como as proteínas supressoras da sinalização das citocinas (SOCS) e as proteínas inibidoras dos STAT ativados (PIAS) com capacidade para inibir a sinalização JAK-STAT através da inibição da atividade JAK e da desfosforilação das proteínas STAT de forma a assim prevenir uma ativação imune excessiva. Mais concretamente, a SOCS-1 tem a capacidade de inibir a cascata de sinal JAK-STAT induzida pela IL-4, o que conseqüentemente previne de forma direta a fosforilação de JAK1/STAT6 e interrompe a expressão genética induzida pela IL-4 ⁽⁵⁾. Esta via de sinalização encontra-se também sujeita a uma regulação por *feedback* de forma a manter a homeostase celular. *Loops de feedback* que envolvem inibidores induzidos por citocinas e outras proteínas reguladoras auxiliam no ajuste da intensidade e duração da sinalização em resposta à estimulação por citocinas.

2.7.4.1 Resposta Imune do Eixo Th2

As interleucinas presentes na resposta deste eixo consistem na IL-4, IL-13, IL-31, IL-5 e na TSLP, como se pode verificar na **Figura 2.3**.

Na resposta imune mediada por IL-4, esta interleucina liga-se ao seu recetor, o IL-4R Tipo I e estimula a fosforilação das JAK1 e JAK3, que por sua vez ativam e fosforilam a IL-4 α e a STAT6. A JAK1 quando ativada pode fosforilar a cinase Fes, que seguidamente fosforila o substrato do recetor de insulina-1/2 (IRS-1/2), uma proteína na cadeia IL-4R α ligada a várias vias de sinalização a jusante e que recruta subunidades reguladoras p85 que vão ativar a via fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K)-Proteína cinase B(AKT). Seguidamente existe promoção da proliferação, regeneração e apoptose de queratinócitos ⁽⁸³⁾. Numa outra via, que inclui a ligação da IL-4 e IL-13 ao IL-4R tipo II, de forma a induzir a fosforilação da JAK1 e TYK2, dá-se também a ativação e fosforilação de STAT3 e STAT6, o que resulta na regulação negativa da expressão de FLG e disfunção da barreira cutânea, acompanhadas pelo aumento da produção de TSLP, IL-25 e IL-33 pelos queratinócitos ⁽⁸⁴⁾.

No caso da TSLP, esta liga-se a um recetor heterodimérico compreendendo o recetor alfa de IL-7 (IL-7R α) e TSLPR, que interagem com a JAK1 e JAK2 respetivamente. Consequentemente, a resposta mediada por TSLP ativa a STAT5 através da fosforilação de ambas as JAK. Quanto à IL-5, a sua conjugação com IL-5R, recetor que compreende uma subunidade alfa (IL-5R α), na via de sinalização JAK-STAT desencadeia a fosforilação de JAK1 e JAK2, resultando na ativação da STAT1, STAT3 e STAT5 ⁽⁵⁾.

A IL-31 vai ter os seus sinais intercelulares transmitidos pela via JAK-STAT, proteínas cinases ativadas por mitogénio (MAPKs) e pela via PI3K-1KT, de forma a envolver-se com o complexo IL-31R α -OSMR β , que lhe permite desencadear a ativação da JAK1 e JAK2, e por consequência estimular a atividade transicional da STAT3, STAT5 e em menor grau, da STAT1 ⁽⁵⁾.

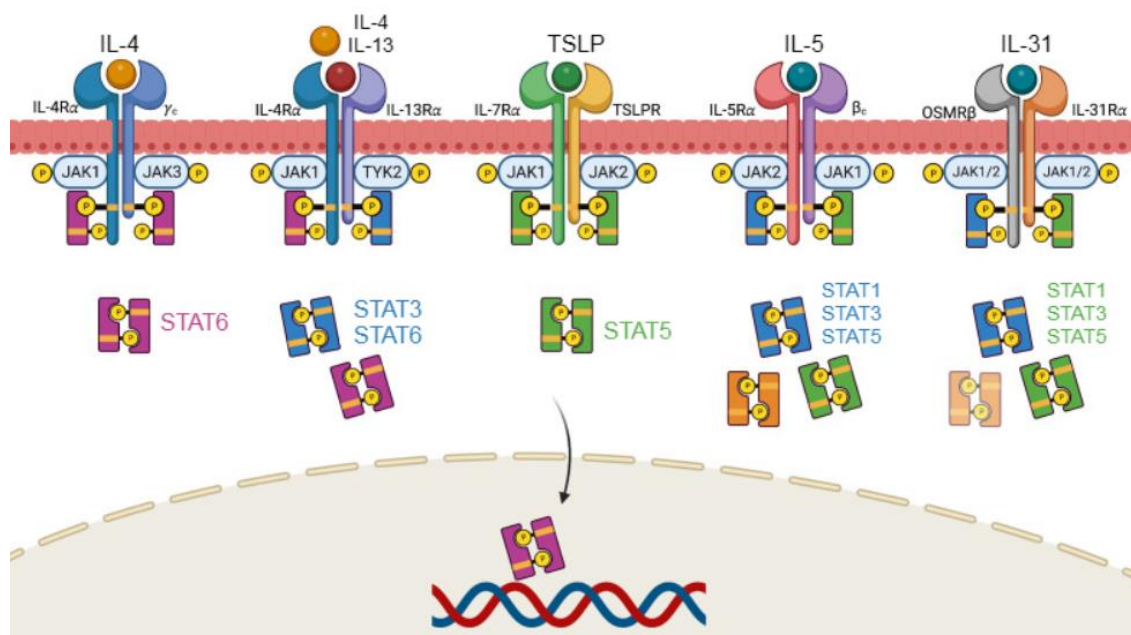


Figura 2.3 – Via de sinalização JAK-STAT na resposta imune do eixo Th2 no Eczema Atópico. Adaptado de ⁽⁵⁾. IFN – Interferão; IL – Interleucina; JAK – Janus Kinase; R – Recetor; STAT - Transdutores de sinal e ativadores de transcrição; OSMR – Recetor de oncostatina M; TSLP – Linfopoietina Estromal Tímica.

2.7.4.2 Resposta Imune do Eixo Th17/Th22

O Eixo Th17/Th22 consiste no envolvimento da IL-17 e da IL-22, como se pode observar na **Figura 2.4**. Recentemente descobriu-se que a STAT3 direciona diversos aspetos no que toca à diferenciação e função da via Th17 ⁽⁸⁵⁾. Citocinas como a IL-6, IL-21 e IL-23 estimulam a diferenciação de Th17 via STAT3, aumentando a produção de IL-13. A STAT3 media de igual forma múltiplas modificações epigenéticas da transcrição do gene Th17, sendo essencial para a proliferação e sobrevivência de Th17 ⁽⁵⁾.

Já a IL-22, ao ligar-se ao seu recetor (IL-22R1) vai induzir a fosforilação de JAK1 e TYK2. Apesar do STAT3 ser o mediador primário nesta cascata, também foi observada a ativação de STAT1 e STAT5 na sinalização de IL-22. Além da via JAK-STAT, as vias MAPK e p38 também se encontram envolvidas na sinalização de IL-22 ⁽⁵⁾.

Relativamente à IL-17, enquanto derivada de Th17 vai recrutar a proteína adaptadora do complexo recetor de IL-17 (ACT1), o que leva a que esta se envolva com fatores associados ao recetor do fator de necrose tumoral (TRAF6) e ative o fator nuclear (NF)- κ B, a proteína de ligação CCAAT/enhancer (C/EBP) e as vias MAPK ⁽⁵⁾.

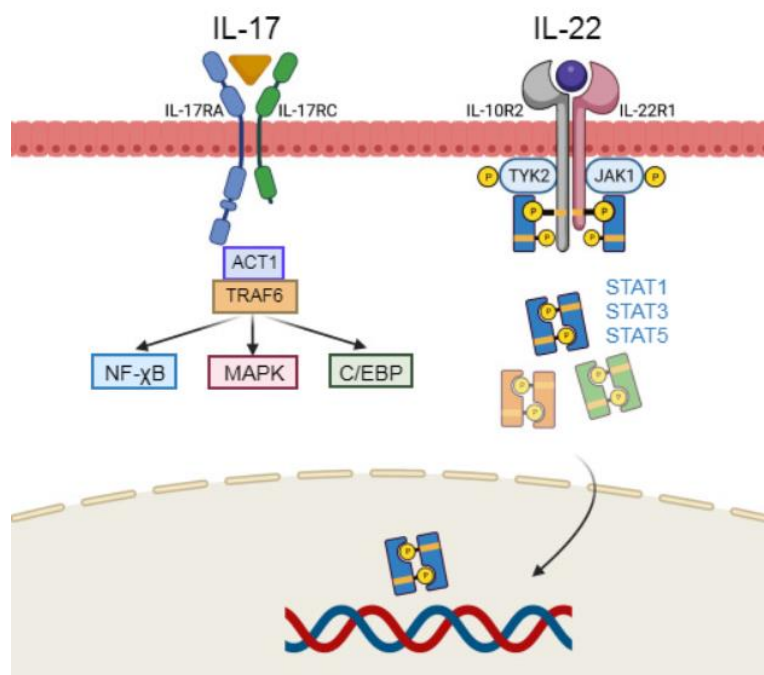


Figura 2.4 – Via de sinalização JAK-STAT na resposta imune do eixo Th17/Th22 no Eczema Atópico. Adaptado de ⁽⁵⁾. IFN – Interferão; IL– Interleucina; JAK – Janus Kinase; R – Recetor; STAT - Transdutores de sinal e ativadores de transcrição; C/EBP – Proteína de ligação CCAAT/*Enhancer*; MAPK – Proteína Cinase ativada por mitógeno; NF – Fator nuclear; TRAF – Fatores associados ao recetor do fator de necrose tumoral; TYK2 – Tirosina Cinase 2.

2.7.4.3 Resposta Imune do Eixo Th1

O Eixo Th1 envolve não só a via de sinalização da IL-12 como também o IFN- γ , como se pode verificar na **Figura 2.5**. A via de sinalização da IL-12 é iniciada pela ligação a um recetor heterodimérico distinto que compreende as subunidades β do recetor da IL-12 (IL-12R β)1 e IL-12R β 2 ⁽⁸⁶⁾. Posteriormente, ocorre a polarização da JAK2 e TYK2, resultando na mediação da transdução de sinal através da ativação de STAT4 e, em menor grau, STAT1, STAT3 e STAT5 ⁽⁵⁾.

O IFN- γ contribui para a disfunção epidérmica ao reduzir os níveis de expressão de ceramidas e ácidos gordos de cadeia longa. A JAK1 e a JAK2 são ativadas pela conjugação do IFN- γ com o seu recetor, que compreende o recetor IFN-gama (IFN- γ R)1 e o IFN- γ R2. A sua conjugação leva à fosforilação da STAT1 de forma a transduzir sinais de transcrição para o núcleo e permite que esta se ligue à sequência ativada por γ -IFN, afetando a expressão génica induzida por IFN- γ ⁽⁵⁾.

Assim sendo, concluiu-se que um maior conhecimento da via de sinalização JAK-STAT vai permitir uma maior aproximação aos alvos terapêuticos e, deste modo, desenvolver novas terapêuticas com a capacidade de inibir as JAK.

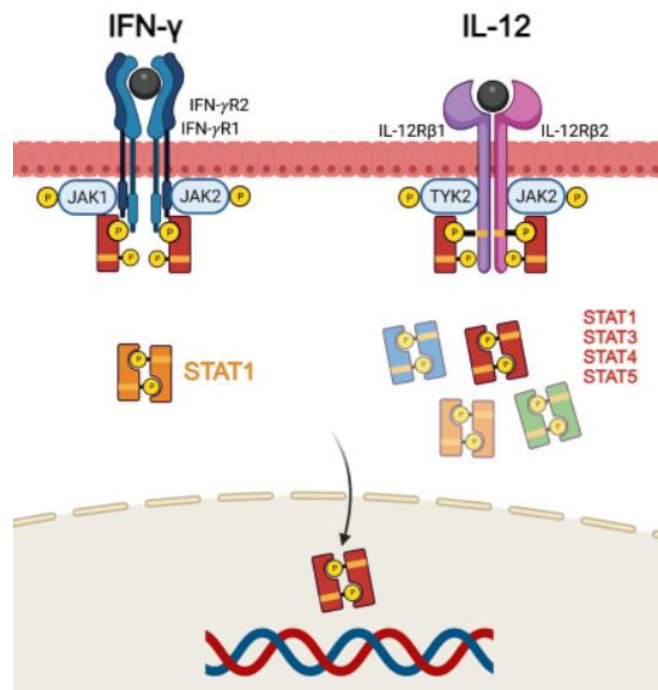


Figura 2.5 – Via de sinalização JAK-STAT na resposta imune do eixo Th1 no Eczema Atópico. IFN – Interferão; IL – Interleucina; JAK – Janus Kinase; R – Recetor; STAT - Transdutores de sinal e ativadores de transcrição; TYK2 – Tiosina Cinase 2. Adaptado de ⁽⁵⁾.

3 FARMACOTERAPIA DO ECZEMA ATÓPICO

O EA é uma doença sem cura e o seu tratamento tem como objetivo principal a remissão das lesões, a prevenção da sua recorrência, e a resolução das comorbilidades associadas à patologia, como o prurido e as infeções cutâneas.

3.1 Algoritmo de Tratamento

A linha terapêutica e o tratamento em si diferem consoante variados fatores, desde o grau da doença, da idade do indivíduo e o modo que os mesmos reagem à terapêutica. Tal como referido, o EA é uma doença crónica e heterogénea, que difere de indivíduo para indivíduo. Wollenberg *et al.* ^(87, 88) formalizaram uma *guideline* europeia no que toca ao EA e ao seu tratamento de forma a gerar recomendações e algoritmos terapêuticos. Esta diretriz europeia serviu assim como base para a elaboração dos seguintes algoritmos de tratamento (**Figuras 3.1, 3.2 e 3.3**) tendo em conta a idade do indivíduo, a gravidade da doença e o modo de atuar em caso de gravidez. Posteriormente, será efetuada uma caracterização de alguns destes fármacos tendo em conta os seus Resumos das Características do Medicamento (RCM) e artigos científicos.

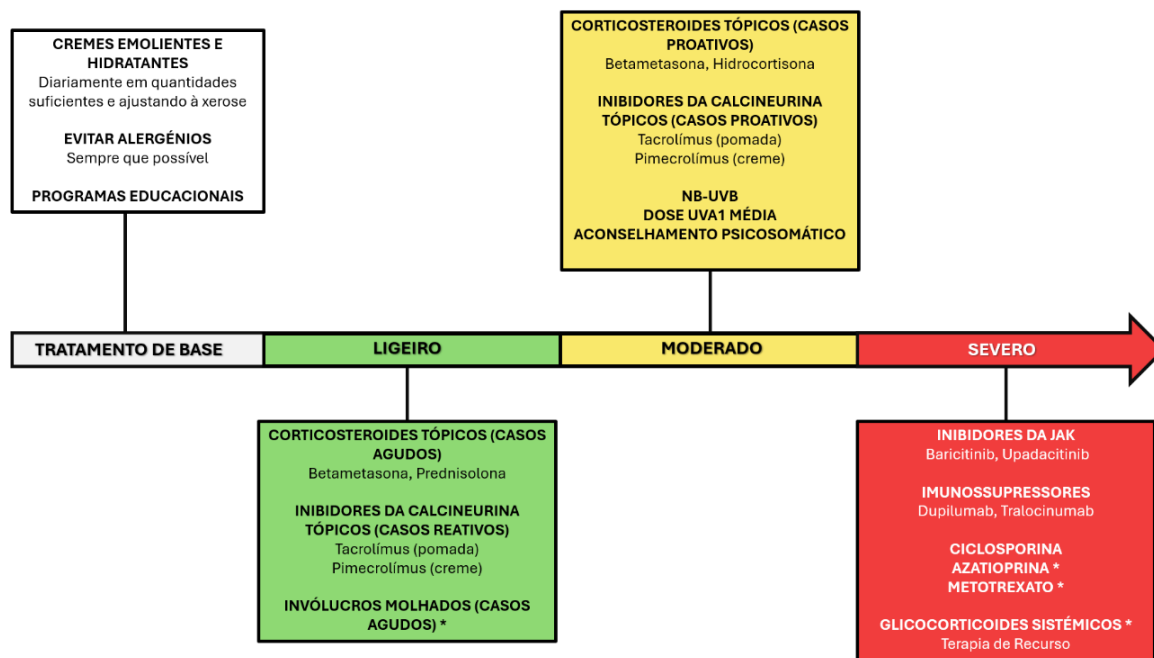


Figura 3.1 – Algoritmo de tratamento para adultos com Eczema Atópico. Adaptado de ⁽⁸⁸⁾. NB-UBV - Radiação ultravioleta B de banda larga; UVA1 - Radiação ultravioleta A1. (*) Tratamento *off-label* do Eczema Atópico.

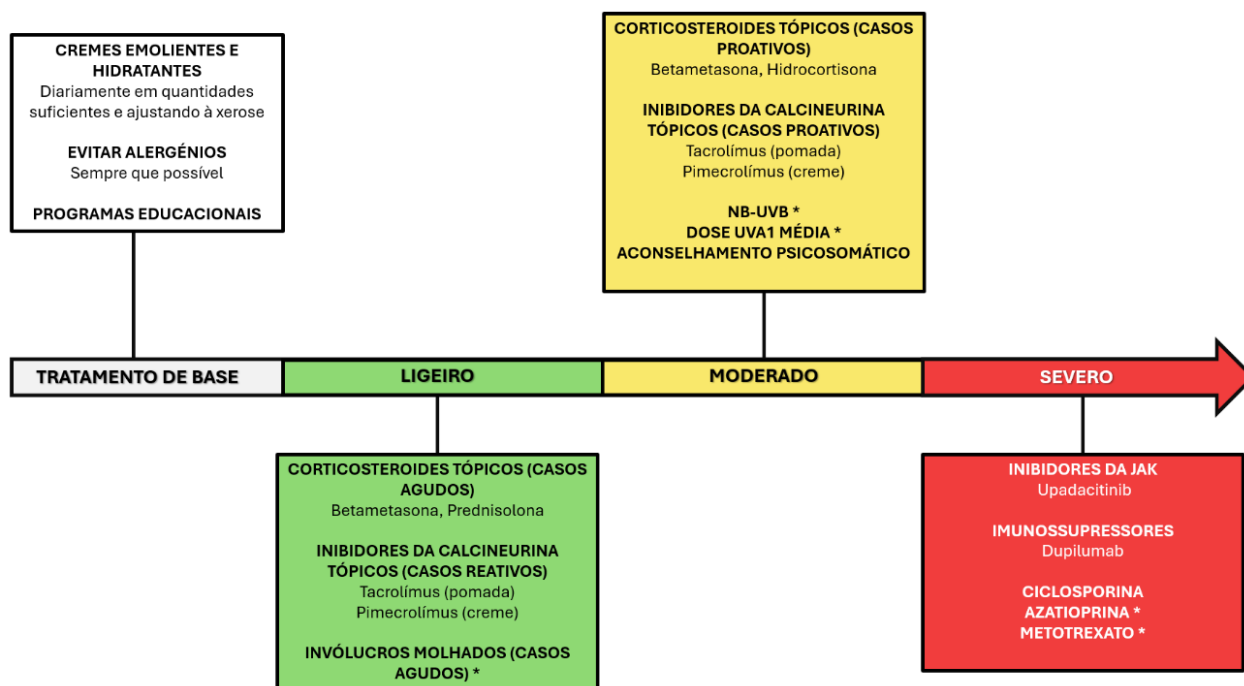


Figura 3.2 – Algoritmo de tratamento para adolescentes e crianças com Eczema Atópico. Adaptado de ⁽⁸⁸⁾. NB-UBV - Radiação ultravioleta B de banda larga; UVA1 - Radiação ultravioleta A1. (*) Tratamento *off-label* do Eczema Atópico.

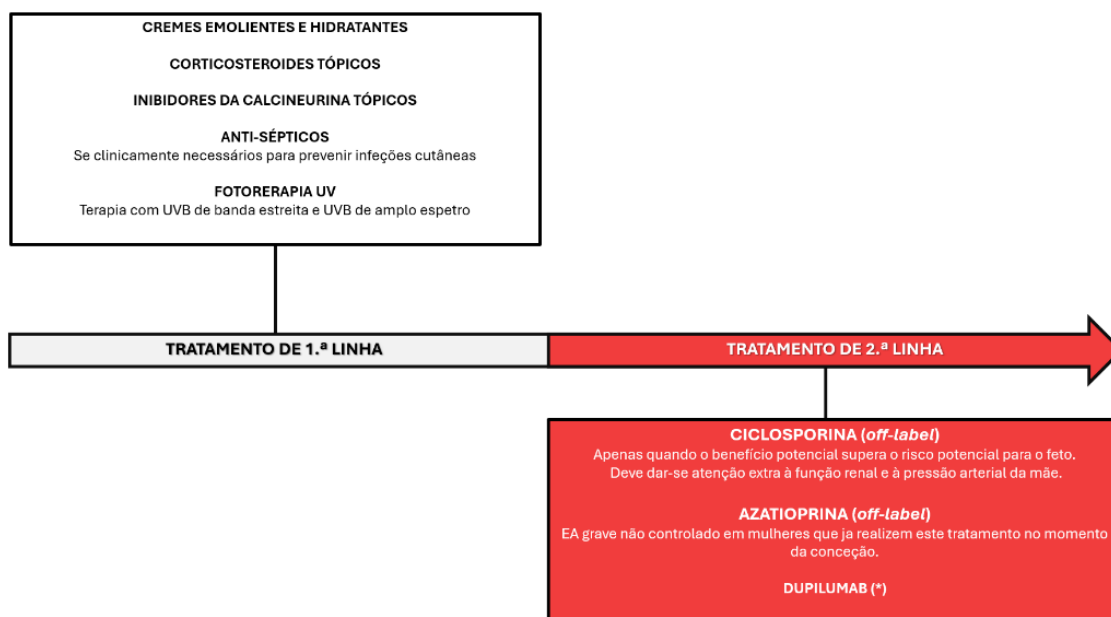


Figura 3.3 – Algoritmo de tratamento para mulheres grávidas com Eczema Atópico. Adaptado de ⁽⁸⁸⁾. UVB - Radiação Ultravioleta B (*) Os seus efeitos em grávidas ainda são desconhecidos. Recomenda-se que apenas seja usado quando o benefício justifica o risco potencial para o feto.

3.2 Tratamento Tópico

Em casos onde a utilização de emolientes não se mostra suficiente ou em casos de inflamações mais agressivas, utilizam-se anti-inflamatórios tópicos. A terapêutica tópica depende de três princípios fundamentais: potência suficiente, dose suficiente e aplicação correta. Deve ser aplicada sobre a pele hidratada, especialmente quando se usam pomadas. No que toca aos anti-inflamatórios tópicos, estes são aplicados através de duas abordagens diferentes. Na abordagem reativa, a aplicação dá-se apenas na pele lesionada e deve ser interrompida ou rapidamente reduzida quando as lesões visíveis são quase ou totalmente eliminadas. Já na abordagem proativa existe uma combinação do tratamento anti-inflamatório predefinido e de longo prazo, aplicado duas vezes por semana em áreas da pele previamente afetadas em combinação com o uso diário de emolientes no corpo todo. Este regime é iniciado após o tratamento da crise aguda, em situações onde a terapêutica anti-inflamatória regular tenha tratado as lesões existentes com sucesso. A duração vai variar consoante a gravidade e persistência da doença ⁽⁸⁷⁾.

Em casos de pele clinicamente infetada, deve-se considerar a adição de um antibiótico oral. Em casos de pacientes com lesões agudas, erosivas e exsudativas, tal como utentes que não tolerem a aplicação tópica padrão recomenda-se a utilização de “invólucros húmidos” em primeiro lugar, até que o exsudato pare. Medicamentos para invólucros húmidos mostraram-se altamente eficazes em EA agudo e melhoram a tolerância à aplicação dos emolientes. Os invólucros húmidos são considerados enquanto alternativa para o controlo a curto prazo em utentes com crises graves ou refratárias de EA. Consistem na aplicação de um corticosteroide tópico sob duas camadas de bandagens, deixadas por um período de 8 a 24 horas, até um máximo de 14 dias. A sua eficácia vem sido associada à melhor penetração da substância ativa, acompanhada de uma diminuição da perda de água transepidermica, tal como o facto de funcionar como barreira contra possíveis arranhões ⁽⁸⁹⁾. Ainda assim, este tipo de abordagem ainda não se encontra padronizada visto existirem poucas evidências que confirmem uma maior eficácia deste tipo de tratamento, comparativamente ao tratamento convencional com corticosteróides tópicos ⁽⁸⁷⁾.

Atualmente, as terapias anti-inflamatórias tópicas aprovadas são os Corticosteróides tópicos (TCS), os Inibidores da Calcineurina (TCI) e os Inibidores da Fosfodiesterase 4 (PDE-4), apesar deste último não se encontrar disponível mesmo tendo aprovação na União Europeia.

3.2.1 Corticosteróides Tópicos

Os TCS são um tratamento anti-inflamatório de primeira linha para o EA, aplicados sob a pele com inflamação aguda. Este tipo de fármacos apresenta lipofilicidade e peso molecular adequado, o que permite uma boa penetração na pele e ligação a um recetor esteróide que se encontra no citoplasma. De forma geral, o complexo Corticosteroide-Recetor atua como fator de transcrição com dupla atividade, diminuindo a síntese de citocinas pró-inflamatórias. A sua potência varia tendo por base uma classificação dividida em 4 classes (do menos ao mais potente), classificação essa usada em toda a Europa, exceto na França (cuja ordem de classes é inversa). Os TCS de última geração com uma melhor relação benefício/risco são favorecidos em relação aos TCS de geração anterior ⁽⁸⁷⁾.

Deve-se sempre considerar a idade do utente e a área corporal onde o medicamento vai ser aplicado. Em crianças recomenda-se o uso de TCS de potência baixa a moderada, enquanto que em adultos ou adolescentes já é recomendado o uso de TCS mais potentes. No que toca ao tratamento da face, da região periorbital ou de outras áreas sensíveis como as dobras e o pescoço, o tratamento deve ser restrito a TCS entre classes I a III (ligeiro a moderada). Em casos ligeiros da doença, o TCS deve ser aplicado duas a três vezes por semana, com quantidades mensais a rondar a faixa dos 15g para bebés, 30g para crianças e entre 60-90g para adolescentes e adultos, somando ao uso concomitante de emolientes diários ⁽⁸⁷⁾. Dentro deste grupo farmacológico existem diversos fármacos utilizados no tratamento do EA que serão abordados de seguida.

3.2.1.1 Betametasona

A Betametasona (**Figura 3.4**) é um corticosteroide tópico potente indicado para adultos, idosos e crianças com mais de um ano de idade, no alívio das manifestações inflamatórias e pruriginosas de dermatoses. Atua enquanto agente anti-inflamatório através de vários mecanismos que vão inibir reações alérgicas de fase tardia, incluindo a diminuição da densidade dos mastócitos, a diminuição da quimiotaxia e ativação dos eosinófilos, a diminuição da produção de citocinas por linfócitos, monócitos, mastócitos e eosinófilos e uma inibição do metabolismo do ácido araquidónico ⁽⁹⁰⁾.

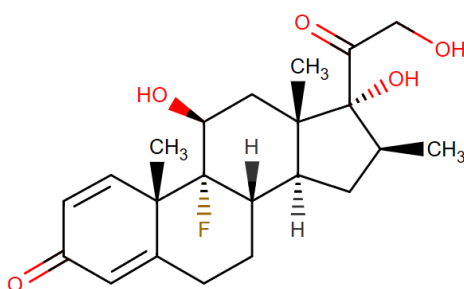


Figura 3.4 – Estrutura Química da Betametasona. Adaptado de ⁽⁹¹⁾.

A extensão da absorção percutânea é determinada por variados fatores como o veículo e a integridade da barreira epidérmica. A absorção também pode ser aumentada com a oclusão, a inflamação e/ou outros processos de doenças na pele. Após absorção, o fármaco irá seguir por vias farmacocinéticas semelhantes aos corticosteroides sistêmicos, e irá ser metabolizado principalmente no fígado. A excreção é pelos rins, apesar de alguns corticosteroides e os seus metabolitos também poderem ser excretados na bÍlis ⁽⁹⁰⁾.

Deve ser aplicada e esfregada de forma suave, em quantidades suficientes para cobrir toda a área afetada, uma ou duas vezes por dia durante 4 semanas, até que se verifique uma evolução positiva. Posteriormente, deve reduzir-se a frequência da aplicação ou alterar para um corticosteroide com menor potência. Deve-se também espaçar a aplicação do corticosteroide e do emoliente, de forma que se dê a absorção do corticosteroide. Caso a dermatose já se encontre controlada, a terapêutica com betametasona deve ser descontinuada de forma gradual, acompanhada de um emoliente enquanto terapêutica de manutenção. Uma descontinuação abrupta pode causar a recorrência de dermatoses pré-existentes. De notar que as crianças são mais propensas a desenvolver efeitos secundários locais e sistêmicos a corticosteroides tópicos, logo requerem ciclos mais curtos e agentes menos potentes que os adultos. Quanto aos idosos, deve ser usada a quantidade mínima durante o menor período de tempo para alcançar o benefício clínico desejado ⁽⁹⁰⁾.

Além do EA também se encontra indicada em outras patologias como a dermatite numular, a psoríase (excluindo a psoríase generalizada em placas), a dermatite seborreica, o prurigo nodularis, o líquen simplex crónico (neurodermite) e *líquen planus*, reações a picadas de insetos, entre outros. Em relação aos efeitos indesejáveis, normalmente pode causar prurido e uma sensação de calor/dor na pele. Encontra-se contraindicada em infeções cutâneas não tratadas, em casos de Rosácea ou Acne vulgaris, no Prurido sem inflamação ou perianal e genital e na dermatite perioral. É também contraindicada em dermatoses em crianças com idade inferior a um ano ⁽⁹⁰⁾.

Caso seja administrado concomitantemente com fármacos que podem inibir o CYP3A4 (como por exemplo o ritonavir e o itraconazol), verifica-se a inibição do metabolismo dos corticosteroides, levando ao aumento da exposição sistémica. Ainda assim, a interação depende da dose e da via de administração dos corticosteroides e da potência do inibidor do CYP3A4. Quanto ao seu efeito na gravidez e durante a amamentação, ainda não existem dados concretos que permitam tirar conclusões

acerca da sua administração. Em casos de sobredosagem, apesar de existir uma baixa probabilidade desta ocorrer, podem surgir sinais de hipercortisolismo ⁽⁹⁰⁾.

3.2.1.2 Hidrocortisona

A Hidrocortisona (**Figura 3.5**) é um corticosteroide de aplicação tópica cuja substância ativa é o 17-butilato de hidrocortisona, um corticosteroide sintético que possui uma rápida ação anti-inflamatória e vasoconstritora. Tem capacidade de suprimir a reação inflamatória e reduzir os sintomas que acompanham as várias lesões tópicas que são normalmente acompanhadas por prurido. O 17-Butirato de Hidrocortisona tem a capacidade de penetrar na pele, sendo que em casos de oclusão iremos ter uma penetração melhorada. Encontra-se ligado às proteínas plasmáticas, sendo que é hidrolisado tanto no plasma como no fígado. Quanto à sua excreção, é feita na urina e nas fezes sob a forma de pequenas quantidades de butirato de hidrocortisona ⁽⁹²⁾.

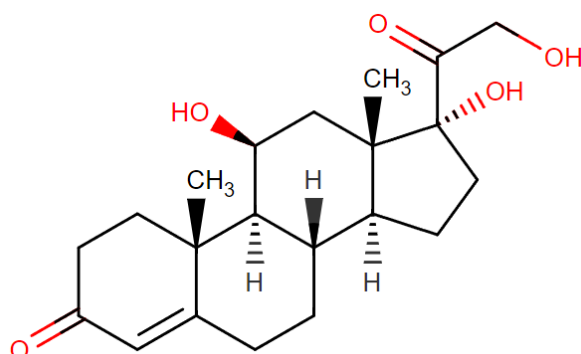


Figura 3.5 – Estrutura Química da Hidrocortisona. Adaptado de ⁽⁹³⁾.

Quanto à sua aplicação, na forma farmacêutica de creme, esta deve ser feita numa pequena porção em camada fina e uniforme sobre a pele afetada, entre 1 a 3 vezes por dia. Ainda assim a aplicação diária ou até de 2 a 3 vezes por semana é geralmente suficiente após melhoria da lesão. Recomenda-se a massagem suave da área de aplicação de forma a promover a penetração ⁽⁹²⁾. É indicada em doenças

inflamatórias da pele que não sejam causadas por microrganismos e que não respondam a corticosteroides menos potentes, tal como na manutenção de dermatoses previamente tratadas com corticosteroides mais potentes. No que toca aos efeitos indesejáveis reportados, estes apresentam uma frequência bastante rara e pouco comum, sendo a atrofia na pele, por vezes irreversível, aquela com maior destaque. A sua administração é contraindicada em lesões cutâneas causadas por infeções bacterianas, virais, fúngicas ou parasitárias; lesões ulceradas da pele, acne vulgaris, rosácea e dermatite perioral ⁽⁹²⁾.

Em mulheres grávidas, a hidrocortisona e outros corticosteroides fracos e moderados (classes I e II) podem ser usados por curtos períodos de tempo em pequenas áreas de pele. Já na amamentação não é recomendado o tratamento a longo prazo ou em casos de tratamento de grandes áreas danificadas da pele. No que toca a possíveis interações, não foram realizados estudos de interação, logo não é possível definir se existem quaisquer interações que influenciem positiva ou negativamente a ação deste fármaco ⁽⁹²⁾.

3.2.2 Inibidores da Calcineurina Tópicos

Os TCI fazem parte da terapia de primeira linha para áreas sensíveis onde o uso com TCS se encontra associado a efeitos colaterais ou em casos onde os TCS já causaram esses mesmos efeitos colaterais. Apresentam um efeito imunossupressor ao inibir a atividade da enzima fosforilase calcineurina e, assim, inibir a ativação dos linfócitos T. Comparativamente, a penetração transepidérmica do TCI é menor comparada com a dos TCS ⁽⁹⁴⁾. De momento existem dois TCI licenciados para o tratamento do EA: a Pomada de Tacrolímus a 0,03% aprovada na União Europeia a partir dos 2 anos e a 0,1% apenas licenciada para utentes acima dos 16 anos de idade; e o Creme de Pimecrolímus a 1%, para utentes a partir dos 2 anos de idade ⁽⁸⁷⁾.

Comparativamente, a Pomada de Tacrolímus a 0,1% demonstrou-se mais eficaz que o creme de Pimecrolímus, tal como superior a TCS de baixa potência nas áreas do rosto e pescoço e a TCS de potência moderada no tronco e extremidades. A eficácia da monoterapia a longo prazo com a Pomada de Tacrolímus foi demonstrada em crianças e adultos, sendo que em adultos mostrou-se semelhante a TCS de classe III. Mostrou-se ser segura e eficaz até cerca de 1 ano, tanto na redução de crises como na melhoria

da qualidade de vida em adultos e crianças⁽⁹⁵⁾. Foi também demonstrado que o uso dos TCI pode potencialmente reverter alguns dos efeitos indesejáveis dos TCS quando aplicados em áreas sensíveis. Ainda assim, a exposição da pele à luz solar deve ser minimizada, logo recomenda-se o uso de protetores solares e vestuário apropriado para todos os utentes que realizam terapêutica com TCI⁽⁸⁷⁾.

3.2.2.1 Tacrolímus

O Tacrolímus (**Figura 3.6**), previamente denominado como FK506^(96, 97), faz parte do grupo farmacoterapêutico dos agentes para a dermatite, excluindo corticosteroides. De momento o mecanismo de ação do fármaco no EA ainda não é completamente compreendido. De forma geral, o Tacrolímus tem capacidade de se ligar a uma imunofilina citoplasmática específica (FKBP12) e é esta ligação que permite ao fármaco inibir as vias cálcio-dependentes de transdução de sinais nas células T, o que conseqüentemente impede a transcrição e síntese da IL-2, IL-3, IL-4 e IL-5 e outras citocinas como a GM-CSF, a α -TNF e a γ -TNF⁽⁹⁸⁾.

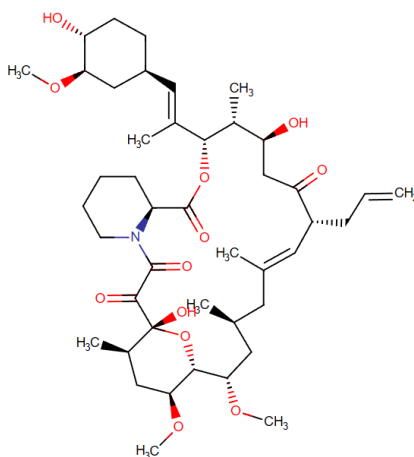


Figura 3.6 – Estrutura Química do Tacrolímus. Adaptado de⁽⁹⁶⁾.

Num estudo *in vitro*, foram isoladas células de Langerhans de pele humana normal, onde o Tacrolímus demonstrou reduzir a atividade das células T, tal como demonstrou inibir a libertação de mediadores inflamatórios dos mastócitos, basófilos e eosinófilos da pele. Nos utentes com EA, a melhoria encontrada ao nível das lesões cutâneas ao longo do tratamento foi associada à redução da expressão do recetor Fc

nas células de Langerhans e à redução da sua atividade hiperestimuladora das células T. Foi também comprovado que a pomada de Tacrolímus não afeta a síntese de colagénio ⁽⁹⁸⁾.

A pomada de Tacrolímus encontra-se indicada no tratamento da recidiva, mais concretamente no tratamento do EA moderado a severo, em adultos, que não apresentem resposta adequada ou que são intolerantes a terapêuticas convencionais, como os corticosteroides tópicos e no tratamento de manutenção do EA moderado a severo, para a prevenção de recidivas e prolongamento do intervalo entre as mesmas, em doentes que apresentam elevada frequência de exacerbações da doença (aproximadamente 4 ou mais vezes por ano) e que tenham tido uma resposta inicial até um máximo de 6 semanas de tratamento com pomada de Tacrolímus com 2 aplicações diárias ⁽⁹⁸⁾.

Em termos farmacocinéticos, dados indicam que a exposição sistémica ao tacrolímus é baixa ou até nula, independente da aplicação tópica ter sido isolada ou reiterada. Ainda assim, a exposição sistémica aumenta de forma proporcional relativamente ao aumento das zonas de tratamento. Contrariamente, tanto a extensão como a taxa de absorção tópica diminuem com a cicatrização cutânea. De momento também é desconhecida a concentração sanguínea mais baixa para a qual se podem observar efeitos sistémicos. Como a exposição sistémica da pomada de Tacrolímus é baixa, vai existir uma forte ligação da mesma às proteínas plasmáticas (>98,8%), apesar de ser clinicamente irrelevante. Após aplicação, o Tacrolímus é seletivamente distribuído pela pele, com uma difusão mínima para a circulação sistémica. Seguidamente, é metabolizado no fígado via CYP3A4 e quando administrado por via IV demonstrou ter uma taxa de depuração baixa, numa média de aproximadamente 2,25L/H. A sua eliminação hepática pode ser diminuída em indivíduos com insuficiência hepática grave, ou em indivíduos tratados simultaneamente com fármacos que são potentes inibidores do CYP3A4. Em caso de aplicações tópicas repetidas da pomada, a semivida média foi estimada entre 75 horas para adultos e 65 horas para crianças ⁽⁹⁸⁾. Ainda assim, a sua biodisponibilidade vai sempre depender do metabolismo de primeira passagem do CYP450 e do efluxo do fármaco pela glicoproteína-p (P-gp) ⁽⁹⁷⁾.

A sua aplicação deve ser em camada fina nas áreas da pele afetadas ou que normalmente são afetadas. Pode ser aplicada em qualquer zona do corpo, menos nas membranas mucosas nem com oclusão. Na posologia deve-se ter em conta o estado da doença e o tipo de tratamento, de acordo com os **Quadros 3.1 e 3.2**. Para o Tratamento da Recidiva, este deve ser iniciado após os primeiros sinais e sintomas,

onde cada região afetada deve ser tratada até o desaparecimento total ou maioritário dessas mesmas lesões. Só depois pode-se considerar esses mesmos utentes como aptos para o tratamento de manutenção. Não deve ser utilizado de modo contínuo a longo prazo. Caso exista resposta positiva a 2 aplicações diárias até 6 semanas de tratamento, ou seja, caso as lesões se encontrem resolvidas, praticamente resolvidas ou ligeiramente afetadas, esse indivíduo torna-se elegível para o tratamento de manutenção. Após 12 meses de tratamento deve ser realizada uma avaliação pelo médico de forma a decidir se o tratamento deve ser mantido ou descontinuado. No caso de os sinais de recidiva reaparecerem, deve ser retomado o tratamento para 2 aplicações diárias. No que toca às crianças, após 12 meses, o tratamento deve ser suspenso de forma a avaliar se existe necessidade de continuar o mesmo, tal como avaliar o curso da doença ⁽⁹⁸⁾.

Quadro 3.1 – Regime posológico da Pomada de Tacrolímus no tratamento recidivante do Eczema Atópico.

Tratamento Recidivante	
Adultos e Adolescentes (com idade igual ou superior aos 16 anos)	Aplicar 2 vezes por dia, de forma contínua até ao desaparecimento da lesão. Deverá observar-se melhorias ao fim de 1 semana de tratamento e deve-se descontinuar/alterar caso não se observem melhorias ao fim de 2 semanas.
Crianças (com idades compreendidas entre os 2 e os 16 anos)	Aplicar 2 vezes por dia durante 3 semanas e posteriormente reduzir para 1 aplicação diária até ao desaparecimento da lesão.

Quadro 3.2 – Regime posológico da Pomada de Tacrolímus no tratamento de manutenção do Eczema Atópico.

Tratamento de Manutenção	
Adultos e Adolescentes (com idade igual ou superior aos 16 anos)	Deve ser usada a pomada a 0,1%, com 1 aplicação diária, 2 vezes por semana nas áreas afetadas pelo EA de forma a prevenir a progressão para recidivas. Entre aplicações deve haver um intervalo de 2 a 3 dias.
Crianças (com idades compreendidas entre os 2 e os 16 anos)	Usar a dose mais baixa (0,03%) com posologia igual a adultos e adolescentes.

Encontra-se contraindicado em indivíduos que apresentem hipersensibilidade à substância ativa, a macrólidos em geral ou a qualquer um dos excipientes utilizados, tal como em grávidas e/ou durante a amamentação. Em termos de interações farmacológicas, não existem estudos e dados concretos que permitam recomendar com certeza a utilização combinada entre a Pomada de Tacrolímus e outros medicamentos tópicos ⁽⁹⁸⁾.

Ainda assim, como o Tacrolímus disponível a nível sistémico é metabolizado pelo CYP3A4 hepático e a sua exposição sistémica é baixa, a probabilidade do uso de substâncias conhecidas como inibidores da CYP3A4 afetar a exposição do fármaco é baixa. Doentes com doença eritrodérmica e/ou difusa que administrem este tipo de inibidores (como, por exemplo, a Eritromicina, Diltiazem ou Cetoconazol) devem ter cuidado caso realizem a administração concomitante entre estes inibidores e a Pomada de Tacrolímus devido à possibilidade de existirem interações, apesar de ainda desconhecidas. A exposição da pele à luz solar deve ser reduzida durante o tratamento, tal como qualquer outra exposição à luz ultravioleta (UV) e à terapêutica com UVB ou UVA. Deve existir também um intervalo de 2 horas, tanto antes como depois, entre a aplicação de emolientes e da pomada de Tacrolímus nas mesmas áreas cutâneas ⁽⁹⁸⁾.

Oferece uma eficácia imunossupressora superior quando comparada com a Ciclosporina, sendo conhecido por poder causar nefrotoxicidade junto com hiperdislipidémia, trombocitopenia e diarreia em menor frequência ⁽⁹⁷⁾.

3.3 Antibacterianos

O tratamento antibacteriano é importante quando nos encontramos perante infeções na pele, principalmente causadas pela colonização de *S. aureus*. A prevalência da colonização por *S. aureus* entre utentes com EA encontra-se à volta dos 80% para a pele lesionada e 40% para a pele não lesionada, sendo que a colonização correlaciona-se sempre com a gravidade da doença ⁽⁹⁹⁾. Corticosteroides tópicos e/ou inibidores da calcineurina provaram reduzir a taxa de colonização do *S. aureus*, logo o seu uso é permitido. Mesmo que os utentes com EA se encontrem propensos a desenvolver infeções cutâneas por *S. aureus*, a sua maioria não costuma apresentar sinais evidentes de infeção (como crostas e pústulas cor de mel), visto que os sinais clínicos de

inflamação da pele durante crises conseguem se sobrepor aos sinais de infecção, o que dificulta o seu diagnóstico ⁽¹⁰⁰⁾.

O *S. aureus* tem a capacidade de provocar inflamação eczematosa através de mecanismos como a libertação de toxinas antigénicas, que vão consequentemente aumentar a ativação de células T específicas de antígenos e alérgenos, aumentam a expressão de anticorpos IgE e aumentam a expressão de IL-31 que se traduz em prurido, que vai favorecer a ligação da bactéria à pele. A produção de antígenos resulta num aumento da expressão de recetores alternativos dos glicocorticóides, que assim sendo não se ligam aos corticosteroides tópicos, o que se traduz numa resistência ao tratamento ⁽⁸⁷⁾.

Conclui-se, assim, que o tratamento antibacteriano é recomendado a curto prazo com antibioticos sistémicos em utentes com lesões clínicas bastante infetadas. Em oposição, não se deve fazer uma administração de antibioticos tópicos a longo prazo para evitar o risco de se desenvolverem resistências ⁽⁸⁷⁾.

3.4 Antiviríricos

As infeções virais incluem o HSV, vírus varicela-zoster (VZV), Molusco Contagioso, Varíola e o vírus Coxsackie, e ocorrem de forma mais frequente em utentes com EA e tendência para doenças disseminadas e generalizadas ⁽⁸⁷⁾.

A infeção disseminada pelo HSV resulta no que conhecemos enquanto HE. Trata-se de uma complicação potencialmente severa de EA que vai requerer ação médica imediata. É caracterizada por vesículas disseminadas, febre e linfadenopatia, podendo desenvolver outras complicações como ceratoconjuntivite, meningite e encefalite. O primeiro episódio de HE ou de HE recorrente encontra-se associado a formas de EA de início precoce e graves ou não tratadas, com níveis elevados de IgE e comorbidades atópicas. É realizado um pré-tratamento com corticosteroides tópicos ou inibidores da calcineurina, visto que nenhum se encontra associado a um risco aumentado de desenvolver HE. Já a base da terapia de HE é o tratamento sistémico com Aciclovir ou Valaciclovir, sendo que deve ser iniciado de forma imediata ao diagnóstico clínico ^(51, 87).

A infecção pelo VZV trata-se geralmente de uma doença ligeira e autolimitada em crianças imunocompetentes. Tem a capacidade de facilitar a infecção bacteriana secundária local ou sistémica. Ainda assim, as crianças beneficiam da vacinação, visto que em crianças com EA ficou demonstrado que a resposta imunitária à vacina contra o VZV é comparável à de crianças saudáveis. Assim sendo, os pais devem ser encorajados a imunizar de forma completa os seus filhos, tendo em conta as diretrizes locais ⁽⁸⁷⁾.

A infecção pelo vírus do molusco contagioso é geralmente benigna e autolimitada, mas frequente em pacientes com EA severo. Existe uma grande variedade de tratamentos tópicos relatados como cantaridina, hidróxido de potássio e cidofovir tópico. Existe, ainda, outras terapias físicas como crioterapia e curetagem, que apesar de eficazes, nem sempre são bem toleradas ou necessárias. Já o tratamento tópico do EA com TCS deve ser continuado durante a infecção ⁽⁸⁷⁾.

3.5 Antifúngicos

Através de uma barreira cutânea deficiente, a *Malassezia Spp.* (levedura que atua enquanto agente patogénico na pele humana) pode ativar queratinócitos e células dendríticas, causando uma secreção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-4, IL-13 e IL-17 ⁽¹⁰¹⁾. Para o seu tratamento, os fármacos antifúngicos mais prescritos foram os azóis, como o cetoconazol e o itraconazol. Quanto ao tratamento sistémico, deve-se optar pelo fluconazol ou itraconazol ao invés do cetoconazol, visto apresentarem menos efeitos indesejáveis. Este tratamento deve ser considerado para utentes que sofram de dermatite cabeça-pescoço, particularmente para aqueles caracterizados por uma clara sensibilização por IgE à *Malassezia Spp.* ⁽⁸⁷⁾.

3.6 Antipruriginosos

Enquanto sintoma clínico mais importante no EA, o prurido tem bastante impacto nas dimensões emocionais da patologia. A grande maioria dos fármacos usados na terapia do EA, apesar do maior alvo ser a inflamação, apresentam também um efeito mensurável para a comichão. O prurido requer uma abordagem multidimensional de forma a tratar tanto a comichão em si como os seus efeitos, mais concretamente a pele seca e a inflamação da pele ⁽⁸⁷⁾.

Os agentes anti-inflamatórios têm a capacidade de reduzir as lesões cutâneas e aliviar o prurido de forma significativa, independentemente de serem tópicos ou sistémicos. Os inibidores tópicos da calcineurina aliviam de forma significativa o prurido, sendo que a comichão é aliviada por completo após os primeiros dias de tratamento ⁽⁸⁷⁾. Já o Dupilumab apresentou alta eficácia na redução do prurido em pacientes com EA ⁽¹⁰²⁾ sendo que existem dados semelhantes para outros fármacos sistémicos recentemente aprovados como o Baricitinib, Upadacitinib, Tralocinumab e Abrocitinib ⁽⁸⁸⁾.

Quanto ao tratamento com anti-histamínicos H1, apesar de serem utilizados há décadas na tentativa de aliviar o prurido, ficou confirmado por alguns ensaios clínicos randomizados que os anti-histamínicos demonstram um efeito fraco ou inexistente na redução do prurido. Nenhum antagonista dos recetores H₁, H₂ ou H₃ se demonstrou capaz de reduzir os sintomas pruriginosos associados ao EA. O uso regular de anti-histamínicos sedativos por um longo prazo de tempo também não é recomendado ^(87, 103).

3.7 Tratamento Sistémico

A terapia sistémica do EA vem sido desenvolvida de forma considerável ao longo dos últimos anos, com o desenvolvimento, criação e comercialização contínua de novas substâncias ativas. Tradicionalmente, a terapia sistémica é necessária em casos onde os sinais e sintomas não são suficientemente controlados com tratamentos tópicos, para o EA moderado a severo. É também útil, pois pode permitir uma redução da quantidade total de TCS, especialmente em utentes que necessitam de grandes quantidades de fármacos potentes para grandes áreas corporais ao longo de um período de tempo prolongado ⁽⁸⁸⁾.

Previamente ao início do tratamento sistêmico, é importante destacar possíveis diagnósticos diferenciais que sejam relevantes, como o linfoma cutâneo de células T ou ainda síndromes de imunodeficiência primária ⁽¹⁰⁴⁾. Deve-se também verificar quais os fatores desencadeadores e/ou razões comportamentais e educacionais que possam justificar as respostas negativas. Assim sendo, utentes com um valor de SCORAD acima de 50, que não respondam positivamente a uma terapia tópica conduzida de forma adequada ou que sejam incapazes de participar em atividades normais da vida diária durante o seu regime de tratamento, tornam-se candidatos ao tratamento sistêmico. Ainda assim, o início do tratamento sistêmico será sempre uma decisão do indivíduo em questão ⁽⁸⁸⁾.

Atualmente, existe um número variado de fármacos disponíveis para o tratamento sistêmico do EA. Assim, destacam-se os corticosteroides sistêmicos e a Ciclosporina, que apresentam um início de ação rápido e podem ser usados para o tratamento de crises de EA ou ainda para atuarem até ao início de ação de imunossuppressores sistêmicos de ação lenta, como o Metotrexato e a Azatioprina. Mais recentemente foram desenvolvidos medicamentos biológicos aprovados para o tratamento do EA, como o Baricitinib, o Abrocitinib e o Upadacitinib que se tratam de inibidores JAK com um tempo de ação rápido; e os bloqueadores da Th2 como o Dupilumab e o Tralocinumab ⁽⁸⁸⁾. Serão estes os fármacos que irão ser analisados de seguida. Adicionalmente, salienta-se que existem normas reguladoras em muitas regiões que exigem um início de tratamento com a terapêutica sistêmica convencional, realizando apenas a transição para medicamentos biológicos em casos de ineficácia ou contra-indicações da terapêutica convencional ⁽¹⁰⁵⁾.

3.7.1 Imunomoduladores

3.7.1.1 Azatioprina

A Azatioprina (**Figura 3.7**) é um derivado imidazólico da 6-Mercaptopurina (6-MP), tratando-se assim de um pró-fármaco ⁽¹⁰⁶⁾. A 6-MP atravessa rapidamente as membranas celulares, onde vai ser convertida num conjunto de tioanálogos da purina a nível intracelular, que incluem o principal nucleótido ativo, o ácido tioinosínico. Já os nucleótidos não conseguem atravessar as membranas celulares e, por isso, não circulam nos fluidos do organismo ⁽¹⁰⁷⁾.

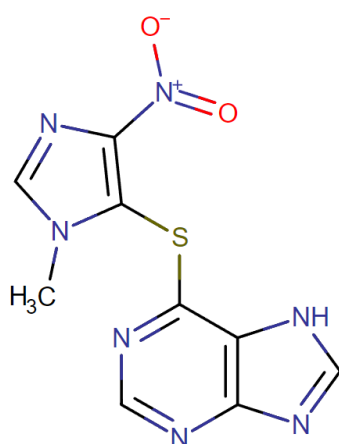


Figura 3.7 – Estrutura Química da Azatioprina. Adaptado de ⁽¹⁰⁶⁾.

Independentemente de ser administrada diretamente ou de derivar *in vivo* da Azatioprina, a 6-MP é eliminada enquanto metabolito oxidado inativo do ácido tioúrico, oxidação esta realizada pela xantina oxidase, enzima que é inibida pelo alopurinol. Ao ter um efeito na reação imunológica e no crescimento de tumores, a Azatioprina funciona como agente supressor da resposta imunitária, ainda que o seu mecanismo exato para o qual este efeito é alcançado seja ainda desconhecido. De momento sugerem-se possíveis mecanismos, dos quais ⁽¹⁰⁷⁾ :

- Libertação de 6-MP que atua como antimetabolito purínico;
- Possível bloqueio dos grupos-SH por alquilação;
- Inibição das vias de biossíntese dos ácidos nucleicos, evitando a proliferação e a atividade das células imunocompetentes (linfócitos B e T);
- Danos no ADN pela incorporação de tioanálogos purínicos.

A Azatioprina é bem absorvida após administração oral, com picos de concentrações plasmáticas de 1 a 2 horas após a administração. Seguidamente, é distribuída por todo o organismo, com uma semivida plasmática de 3-5 horas. Ainda assim, apenas 30% se vai ligar às proteínas plasmáticas, com 12,5% a entrar no líquido cefalorraquidiano. É extensamente metabolizada em ácido 6-tioinosínico e mercaptopurona-ribonucleótido, que são em parte responsáveis pelo seu efeito e ação ⁽¹⁰⁷⁾. O metabolismo dá-se através de 3 vias metabólicas no fígado e nos eritrócitos: a via da xantina oxidase, da tiopurina metiltransferase (TPMT) e da hipoxantina fosforibosiltransferase. As duas primeiras são as principais vias catabólicas e produzem metabolitos inativos como o ácido tioúrico, enquanto que a última é a responsável pela atividade do fármaco ⁽¹⁰⁸⁾. Em casos de utentes com compromisso na função renal e hepática, o metabolismo vai ser alterado. No que toca à sua excreção, até 50% da dose é excretada na urina durante as primeiras 24 horas seguintes à administração, onde 1% desta se encontra na sua forma inalterada. Já no intervalo de 48 horas, apenas 12,6% é excretada com as fezes ⁽¹⁰⁷⁾.

Quanto à sua administração, deve ser feita por via oral, com alimentos ou de estômago vazio. Realizar a administração após as refeições tem as suas vantagens e desvantagens, pois vai aliviar as náuseas, que são um dos efeitos indesejáveis associados ao fármaco mas, por outro lado, pode reduzir a absorção oral. A sua administração também deve ser espaçada em 1 a 2 horas da ingestão de leite e outros produtos lácteos ⁽¹⁰⁷⁾. Recomenda-se a administração de Azatioprina em concomitância com o uso de emolientes e, se necessário, anti-inflamatórios tópicos ⁽⁸⁸⁾.

Em adultos, a dose inicial deve ser de 1 a 3 mg/Kg diários, com ajustes tendo em conta a resposta clínica e a tolerância hematológica. Já a dose pediátrica é de 1-4 mg/kg/dia. Em ambos os casos apenas observamos os efeitos terapêuticos de um a dois meses após o início da sua administração ⁽¹⁰⁸⁾. Em caso da atividade da Tiopurina S-Metiltransferase (TPMT) se encontrar disponível, recomenda-se que os ajustes da dose sejam os seguintes ⁽¹⁰⁷⁾ :

- Atividade muito baixa (<2,5 por mL de glóbulos vermelhos) → tratamento não deve ser iniciado;
- Atividade Intermediária (2,5 – 7,5 nmol/h/mL de hemácias) → 0,5 mg/kg de peso corporal por dia durante as primeiras 4 semanas e depois aumentar para 1,0 mg/kg de peso corporal por dia;

- Atividade normal ($> 7,5$ nmol/h/mL de hemácias) \rightarrow 2,0 mg/kg de peso corporal por dia durante as primeiras 4 semanas e depois aumentar para 2,5-3,0 mg/kg de peso corporal por dia.

Se não existirem respostas positivas ao fim de 3-6 meses deve-se interromper o tratamento, exceto em utentes com doença inflamatória intestinal, onde a duração mínima de tratamento aumenta para os 12 meses. Já a dose de manutenção encontra-se no mesmo intervalo da dose inicial, dependendo sempre da situação clínica, da resposta individual e tolerância hematológica do utente. Em casos de transplante, dependendo do regime imunossupressor utilizado, pode ser administrada uma dose inicial até 5mg/Kg no primeiro dia, com sucessiva dose de manutenção entre 1-4 mg/Kg. Crianças com excesso de peso poderão precisar de doses mais altas, acompanhadas de uma monitorização regular da resposta ao tratamento. De igual forma, a população idosa vai necessitar de uma monitorização contínua das funções renal e hepática, com redução da dose em caso de comprometimento dessas funções. Em casos de administração concomitante da Azatioprina com Alopurinol, Oxipurinol ou Tiopurinol, a dose de Azatioprina deve ser reduzida para um quarto da dose original, visto que estes inibidores da oxidase da xantina apresentam um efeito inibitório no metabolismo da Azatioprina, ao bloquear esta mesma enzima ^(88, 107).

É utilizado em monoterapia ou em associação com outros fármacos, como corticosteroides, enquanto antimetabolito imunossupressor. Pode ser indicado em regimes imunossupressores enquanto adjuvante de agentes imunossupressores que constituem a parte principal do tratamento ou em associação com outros agentes imunossupressores, na prevenção da rejeição de transplantes em doentes que receberam transplantes. É também usada em modo *off-label* no tratamento do EA moderado a severo. Os seus efeitos indesejáveis mais comuns são a depressão da função da medula óssea, que está relacionada com a dose e é geralmente reversível, sendo expressa na forma de leucopenia, trombocitopenia e anemia; tal como a hepatotoxicidade e a mielotoxicidade. Pode também causar náuseas e anorexia, com vômitos ocasionais e reações cancerígenas (p. ex., cancro na pele ou linfoma não-Hodgkin) quando usada a longo prazo.

Sendo um fármaco imunossupressor, encontra-se maioritariamente contraindicado em situações onde a ação do sistema imunológico seja fulcral. Mais concretamente, a Azatioprina é contraindicado em ^(88, 107):

- Infecções graves;
- Alteração grave da função hepática ou da função da medula óssea;
- Pancreatite;
- Gravidez exceto se os benefícios superarem os riscos;
- Amamentação;
- Uso combinado com fototerapia UV.

Além das contraindicações, a Azatioprina apresenta algumas interações farmacológicas, às quais se recomenda bastante cuidado a quem realizar a administração da mesma. As suas principais interações são as seguintes ⁽¹⁰⁷⁾ :

- A Azatioprina antagoniza o efeito de relaxantes musculares não-despolarizantes ao reverter o bloqueio neuromuscular produzido pela D-Tubocurarina e ao potenciar o bloqueio neuromuscular produzido pela Succinilcolina;
- A administração concomitante da Azatioprina com a Furosemida leva a uma redução do seu metabolismo através do tecido hepático humano *in vitro*;
- A administração concomitante da Azatioprina com agentes citostáticos ou que possam ter um efeito mielossupressor;
- A administração concomitante da Azatioprina com Ribavirina, devido ao facto da Ribavirina inibir a enzima inosina monofosfato desidrogenase, o que leva a uma diminuição da produção dos nucleótidos ativos 6-tioguanina. Esta coadministração também resulta em mielossupressão grave.

Em termos de eficácia da Azatioprina, estudos demonstraram ser comparável ao Metotrexato, mas inferior ao Dupilumab e à Ciclosporina no que toca à eliminação dos sinais clínicos do EA ⁽¹⁰⁹⁾. No entanto, resultados de estudos retrospectivos demonstraram falhas do seu tratamento em cerca de 30-57% devido aos seus efeitos adversos ou falta de eficácia ^(88, 110). Outros estudos de longo prazo em pacientes adultos tratados com Azatioprina e Metotrexato mostraram uma redução relativa no SCORAD ⁽¹¹¹⁾.

3.7.1.2 Ciclosporina

A Ciclosporina (**Figura 3.8**) é um polipéptido cíclico, composto por 11 aminoácidos ⁽¹¹²⁾. É um agente imunossupressor de elevada potência, que tem a capacidade de inibir o desenvolvimento de reações mediadas por células, incluindo a hipersensibilidade cutânea retardada, encefalomielite alérgica experimental, artrite por adjuvante de Freud e a produção de anticorpos dependentes de células B. A nível celular inibe a ativação e proliferação de células T (linfócitos T), ao bloquear a produção de citocinas dependentes do fator nuclear de células T ativadas (NFAT) ⁽¹¹³⁾. A Ciclosporina inibe a calcineurina, através da sua ligação à ciclofilina, formando o complexo ciclosporina-ciclofilina. Seguidamente, este complexo liga-se à calcineurina inibindo a atividade da fosfatase, o que consequentemente resulta na desfosforilação e regulação da translocação nuclear do NFAT. Por fim, dá-se a supressão da transcrição da IL-2 e da IL-4, o que dificulta a ativação das células T ⁽⁹⁷⁾. É considerada enquanto opção de 1.^a linha para indivíduos com EA severo ou em casos onde os outros fármacos não se encontrem disponíveis ou indicados ⁽⁸⁸⁾.

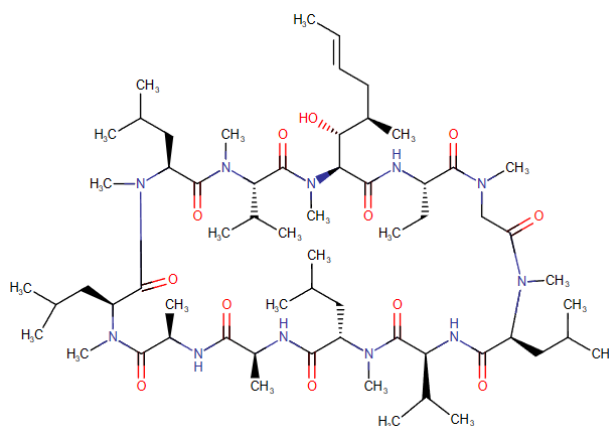


Figura 3.8 – Estrutura Química da Ciclosporina. Adaptado de ⁽¹¹²⁾.

Os picos de concentração sanguínea da Ciclosporina são atingidos 1-2 horas após a sua administração, com biodisponibilidade oral absoluta de 20 a 50%. A administração de cápsulas moles quando comparado com uma solução para perfusão levou a uma $C_{máx.}$ de 59% e a uma biodisponibilidade de 29% mais elevadas, o que permite concluir que a forma farmacêutica em cápsulas moles proporciona um perfil de absorção mais consistente e menos influenciável pela ingestão concomitante de

alimentos. Distribui-se maioritariamente fora do compartimento sanguíneo com volume de distribuição médio de 3,5 L/Kg. É maioritariamente detetável no sangue e nos eritrócitos, com valores de 33-47% e 41-58%, respetivamente. É metabolizada no fígado via CYP3A4, sendo intensamente biotransformada em cerca de 15 metabolitos. As principais vias de metabolismo consistem na mono e dihidroxilação e N-demetilação em várias posições da molécula. É eliminada por via biliar, onde um máximo de 6% da dose oral é excretada na urina, com 0,1% desta enquanto substância inalterada ⁽¹¹³⁾.

É maioritariamente administrada por via oral, podendo ainda se tratar de um concentrado para solução para perfusão onde se deve ter em conta uma dose IV adequada que corresponda à dose oral. Dado que a Ciclosporina pode comprometer a função renal, é necessário realizar uma avaliação frequente desta mesma função. Caso haja uma diminuição da filtração glomerular em mais de 25% abaixo dos valores iniciais, deve-se reduzir a dose em 25-50%. Se a diminuição exceder os 35% deve-se considerar uma redução adicional da dose. Além disso, deve-se fazer uma monitorização regular da pressão arterial e determinar os valores da bilirrubina e de parâmetros de forma a avaliar a função hepática antes do início da terapêutica, com respetiva monitorização cuidadosa. ^(88, 113).

Quanto ao tratamento propriamente dito, este deve ser apenas iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento do EA, visto que a variabilidade da doença obriga a um tratamento individualizado. A dose diária deve ser dividida em duas administrações por via oral, com valores entre os 2,5-5mg/Kg, ajustadas consoante a resposta ao tratamento. Embora o tratamento ao fim de 8 semanas seja suficiente para alcançar a remissão, manter o tratamento até duração de 1 ano mostrou ser eficaz e bem tolerado, desde que sejam respeitadas as regras de monitorização estabelecidas ⁽¹¹³⁾.

De momento a Ciclosporina encontra-se indicada para várias situações clínicas, além do EA severo das quais se destacam as seguintes ⁽¹¹³⁾:

- Transplantação de órgãos sólidos (prevenção da rejeição do enxerto);
- Transplantação da medula óssea (prevenção da rejeição do enxerto subsequente ao transplante alogénico);
- Prevenção ou tratamento da doença enxerto-contra-hospedeiro;
- Uveíte endógena (tratamento da uveíte intermédia ou posterior, ameaçadora da visão, de etiologia não infecciosa, em doentes onde a terapêutica convencional não teve efeito ou causou efeitos indesejáveis inaceitáveis);

- Artrite reumatoide (ativa grave);
- Psoríase (psoríase grave em doentes nos quais a terapêutica convencional se mostrou ineficaz ou inadequada).

No que diz respeito aos efeitos indesejáveis da Ciclosporina, aqueles observados em ensaios clínicos e mais associados à sua administração incluem a disfunção renal, o tremor, hirsutismo, hipertensão arterial, diarreia, anorexia, náuseas e vômitos. Estes efeitos relacionam-se diretamente com a dose administrada, podendo responder a uma redução da mesma. Relativamente às suas interações farmacológicas e contraindicações, aquelas às quais se deve prestar uma maior atenção são as seguintes (113) :

- Coadministração com Indutores da CYP3A4 e/ou P-gp, como os Barbitúricos, a Carbamazepina, Oxcarbazepina, Fenitoína, Nafcilina, Sulfadimidina intravenosa, Probucof, Orlistato, Ticlopidina, Sulfimpirazona, Terbinafina, Bosentano e *Hypericum perforatum* levam à diminuição dos níveis de Ciclosporina;
- Coadministração com Inibidores da CYP3A4 e/ou P-gp, como a Nicardipina, Metoclopramida, Contracetivos orais, Metilprednisolona, Alopurinol, Inibidores da Protease, Imatinib, Colquicina, Nefazodona levam a um aumento dos níveis de Ciclosporina;
- Coadministração com macrólidos, como a Eritromicina, pode provocar um aumento da exposição da ciclosporina em 4-7 vezes, o que pode resultar em nefrotoxicidade;
- Coadministração com Azóis, como o Cetoconazol, Fluconazol, Itraconazol ou Voriconazol pode levar a um aumento da sua exposição;
- Coadministração com Estatinas deve ser evitada ou se possível deve-se diminuir a dose das estatinas a administrar. Uma administração concomitante pode levar a casos de miopatia ou danos renais graves como insuficiência renal, secundária a rabdomiólise.

Apesar de se encontrar apenas licenciada para indivíduos com idade superior aos 16 anos, demonstrou ser bastante eficaz em crianças e adultos com EA, tendo uma melhor tolerabilidade em crianças (114). Quanto à sua eficácia, ensaios comparativos demonstraram que a Ciclosporina é superior ao Metotrexato, Prednisolona, UVA e UVB. Já no tratamento a curto prazo, doses mais elevadas de ciclosporina (5 mg/kg por dia) levaram a uma resposta mais rápida e são mais eficazes do que doses mais baixas (2,5–3 mg/kg por dia). O uso prolongado de ciclosporina até 1 ano pode ser recomendado com base em vários ensaios; no entanto, a sua evidência é limitada devido à variedade de tratamento e às altas taxas de abandono (115).

A Ciclosporina pode ser combinada com corticosteroides de aplicação tópica e inibidores da calcineurina, mas é contraindicada no uso combinado com luz UV. É aprovada em grávidas com EA severo, no que se considera ser um tratamento de 1.^a linha em grávidas que realizem tratamento sistêmico ⁽⁸⁸⁾.

3.7.1.3 Metotrexato

O Metotrexato (**Figura 3.9**) é um antagonista do ácido fólico com capacidade de impedir a divisão celular, a síntese e a reparação de ADN/ARN e a síntese de proteínas, através da supressão da atividade do sistema imunitário ⁽¹¹⁶⁾. Inibe a di-hidrofolato redutase, sendo esta a enzima responsável por reduzir o ácido fólico a ácido tetra-hidrofólico. Ao inibir a formação do tetra-hidrofolato limita-se a disponibilidade das frações de carbono-1 que são necessárias à síntese de purinas e à conversão de desoxiuridilato redutase, tanto na síntese do ADN como no processo de reprodução celular. Em relação à estrutura, o seu componente primário difere do ácido fólico pela substituição de um grupo amina por um grupo hidroxilo no núcleo da pteridina e pela adição de um grupo metilo no azoto que se encontra entre os grupos pteroil e benzoil ^(88, 117).

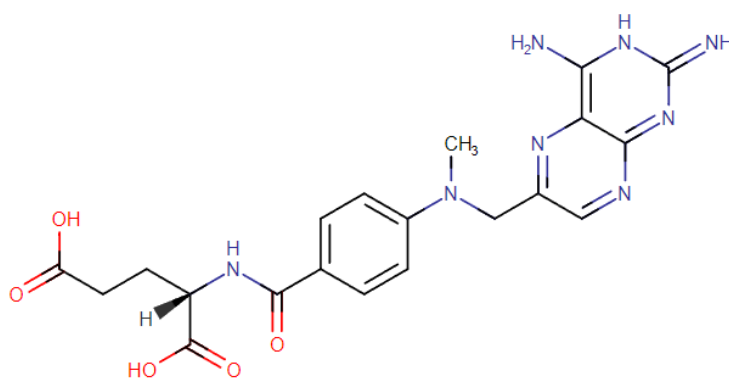


Figura 3.9 – Estrutura Química do Metotrexato. Adaptado de ⁽¹¹⁶⁾.

É usado no tratamento do EA moderado a severo, prescrito em modo *off-label*, com estudos a comprovar a sua eficácia, segurança e boa tolerabilidade, tanto em crianças como adultos. Em termos de eficácia, é semelhante à Azatioprina, mas inferior ao Dupilumab e à Ciclosporina no que toca à eliminação de sinais clínicos do EA ao fim da semana 16 de tratamento. O seu início de ação apenas se dá após várias semanas de tratamento, com picos de eficácia observados após meses de tratamento ⁽¹¹⁷⁾.

O Metotrexato tanto pode ser administrado por via oral, como por via subcutânea (SC) ou intramuscular (IM), sendo a via injetável uma alternativa caso a via oral seja ineficaz ou intolerável para o indivíduo. Ainda assim, ambas são consideradas opções equivalentes de administração. No **Quadro 3.3** encontra-se uma comparação dos valores farmacocinéticos para cada uma das vias.

O Metotrexato é amplamente prescrito enquanto tratamento de 1.^a linha ou excepcionalmente de 2.^a linha, o que pode ser justificado pela longa história de uso em situação clínica, o que permite um melhor conhecimento acerca do fármaco, tal como pela sua fácil acessibilidade em todo o mundo ⁽¹⁰⁵⁾. Um ensaio clínico randomizado comparou a eficácia do Metotrexato com a Ciclosporina, onde demonstrou que ambos têm uma eficácia comparável e com menor incidência de efeitos adversos associados ao tratamento para o Metotrexato ⁽¹¹⁸⁾. Todavia, o Metotrexato encontra-se associado a um risco de efeitos indesejáveis graves como distúrbios gastrointestinais, fibrose pulmonar e hepatotoxicidade, sendo que o ácido fólico deve ser considerado como antídoto para atenuar/reduzir estes efeitos ⁽¹⁰⁵⁾.

Quadro 3.3 – Valores e características farmacocinéticas do Metotrexato quando administrado por via oral *versus* via intravenosa/intramuscular. Adaptado de ^(88, 117).

Via Oral	Via Intravenosa / Intramuscular
<p>A absorção por via oral vai depender da dose, com níveis plasmáticos máximos atingidos ao fim de 1 a 5 horas.</p> <p>Ainda assim, existe uma variabilidade na absorção em indivíduos sob terapêutica oral, visto que o fármaco pode induzir uma erosão epitelial, alterações na motilidade e alterações na flora intestinal.</p>	<p>Obtém-se uma absorção rápida e completa, onde os níveis séricos máximos são atingidos dentro de 0,25 a 2 horas; valores ligeiramente superiores à via oral.</p>
<p>É distribuído através das membranas celulares para os tecidos, apresentando altas concentrações nos rins, vesícula biliar, baço, fígado e pele, mas sem capacidade para atravessar o fluido hemato-cerebrospinal. Na administração sistêmica de dose única, vai ficar retido nos rins durante várias semanas e no fígado durante meses.</p>	
<p>Apenas sofre metabolismo hepático e intracelular em doses altas, transformando-se em formas poliglutamadas que atuam como inibidores da dihidrofolato redutase e da timidilato sintetase, podendo ser reconvertidas em Metotrexato através da ação de enzimas hidrolases.</p> <p>Apenas aproximadamente 10% do fármaco administrado sofre metabolização intra-hepática, com o 7-Hidroxi-metotrexato enquanto principal metabolito. Na via oral sofre uma metabolização parcial pela flora intestinal.</p>	<p>Quanto à sua metabolização, apenas ocorre em doses altas, onde aproximadamente 10% do fármaco administrado sofre metabolização intra-hepática, com o 7-Hidroxi-metotrexato enquanto principal metabolito.</p> <p>Apresenta uma semivida terminal média de 6-7 horas, com uma variação de 3-17 horas. Caso estejamos perante utentes com derrame pleural ou ascites, a semivida pode ser prolongada em 4 vezes a sua duração normal.</p>
<p>É excretado por via renal, através de filtração glomerular e secreção tubular ativa. Apresenta uma semivida terminal de 3 a 10 horas para doses baixas e de 8 a 15 horas para doses elevadas.</p>	<p>Semivida plasmática de 2-4 horas. É excretado por via renal, através de filtração glomerular e transporte ativo, com pequenas quantidades a serem excretadas através das fezes (máximo de 10% da dose). São excretados até 92% da dose única nas primeiras 24 horas, seguidas de uma excreção diária de 1 a 2% da dose retida.</p>

De momento existem ainda muitas dúvidas dentro da literatura científica quanto à dose do fármaco especificamente para o EA, existindo uma carência de recomendações claras. Foi então realizada uma revisão sistemática, que incluiu cerca de 26 artigos e 21 diretrizes, de forma a alcançar valores mais corretos. Chegou-se à conclusão de que as doses iniciais e de manutenção para adultos e crianças, seriam como indicado no **Quadro 3.4**.

Quadro 3.4 – Posologia do Metotrexato correspondente à média de valores obtidos na revisão de 21 diretrizes. Adaptado de ⁽¹⁰⁵⁾.

	Dose Inicial	Dose de Manutenção
Adultos	5-15 mg/semana	7,5-25 mg/semana
Crianças	10-15 mg/m ²	0,2-0,7 mg/kg/semana

Segundo o mesmo estudo, existem similaridades com revisões sistemáticas sobre a dose do Metotrexato na artrite reumatoide e psoríase, sendo que uma das diretrizes do Fórum Europeu de Dermatologia sugere que a dose de fármaco para EA deve ser ligeiramente menor que a dose para a psoríase ⁽¹¹⁹⁾.

Segundo a diretriz usada como base na realização desta dissertação, a dose de fármaco mais comumente usada para o tratamento do EA é ⁽⁸⁸⁾ :

- Adultos: dose inicial de 5-15 mg/semana, com dose máxima de 25 mg/semana;
- Crianças: 0,3-0,4 mg/kg/semana, com dose máxima de 25 mg/semana, sendo que em casos de crise aguda e de curto prazo não existe dose relevante.

Além do EA, Psoríase e Artrite Reumatóide/Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular, o Metotrexato encontra-se indicado no tratamento de doenças neoplásicas, como carcinomas; leucemia linfoblástica aguda; linfoma não Hodgkin; cancros da mama, pulmão ou bexiga; osteossarcoma, entre outras. Em contraste, encontra-se contraindicado em ⁽¹¹⁷⁾ :

- Doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) para doses de fármaco inferiores a 100 mg/m² e Insuficiência renal moderada (depuração da creatinina inferior a 60 ml/min) para doses de fármaco superiores a 100 mg/m²;
- Amamentação;
- Em situações de infeções ativas;
- Em situações de síndrome de imunodeficiência comprovada ou com evidência laboratorial;
- Alcoolismo;
- Estomatite, úlceras na cavidade oral e doença gastrointestinal ulcerativa ativa conhecida;
- Vacinação concomitante com vacinas vivas.

Enquanto imunomodulador, e inibidor do ácido fólico, o Metotrexato apresenta inúmeras interações farmacológicas às quais se deve tomar atenção caso se inicie o tratamento do EA com este mesmo fármaco. Algumas destas interações são ⁽¹¹⁷⁾ :

- Administração concomitante com agentes quimioterapêuticos como a cisplatina provoca um aumento da nefrotoxicidade, caso se administrem altas doses de Metotrexato;
- Administração concomitante com Mercaptopurina vai requerer um ajuste posológico, visto que o Metotrexato aumenta os níveis plasmáticos da mercaptopurina;
- Administração concomitante com anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e fármacos antirreumáticos modificadores da doença é contraindicada, visto que a soma de ambos prolonga e aumenta os níveis plasmáticos de Metotrexato, podendo levar a morte por toxicidade grave hematológica e gastrointestinal, resultante da redução da excreção tubular;
- Administração concomitante com Penicilinas ou Sulfonamidas podem reduzir a depuração renal do Metotrexato, tal como causar toxicidade hematológica e gastrointestinal. Antibióticos orais (p. ex., tetraciclina) podem reduzir a absorção intestinal do Metotrexato ou interferir com a circulação entero-hepática ao inibirem a flora intestinal e suprimirem o metabolismo do fármaco pelas bactérias;
- Administração concomitante com inibidores da bomba de prótons, como o Omeprazol ou o Pantoprazol, pode levar à diminuição da depuração do Metotrexato, resultando em níveis plasmáticos elevados e possível toxicidade;

- Administração de vitaminas contendo ácido fólico e seus derivados podem reduzir as respostas ao Metotrexato administrado por via sistêmica, diminuindo assim a sua eficácia. Os estados de deficiência em folatos podem também aumentar a toxicidade;
- Administração concomitante com fármacos de elevada ligação às proteínas plasmáticas pode provocar um aumento da toxicidade causada pelo deslocamento destes fármacos, visto que o Metotrexato tem capacidade de se ligar de forma parcial à albumina plasmática. Alguns exemplos destes fármacos são as sulfonilureias, ácido aminobenzoico, salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, sulfonamidas e outros antibióticos (p. ex., penicilinas, tetraciclina e cloranfenicol), e probenecida.

A combinação do Metotrexato com TCS, TCI ou fototerapia UV de banda curta são tratamentos estabelecidos e considerados seguros, ao passo que a administração concomitante de ciclosporina é contraindicada. Como afeta a fertilidade e é teratogénico, recomenda-se o uso de contraceção eficaz em mulheres férteis e em homens tratados com Metotrexato e que vivem com mulheres em idade fértil ⁽⁸⁸⁾.

3.7.2 Biológicos

Tal como referido previamente, foram desenvolvidos recentemente fármacos biológicos para o tratamento de diversas patologias, e com o Eczema Atópico não deixaria de ser diferente. A disponibilidade de medicamentos biológicos abriu as portas para novas descobertas, permitindo novas opções de tratamento para pacientes com EA moderado a severo, particularmente para aqueles que não obtiveram resultados satisfatórios com terapias convencionais ou que têm contraindicações para agentes imunossuppressores sistémicos. Os biológicos fornecem uma abordagem mais direcionada e personalizada, com capacidade para reduzir os sintomas, melhorar a qualidade de vida e potencialmente prevenir complicações de longo prazo associadas ao EA não controlado ⁽¹²⁰⁾.

3.7.2.1 Dupilumab

O Dupilumab é um Anticorpo Monoclonal Humano recombinante do tipo Ig G4 com capacidade para inibir a sinalização da IL-4 através do recetor tipo I (IL-4R α / γ c) e a sinalização da IL-4 e da IL-13 através do recetor Tipo II (IL-4R α /IL-13R α). Como a IL-4 e a IL-13 são os mediadores-chave das respostas imunes relacionadas às células T auxiliares tipo 2 (Th2) que impulsionam doenças inflamatórias (como o EA, a asma, etc.), o bloqueio destas vias com o Dupilumab provoca uma diminuição dos mediadores da inflamação tipo 2. As respostas Th2 encontram-se associadas à eosinofilia, recrutamento de basófilos e mastócitos, tal como produção de IgE ^(88, 121). Trata-se do primeiro anticorpo monoclonal a ser disponibilizado para o tratamento de EA em adultos, sendo também aprovado para adolescentes e crianças a partir dos 6 anos em alguns países. O tratamento com Dupilumab demonstrou reduzir significativamente o prurido, tendo eficácia tanto no EA intrínseco como no EA extrínseco ^(88, 122).

A sua administração é por via subcutânea, tanto através de seringa pré-cheia como caneta pré-cheia. A seringa pré-cheia encontra-se apropriada para crianças dos 6 meses aos 11 anos de idade, enquanto a caneta é só recomendada para crianças a partir dos 12 anos de idade. Quanto ao local da injeção, este deve ser alternado a cada toma, visto que o medicamento não deve ser injetado em pele sensível ao toque, em pele lesionada ou pele com equimoses ou cicatrizes ⁽¹²²⁾.

Após administração de uma dose única de 75-600 mg em adultos, a concentração sérica máxima é normalmente alcançada ao fim de 3-7 dias. A biodisponibilidade absoluta após uma dose de Dupilumab, encontra-se no intervalo de 61-64%. Já as concentrações do estado estacionário são alcançadas na semana 16, após a administração de uma dose inicial de 600 mg e de uma dose de 300 mg em semanas alternadas. É maioritariamente distribuído no sistema vascular, com um volume de aproximadamente de 4,6L. Como se trata de uma proteína será degradado em pequenos péptidos e aminoácidos individuais. Quanto à sua excreção, ocorre principalmente através de uma via proteolítica não saturável para concentrações mais elevadas, enquanto que para concentrações mais baixas existe uma predominância da eliminação saturável não linear mediada pelo alvo IL-4R α ⁽¹²²⁾.

Em termos posológicos, a dose varia consoante a idade e o peso do indivíduo. Em adultos, a dose inicial é de 600 mg, dividida em 2 injeções de 300 mg, seguida de 300 mg administrados em semanas alternadas. Já para adolescentes entre os 12 e os 17 anos de idade, e crianças entre os 6 meses e os 6 anos de idade, as doses encontram-se expostas nos **Quadros 3.5, 3.6 e 3.7**.

Quadro 3.5 – Regime posológico do Dupilumab para adolescentes entre os 12 e os 17 anos de idade. Adaptado de ⁽¹²²⁾.

Peso Corporal	Dose Inicial	Dose seguintes, em semanas alternadas
Menos de 60 Kg	400 mg (duas injeções de 200 mg)	200 mg
60 Kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg

Quadro 3.6 – Regime posológico do Dupilumab para crianças entre os 6 e os 11 anos de idade. (*) A dose pode ser aumentada para 200 mg em semanas alternadas, com base na avaliação do médico. Adaptado de ⁽¹²²⁾.

Peso Corporal	Dose Inicial	Dose seguintes, em semanas alternadas
Entre os 15 Kg e os 60 Kg	300 mg (uma injeção de 300 mg) no Dia 1, seguida de 300 mg no Dia 15	300 mg a cada 4 semanas, a começar após a dose do Dia 15 (*)
60 Kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg em semanas alternadas

Quadro 3.7 – Regime posológico do Dupilumab para crianças entre os 6 meses e os 5 anos de idade. Adaptado de ⁽¹²²⁾.

Peso Corporal	Dose Inicial	Dose seguintes, em semanas alternadas
Entre os 5 Kg e os 15 Kg	200 mg (uma injeção de 200 mg)	200 mg a cada 4 semanas
Entre os 15 Kg e os 30 Kg	300 mg (uma injeção de 300 mg)	300 mg a cada 4 semanas

O Dupilumab pode ser usado concomitantemente com corticosteróides tópicos. Podem ser utilizados TCI, mas devem ser reservados para áreas problemáticas como a face, pescoço, zonas intertriginosas e genitais. Se ao fim de 16 semanas de tratamento os resultados não forem satisfatórios, recomenda-se a interrupção do tratamento, apesar que indivíduos com resposta parcial inicial podem melhorar com a continuação do tratamento para além das 16 semanas ⁽¹²²⁾.

O Dupilumab é portanto indicado no tratamento do EA moderado a severo em adultos e adolescentes com idade igual e superior a 12 anos que sejam candidatos a terapêutica sistémica, tal como no tratamento do EA severo em crianças dos 6 meses aos 11 anos de idade. É também indicado para a Asma em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos e crianças dos 6 aos 11 anos enquanto tratamento complementar de manutenção, que são inadequadamente controlados apesar das doses elevadas de corticosteroides inalados associados a outro medicamento para tratamento de manutenção. Em relação aos efeitos indesejáveis, são mais frequentes as reações no local da injeção (o que inclui eritema, edema, prurido, dor e inchaço), conjuntivite, conjuntivite alérgica, artralgia, herpes oral e eosinofilia. Não apresenta contraindicações, somando ao facto de nenhum estudo ter encontrado efeitos clínicos relevantes quanto a possíveis interações farmacológicas, o que permite vacinações concomitantes com vacinas inativas ou não vivas ⁽¹²²⁾. Doentes com EA que sofram de comorbidades, como a asma, rinoconjuntivite alérgica, esofagite eosinófila, entre outras, podem beneficiar dos efeitos do tratamento do Dupilumab nessas mesmas doenças ⁽⁸⁸⁾.

Vários estudos demonstraram que o Dupilumab apresenta um perfil de segurança estável, sendo bem tolerado e que este mantém a sua eficácia por longos períodos de tempo, proporcionando um bom resultado terapêutico para utentes com EA moderado a severo e outras doenças inflamatórias da pele. Ainda assim, existem evidências que são baseadas em relatos de casos individuais, ao invés de estudos em grande escala, o que justifica a necessidade de mais pesquisas e estudos de coorte no que toca ao papel do Dupilumab no tratamento das doenças inflamatórias da pele ⁽¹²¹⁾.

3.7.2.2 Tralocinumab

O Tralocinumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano do tipo IgG4 que se vai ligar especificamente à IL-13, bloqueando a interação com os seus recetores. Mais concretamente, vai neutralizar a atividade biológica da IL-13 através do bloqueio da ligação da IL-13 aos seus recetores IL-13R α 1/IL-4R α e recetores heterodímeros IL-13R α 2, o que provoca uma inibição da STAT-6 a jusante. Visto que a IL-13 é uma das principais causas da doença inflamatória humana tipo 2, a inibição da via da IL-13 traduz-se numa diminuição dos mediadores da inflamação do tipo 2 ^(123, 124). Segundo dois ensaios de fase III, a monoterapia com tralocinumab foi superior ao placebo em 16 semanas de tratamento. Foram obtidos pontuações primárias IGA de 0 ou 1 e EASI 75 na semana 16. A maioria dos utentes que responderam de forma positiva ao tratamento com Tralocinumab ao fim de 16 semanas mantiveram a resposta na semana 52 com um tratamento contínuo e sem qualquer medicação de resgate ⁽¹²⁵⁾.

Tratando-se de um fármaco de administração subcutânea, a mediana do tempo até alcançar a concentração sérica máxima é de 5-8 dias, com biodisponibilidade absoluta estimada em 76%. Já as concentrações do estado estacionário são alcançadas na semana 16, com a concentração mínima a variar entre os $98,0 \pm 41,1$ mcg/ml e $101,4 \pm 42,7$ mcg/ml para uma dose de 300 mg administrada em semanas alternadas. Apresenta um volume de distribuição de aproximadamente 4,2L sendo posteriormente degradado em pequenos péptidos e aminoácidos individuais por se tratar de uma proteína. Em relação à sua excreção, é eliminado através de uma via proteolítica não saturável, com semivida de 22 dias e clearance estimada em 0,149 L/dia ⁽¹²³⁾.

É administrado por via subcutânea, existindo na forma de seringa ou caneta pré-cheia. É fundamental que sejam mantidas no frigorífico e não sofram agitação. Na hora da administração, devem ser retiradas do frigorífico entre 30 minutos e 45 minutos para a seringa e a caneta respetivamente, antes da administração de forma a atingirem a temperatura ambiente. Recomenda-se a administração na coxa e no abdómen, com um mínimo de 5 cm de distância ao redor do umbigo. O braço superior lateral é também uma opção em situações onde outro indivíduo possa administrar o Tralocinumab. O local deve ser alterado a cada toma de forma a não ser injetado em pele sensível ao toque, lesionada ou que tenha equimoses ou cicatrizes. Para a dose inicial de 600 mg deve-se administrar 4 seringas pré-cheias de 150 mg ou 2 canetas pré-cheias de 300 mg de forma consecutiva e em locais distintos na mesma área do corpo ⁽¹²³⁾.

É apenas permitido em adultos ou adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, no tratamento do EA moderado a severo. Tal como aludido, a dose inicial corresponde a 600 mg, dividida em quatro seringas pré-cheias de 150 mg ou duas canetas pré-cheias de 300 mg. Segue-se uma dose de manutenção administrada em semanas alternadas, correspondente a 300 mg que podem ser divididas em duas seringas pré-cheias de 150 mg ou uma caneta pré-cheia de 300 mg. Em caso do indivíduo sob terapêutica com Tralocinumab alcançar pele “limpa” ou “quase limpa” ao fim de 16 semanas, deve considerar-se uma redução da administração a cada 4 semanas. Caso a resposta ao fim de 16 semanas não for satisfatória, deve considerar-se interromper o tratamento, ao passo que em caso de esquecimento, deve administrar-se a dose assim que possível ⁽¹²³⁾. Se a administração de uma das doses for esquecida, o indivíduo deve administrar o Tralocinumab assim que possível, e o regime posológico deve ser continuado ⁽¹²⁴⁾.

Quanto aos seus efeitos indesejáveis, as reações mais frequentemente encontradas são a conjuntivite e/ou conjuntivite alérgica, reações no local da injeção e infeções das vias respiratórias superiores. A eosinofilia é também uma reação adversa associada ao Tralocinumab. Não apresenta contraindicações, somando ao facto de nenhum estudo ter encontrado efeitos clínicos relevantes quanto a possíveis interações farmacológicas, o que permite vacinações concomitantes com vacinas inativas ou não vivas ⁽¹²³⁾. A Terapia combinada com TCS, TCI e tratamento com luz UV é permitida ⁽⁸⁸⁾.

Comparativamente, e após 52 semanas sem corticosteroides tópicos, mais de 55% dos pacientes que continuaram o tratamento duas vezes por mês mantiveram o EASI 75, tal como aproximadamente 50% dos pacientes tratados mensalmente. Por outro lado, mais de 51% dos utentes que permaneceram no regime de duas vezes por mês mantiveram um IGA 0 ou 1 contra 39% e 45% respetivamente para utentes que alteraram para uma dose mensal ⁽¹²⁵⁾.

3.7.2.3 Inibidores da Janus Kinase (JAK)

Tal como previamente referido no tópico das JAK-STAT, estas acoplam-se à parte intracelular das cadeias dos recetores das citocinas de forma a gerar complexos de sinalização funcional e regular o processo inflamatório por meio da ativação dos fatores de transcrição intracitoplasmáticos denominados como STAT. Após serem ativadas, as proteínas STAT produzem dímeros que se vão deslocar para o núcleo, regulando positiva e negativamente a expressão do gene alvo a jusante dos mediadores inflamatórios. A inibição da Jak também permite atenuar o prurido crónico e melhorar a função da barreira da pele ao regular a expressão da FLG ⁽⁸⁸⁾. Os três inibidores da JAK aprovados para o tratamento do EA são o Abrocitinib, o Baricitinib e o Upadacitinib, os quais serão descritos seguidamente.

3.7.2.3.1 Abrocitinib

O Abrocitinib (**Figura 3.10**) é um inibidor da JAK1. A inibição da JAK1 modula as vias de sinalização ao impedir a fosforilação e a ativação das proteínas STAT. Ensaios bioquímicos demonstraram a seletividade do Abrocitinib para a JAK1 em detrimento das outras isoformas da JAK. Em ambiente celular vai assim inibir de forma preferencial a fosforilação de STAT induzida por citocinas que sinalizam envolvendo pares com a JAK1 ⁽¹²⁶⁾.

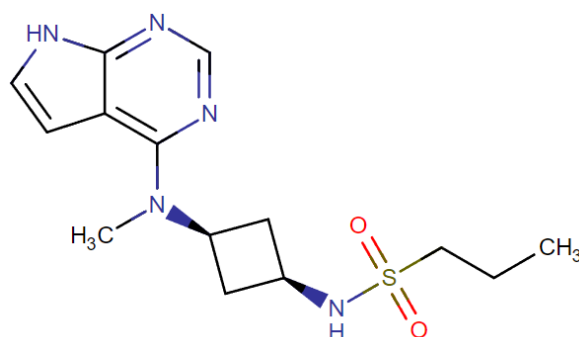


Figura 3.10 – Estrutura Química do Abrocitinib. Adaptado de ⁽¹²⁷⁾.

Sendo administrado por via oral, o Abrocitinib é bem absorvido com uma absorção oral de mais de 91% e uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 60%, o que permite que as concentrações plasmáticas alcancem o seu pico no prazo de 1 hora após administração. Já as concentrações plasmáticas no estado estacionário são alcançadas 48 horas após uma administração única diária. Posteriormente, o Abrocitinib e os seus metabolitos ativos (M1 e M2) distribuem-se equitativamente entre eritrócitos e o plasma, onde cerca de 64%, 37% e 29% respetivamente, ligam-se às proteínas plasmáticas. *In vitro*, o seu metabolismo é mediado pela CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 e CYP2B6. No estado estacionário, o M2 e o M4 representam os metabolitos major, enquanto o M1 é o metabolito minor. Dos 3 em circulação, o M1 e o M2 apresentam um perfil de inibição da JAK semelhante ao Abrocitinib, enquanto que o M4 é farmacologicamente inativo. Em relação à sua eliminação, apresenta uma semivida de cerca de 5 horas e é eliminado por mecanismos de depuração metabólica, com menos de 1% da dose excretada na urina sob a forma de substância ativa inalterada. Já os seus metabolitos (M1, M2 e M4) são excretados predominantemente na urina e são substratos do transportador OAT3 ⁽¹²⁶⁾.

O Abrocitinib deve ser tomado por via oral, com uma toma diária acompanhada ou não de alimentos, aproximadamente à mesma hora todos os dias. Tomar com alimentos pode ajudar a aliviar a sensação de náusea, um dos seus efeitos adversos. Recomenda-se uma dose inicial de 100 mg ou 200 mg, tendo em conta as seguintes características ⁽¹²⁶⁾:

- 100 mg - Doentes com risco elevado de Tromboembolismo Venoso (TEV), Acontecimento Adverso Cardiovascular Major (MACE) e neoplasia maligna;
- 200 mg - Doentes sem risco elevado de TEV, MACE e neoplasia maligna, mas com elevado impacto da doença ou para resposta inadequada a 100 mg uma vez por dia.

Em adolescentes (12 a 17 anos de idade), com um peso entre 25 kg e < 59 kg, recomenda-se uma dose inicial de 100 mg uma vez por dia. Se o doente não responder adequadamente a 100 mg uma vez por dia, a dose pode ser aumentada para 200 mg uma vez por dia. Em adolescentes com um peso mínimo de 59 kg, poderá ser apropriada uma dose inicial de 100 mg ou 200 mg uma vez por dia. Ainda assim, deve ser sempre considerada a dose eficaz mais baixa, tal como uma descontinuação do tratamento caso não exista qualquer benefício terapêutico ao fim de 24 semanas de tratamento. Além disso, é também necessária uma monitorização laboratorial contínua ao nível dos parâmetros lipídicos e do sangue, como se pode verificar no **Quadro 3.8**.

Quadro 3.8 – Recomendações de monitorização durante terapêutica com Abrocitinib. Adaptado de ⁽¹²⁶⁾.

Medições Laboratoriais	Recomendação de Monitorização	Ação
<p>Hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas, contagem absoluta de linfócitos (CAL), contagem absoluta de neutrófilos (CAN) e hemoglobina (Hb)</p>	<p>Antes do início do tratamento, 4 semanas após o início e, posteriormente, de acordo com o controlo de rotina do doente</p>	<p>Plaquetas - o tratamento deve ser descontinuado se a contagem for inferior a $50 \times 10^3/\text{mm}^3$.</p>
		<p>CAL – o tratamento deve ser interrompido se a CAL for inferior a $0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ e poderá ser reiniciado assim que a CAL for superior a este valor. O tratamento deve ser descontinuado em caso de confirmação.</p>
		<p>CAN – o tratamento deve ser interrompido se a CAN for inferior a $1 \times 10^3/\text{mm}^3$ e poderá ser reiniciado assim que a CAN for superior a este valor.</p>
		<p>Hb – o tratamento deve ser interrompido se a Hb for inferior a 8 g/dL e poderá ser reiniciado assim que a Hb superar este valor.</p>
<p>Parâmetros Lipídicos</p>	<p>Antes do início do tratamento, 4 semanas após o início e, posteriormente, de acordo com o risco do doente para doença cardiovascular e as normas de orientação clínica para hiperlipidemia.</p>	<p>O doente deve ser monitorizado de acordo com as normas de orientação clínica para a Hiperlipidemia.</p>

O Abrocitinib é então indicado no tratamento do EA moderado a severo em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, que estejam candidatos à terapêutica sistêmica. As reações adversas mais frequentes são náuseas, cefaleias, acne, aumento da creatina fosfocinase sérica, tonturas e Herpes labial ou outros tipos de infecções causadas por HSV. Encontra-se também associado a efeitos indesejáveis graves como a Herpes Zoster ou a ocorrência de coágulos de sangue nos pulmões, pernas ou pélvis, sendo que nestes casos recomenda-se procurar assistência médica de forma imediata ao aparecimento destes sinais. O Abrocitinib está contraindicado em indivíduos com infecções sistêmicas graves e ativas como a tuberculose, com compromisso hepático grave e em mulheres grávidas e a amamentar ⁽¹²⁶⁾.

Visto ser metabolizado predominantemente pelas enzimas CYP2C19, CYP2C9 e em menor extensão pela CYP3A4 e CYP2B6, e que os seus metabolitos ativos são substrato do OAT3, qualquer exposição deste medicamento a outros que inibem e induzem estas enzimas e transportador vão ter o seu mecanismo e farmacocinética alterados, mais concretamente ⁽¹²⁶⁾:

- Inibidores das CYP2C19/CYP2C9 – Administração concomitante com Fluconazol (inibidor potente da CYP2C19 e moderado da CYP2C9 e CYP3A4) ou Fluvoxamina (inibidor potente da CYP2C19 e moderado da CYP3A4) pode levar a um aumento da exposição da fração ativa do Abrocitinib em 155% e 91% respetivamente;
- Indutores das CYP2C19/CYP2C9 – Administração concomitante com estes indutores, como a Rifampicina, levam à diminuição da exposição da fração ativa do Abrocitinib em cerca de 56%;
- Inibidores do OAT3 – Administração concomitante com inibidores do OAT3, como a Probenecida, causam o aumento das exposições de Abrocitinib em 66%, que ainda assim não necessita de um ajuste de dose;
- Medicamentos que aumentam o pH gástrico como a Famotidina (antagonista dos recetores H2) leva à diminuição das exposições à fração ativa do Abrocitinib em aproximadamente 35%. Nestes casos recomenda-se uma dose de Abrocitinib de 200 mg.

Em termos de eficácia, segundo um estudo, a proporção de pacientes com resposta EASI 75 foi significativamente superior em doses de Abrocitinib de 100 mg (aproximadamente 59%) e 200 mg (aproximadamente 70%) quando comparadas com o placebo (cerca de 27%). Em comparação com o Dupilumab, uma dose de 200 mg de Abrocitinib demonstrou maiores taxas de respostas após 16 semanas de tratamento. Em relação à dose de 100 mg, esta demonstrou uma eficácia semelhante ao Dupilumab (109).

3.7.2.3.2 Baricitinib

O Baricitinib (**Figura 3.11**) é um inibidor seletivo e reversível da JAK1 e JAK2, apesar de ensaios de enzimas isoladas terem demonstrado que o Baricitinib tem capacidade de inibir as atividades da JAK1, JAK2, Tirosina Quinase 2 e JAK3. Ao modular ambas as vias de sinalização, vai inibir de forma parcial a atividade enzimática da JAK1 e JAK2, contribuindo para a redução da fosforilação e ativação das proteínas STAT (STAT1, STAT2 e STAT5). Posteriormente, as proteínas são transportadas para o núcleo onde vão atuar diretamente no ADN celular de forma a regular a expressão genética (128, 129).

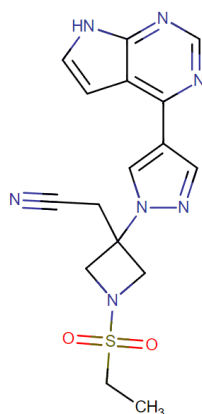


Figura 3.11 – Estrutura Química do Baricitinib. Adaptado de (130).

O Baricitinib é rapidamente absorvido após administração oral, com uma concentração sanguínea máxima obtida após 1 hora e biodisponibilidade absoluta de 79%. A administração de Baricitinib com alimentos causa uma diminuição da exposição até 14%, uma diminuição da concentração sérica máxima até 18% e o aumento do tempo até alcançar a concentração sanguínea máxima em cerca de 0,5 horas. Aproximadamente 50% da sua dose liga-se às proteínas plasmáticas, e a sua metabolização é mediada pela CYP3A4, onde menos de 10% da dose é biotransformada. É excretado sobre a sua forma inalterada na urina (69% num total de 75%) e nas fezes (15% num total de 20%), onde foram identificados 4 metabolitos oxidados minor, mais concretamente 3 na urina e 1 nas fezes, que correspondem a aproximadamente 5% e 1% da dose, respetivamente. Assim sendo, a eliminação renal corresponde ao principal mecanismo de depuração, tanto através da filtração glomerular como da secreção ativa via OAT3, P-gp e transportador de extrusão de múltiplos fármacos e tóxicas (MATE2-K) ⁽¹²⁸⁾.

É administrado por via oral, com água e de preferência sempre à mesma hora, todos os dias. Em caso de esquecimento, recomenda-se tomar assim que possível; e em caso de esquecimento superior a 24 horas, recomenda-se manter o horário normal. Quanto à posologia, deve-se seguir as recomendações apresentadas no **Quadro 3.9**.

Quadro 3.9 – Regime posológico do Baricitinib. (*) para utentes com risco elevado de TEV, MACE e neoplasias malignas, com idade superior aos 65 anos e/ou história de infeções crónicas ou recorrentes; (**) com peso entre os 10 e os 30 Kg. Adaptado de ⁽¹²⁸⁾.

	Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior aos 16 anos)	Crianças e adolescentes (com idades entre os 2 e os 15 anos)
Dose Recomendada	4 mg, uma vez por dia	4 mg, uma vez por dia
Situações Especiais	2 mg, uma vez por dia (*)	2 mg, uma vez por dia (**)

Para ambos os grupos, indivíduos que consigam manter o controlo da atividade da doença com uma dose de 4 mg e estejam elegíveis para reduzir a dose, devem sempre considerar a dose de 2 mg. Pode ser usado com ou sem corticosteroides tópicos, visto que a eficácia do Baricitinib pode vir a ser reforçada. Também pode ser usado com inibidores da calcineurina tópicos, embora devam ser limitados apenas às áreas sensíveis, como o rosto, pescoço, áreas intertriginosas e genitais. Se ao fim de 8 semanas de tratamento não existirem evidências de benefício terapêutico, recomenda-se a suspensão do tratamento. Além disso, o Baricitinib encontra-se indicado em ⁽¹²⁸⁾ :

- Artrite Reumatóide ativa moderada a grave em doentes adultos com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais fármacos modificadores da doença, tanto em monoterapia como em associação com o Metotrexato;
- Dermatite Atópica moderada a severa em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 2 anos, elegíveis para terapêutica sistémica;
- Alopecia Areata grave em adultos;
- Artrite Idiopática Juvenil ativa em doentes com idade igual ou superior a 2 anos que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância prévia a um ou mais fármacos modificadores da doença sintéticos convencionais ou biológicos, tanto em monoterapia como em associação com o Metotrexato.

Quanto aos seus efeitos indesejáveis mais frequentes, os mais reportados foram a elevação do colesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) (Hipercolesterolemia), as infeções no trato respiratório superior, cefaleias, Herpes Simplex e Infeções no trato urinário. A Pneumonia, a Herpes Zoster, o Acne, a erupção cutânea, as náuseas, a dor abdominal e as cefaleias foram outros efeitos também reportados, mas em menor frequência. É contraindicado em grávidas e mulheres a amamentar. A administração concomitante com Ciclosporina e outros imunossuppressores é também contraindicada. Ainda assim, existem situações em que o Baricitinib apenas deve ser escolhido na falta de alternativas disponíveis, mais concretamente ⁽¹²⁸⁾ :

- Utentes com idade igual ou superior a 65 anos;
- Utentes com história de doença cardiovascular aterosclerótica ou outros fatores de risco cardiovascular (tais como fumadores atuais ou ex-fumadores que tenham fumado durante um longo período de tempo);
- Utentes com fatores de risco de neoplasias malignas (p. ex., neoplasia maligna atual ou história de neoplasia maligna).

A interação do Baricitinib com inibidores do OAT3 com forte potencial de inibição, como a Probenecida, pode provocar uma diminuição da dose de Baricitinib em 50%. Utentes com EA e outras doenças inflamatórias concomitantes às quais o Baricitinib já se encontra aprovado vão muito provavelmente encontrar efeitos benéficos na sua administração ^(88, 128). Estudos demonstraram que a dose de Baricitinib de 4 mg administrada em concomitância com glicocorticóides ajudaram a melhorar significativamente os sinais e sintomas do EA moderado a severo em adultos, apresentando efeitos rápidos e uma boa segurança ⁽¹³¹⁾.

3.7.2.3.3 Upadacitinib

O Upadacitinib (**Figura 3.12**) é um inibidor seletivo e reversível da JAK. Ensaio em células humanas demonstram que o Upadacitinib inibe de forma preferencial a sinalização de JAK1 ou JAK3, com seletividade funcional em relação aos recetores de citocinas que sinalizam por pares da JAK2. Como se sabe, a JAK1 tem bastante importância nos sinais da citocina inflamatória, ao passo que a JAK2 é importante na maturação dos glóbulos vermelhos, enquanto que os sinais da JAK3 contribuem para a vigilância imunitária e a função dos linfócitos. Portanto, a inibição da JAK1 via Upadacitinib reduz consequentemente a sinalização de muitos mediadores que induzem os sinais e sintomas do EA, como as lesões eczematosas da pele e o prurido. De igual forma, o fármaco modula a sinalização das citocinas dependentes da JAK que são subjacentes à carga inflamatória e aos sinais e sintomas da doença inflamatória intestinal ⁽¹³²⁾.

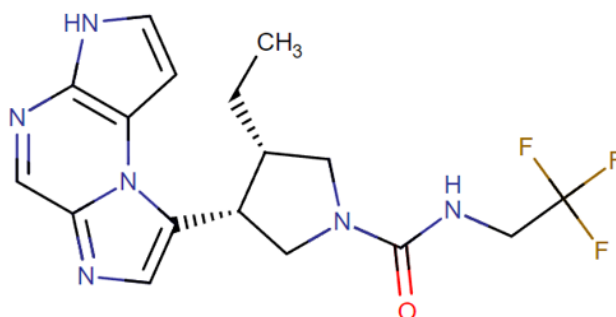


Figura 3.12 – Estrutura Química do Upadacitinib. Adaptado de ⁽¹³³⁾.

A absorção do Upadacitinib por via oral alcança uma concentração sanguínea máxima ao fim de 2 a 4 horas. Quanto à sua distribuição, vai ligar-se às proteínas plasmáticas em cerca de 52%, dividindo-se de igual forma entre o plasma e os componentes celulares sanguíneos. A sua metabolização é mediada pela CYP3A4, com uma menor contribuição da CYP2D6. Estudos de radiomarcção em humanos demonstraram que o Upadacitinib inalterado representou 79% da radioatividade total no plasma, enquanto que o metabolito principal representou apenas 13% da radioatividade no plasma. É excretado de forma predominante enquanto molécula inalterada na urina (24%) e fezes (38%). Aproximadamente 34% da dose foi excretada em metabolitos. A sua semivida de eliminação média variou entre as 9 e as 14 horas ⁽¹³²⁾.

O Upadacitinib é administrado por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimentos, em qualquer altura do dia. Recomenda-se a ser engolido por inteiro de forma a assegurar a administração da dose correta. Em adultos, a dose recomendada é de 15 mg ou 30 mg, uma vez por dia, tendo em conta as características do indivíduo ⁽¹³²⁾ :

- 15 mg – Indivíduos com risco acrescido de TEV, MACE e Neoplasia Maligna; indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, uma vez por dia;
- 30 mg – Adequada para indivíduos com elevado impacto da doença que não tenham um risco acrescido de TEV, MACE e neoplasia maligna ou doentes com uma resposta inadequada a 15 mg, uma vez por dia.

Deve ser utilizada a dose mínima sempre que possível de forma a manter a resposta. Pode ser utilizado com ou sem corticosteroides tópicos e inibidores tópicos da Calcineurina, sendo que este último apenas deve ser usado em áreas sensíveis como o rosto, o pescoço e as áreas intertriginosas e genitais. A descontinuação do tratamento deve ser considerada caso não exista benefício terapêutico ao fim de 12 semanas de tratamento. O Upadacitinib encontra-se indicado nas seguintes patologias ⁽¹³²⁾:

- Artrite Reumatóide ativa moderada a grave em doentes adultos com resposta inadequada ou intolerantes aos fármacos modificadores da doença, seja em monoterapia ou associação com o Metotrexato;
- Artrite psoriática ativa em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada ou que são intolerantes a um ou mais fármacos modificadores da doença, seja em monoterapia ou associação com Metotrexato;

- Espondilartrite axial, seja não-radiográfica ativa em doentes adultos com sinais objetivos de inflamação, evidenciada pelo aumento da proteína C-reativa e/ou pela evidência na imagiologia de ressonância magnética (IRM) que tivera resposta inadequada a AINE; ou anquilosante (EA, Espondilartrite Axial radiográfica) ativa em doentes adultos que tiveram resposta inadequada à terapêutica convencional;
- Dermatite atópica moderada a severa em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que sejam candidatos a terapêutica sistêmica;
- Colite Ulcerosa ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram intolerância à terapêutica convencional ou a um agente biológico;
- Doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram intolerância à terapêutica convencional ou a um agente biológico.

Em relação aos seus efeitos indesejáveis, aqueles mais frequentemente notificados no EA, para qualquer uma das doses de Upadacitinib foram infecções do trato respiratório superior (25,4%), acne (15,1%), herpes simplex (8,4%), cefaleias (6,3%), aumento da CPK no sangue (5,5%), tosse (3,2%), foliculite (3,2%), dor abdominal (2,9%), náuseas (2,7%), neutropenia (2,3%), pirexia (2,1%) e gripe (2,1%). É contraindicado em grávidas e em mulheres a amamentar. Ainda assim, existem situações em que o Upadacitinib apenas deve ser escolhido na falta de alternativas disponíveis, mais concretamente ⁽¹³²⁾:

- Utentes com idade igual ou superior a 65 anos;
- Utentes com história de doença cardiovascular aterosclerótica ou outros fatores de risco cardiovascular (tais como fumadores atuais ou ex-fumadores que tenham fumado durante um longo período de tempo);
- Utentes com fatores de risco de neoplasias malignas (p. ex., neoplasia maligna atual ou história de neoplasia maligna).

Como o Upadacitinib é metabolizado pela CYP3A4, fármacos que alterem os níveis desta enzima vão por consequência alterar as exposições plasmáticas do fármaco, no que representa grande parte das interações farmacológicas associadas a este fármaco ⁽¹³²⁾:

- Inibidores da CYP3A4, como o Cetoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Claritromicina e Toranja, provocam um aumento da exposição do Upadacitinib.

Nestes casos apenas são recomendadas doses de 15 mg, sendo que devem ser consideradas alternativas aos inibidores potentes da CYP3A4, quando utilizados a longo prazo;

- Indutores da CYP3A4, como Barbitúricos, Rifampicina, Fenitoína e Pioglitazona, provocam uma diminuição da exposição do Upadacitinib e assim reduzem o seu efeito terapêutico. Recomenda-se uma monitorização quanto a alterações na atividade no EA.

Em termos de eficácia, e segundo um ensaio de fase 2 que incluiu 167 utentes adultos a administrar as três doses possíveis de Upadacitinib (30, 15 e 7,5 mg/dia) ao longo de 16 semanas, demonstrou que o Upadacitinib foi superior ao placebo para todos os grupos de dose em EASI, com valores de 74% para 30 mg, 62% para 15 mg, 39% para 7,5 mg e 23% para o placebo ($P = 0,03, <0,001, <0,001$). O estudo também demonstrou haverem melhorias significativas observadas em relação ao índice SCORAD e pontuações POEM ⁽¹³⁴⁾.

Uma meta-análise comparou a eficácia entre os três inibidores da JAK, chegando à conclusão que os três foram associados a uma resposta IGA melhorada quando comparada com o placebo. Já entre os três, o Upadacitinib apresentou uma resposta IGA significativamente maior que o Abrocitinib e o Baricitinib. Ainda, como a meta-análise dos vários regimes posológicos demonstrou que o Upadacitinib 30 mg foi superior a todos os outros regimes, o Upadacitinib 15 mg foi superior ao Abrocitinib e ao Baricitinib nas diferentes doses, com exceção para o Abrocitinib 200 mg que se mostrou superior ao Abrocitinib 100 mg, Baricitinib 1 mg e Baricitinib 2 mg ⁽¹³⁵⁾. Resumidamente, o Upadacitinib 30 mg foi aquele que demonstrou uma eficácia mais alta, seguido do Abrocitinib 200 mg e Upadacitinib 15 mg ⁽¹³⁵⁾.

3.8 Psoraleno

Apesar da fototerapia se tratar de uma medida não farmacológica no seu geral, que será explicada e pormenorizada no capítulo das medidas não farmacológicas, existe um tipo de radiação ultravioleta (UVR) que consiste no uso terapêutico de psoraleno, enquanto medida farmacológica. Esta faz parte da radiação ultravioleta do tipo A (UVA) tal como a UVA1, sendo denominada como PUVA.

Inicialmente, e antes da UVA1 ser desenvolvida, a PUVA era a fototerapia UVA de escolha. Ambas distinguem-se principalmente pelo facto da PUVA requerer o uso de psoralenos, apesar de existirem mais diferenças como podemos verificar no **Quadro 4.1**. O psoraleno é nada mais que uma substância fotossensibilizante que pode ser usada de forma sistémica por via oral na forma de cápsula; por via tópica na forma de creme frio, solução alcoólica, emulsão ou diluído em banho total ou parcial; ou ainda por via retal através de supositórios, em casos de utentes com intolerância gástrica ⁽¹³⁶⁾. Os seus efeitos anti-inflamatórios, antiproliferativos e imunossupressores atuam apenas na pele durante a irradiação, enquanto que o psoraleno vai absorver a luz ultravioleta. Na PUVA, existe uma conjugação dos psoralenos com o ADN epidérmico que leva à inibição da replicação do ADN, e conseqüentemente dá-se a paragem do ciclo celular ⁽¹³⁷⁾.

O tratamento com PUVA sistémico, com administração oral ou retal, envolve o uso de Metoxipsoraleno cerca de 2 horas antes da exposição à radiação UVA. Apresenta um cronograma de tratamento de 2 a 3 vezes por semana, somando à necessidade de manter a fotoproteção da pele e dos olhos por 24 horas. A grande vantagem da via tópica em relação à via oral, é que pela pele vamos evitar os efeitos colaterais gastrointestinais associados à via oral ⁽¹³⁸⁾, ainda que o efeito indesejável mais comum ao psoraleno oral é a náusea. Por outro lado ocorre um aumento do risco de carcinoma em células escamosas para pessoas expostas a altos números cumulativos do tratamento com PUVA ⁽¹³⁷⁾.

A fototerapia tópica é realizada através do banho PUVA, cuja eficácia é equivalente à terapia PUVA por via oral. Consiste numa exposição à radiação UVA após um banho em banheira com 100 litros de água morna e 37,5 mL de 8-Metioxipsoraleno a 1% (8-MOP). O 8-MOP é solúvel em água, permitindo o desaparecimento rápido do efeito fototóxico, com enxague em água corrente. Acaba por ser uma boa opção para utentes com lesões extensas mas contraindicados para a terapia sistémica ⁽¹³⁹⁾.

3.9 Grávidas e Amamentação

O agravamento do EA é relatado principalmente durante o segundo e o terceiro trimestre, enquanto que a erupção atópica da gravidez ocorre durante o primeiro trimestre ⁽¹⁴⁰⁾. Este agravamento do EA durante a gravidez pode ser justificado pela distorção fisiológica do sistema imunológico em direção a uma resposta dominada por Th2 durante a gravidez, tal como o stress físico e psicológico às quais as grávidas se encontram dispostas durante esse período ⁽⁸⁸⁾. Tal como se pode verificar no algoritmo de tratamento encontrado na **Figura 3.3**, mulheres grávidas com EA devem ter em atenção todos os cuidados relativos à terapêutica a realizar e devem considerar aqueles onde o benefício supera o risco. De momento, os tratamentos de primeira linha existentes são ^(88, 140) :

- Emolientes – Deve ser proposta a mulheres grávidas, com uma terapia diária básica. Recomenda-se o uso de emolientes com alto teor de lípidos e o mínimo possível de agentes potencialmente prejudiciais;
- TCS – O uso reativo ou proativo de TCS de classe II ou III é recomendado. A aplicação proativa de TCS, duas vezes por semana, enquanto terapia de manutenção é considerada segura, mas deve-se sempre ter cuidado com o uso de TCS de elevada potência em grandes áreas da superfície corporal ou áreas sensíveis, como a pele da mama e da coxa, de forma mais regular. O propionato de fluticasona deve ser evitado, visto ser o único que não é metabolizado pela placenta;
- TCI – O uso excessivo de TCS aumenta o risco de formação de estrias, logo o uso reativo e proativo de TCI pode ser preferível no rosto e áreas intertriginosas e na pele do abdómen, mama e coxa;
- Antissépticos – Exceto Triclosan, podem ser usados caso sejam clinicamente necessários para prevenir infeções recorrentes da pele;
- Fototerapia UV – A terapia com UVB de banda estreita e UVB de amplo espectro não apresenta risco para o feto em mulheres grávidas, logo é permitido realizar este tipo de fototerapia. Em relação ao psoraleno oral, este encontra-se contra-indicado.

Caso os TCS de classe II ou III não controlem o EA de forma adequada, ou nenhum dos outros tratamentos de primeira linha seja eficaz ou tolerado para mulheres grávidas com EA, passamos aos tratamentos de segunda e terceira linha, sendo eles os seguintes ^(87, 88, 140) :

- Apenas administrações de tempo curto de Prednisolona, numa dose máxima de 0,5 mg/kg/dia se encontram permitidas, visto que os restantes corticosteroides sistémicos se encontram associados a um risco aumentado de complicações fetais, incluindo diabetes gestacional;
- Ciclosporina pode ser usada off-label em EA severo não controlado durante a gravidez se o tratamento anti-inflamatório tópico em monoterapia ou combinação com o tratamento UV falhar. Deve-se ter atenção à função renal e à pressão arterial da mãe. Ainda assim, a ciclosporina ultrapassa a placenta e não deve ser usada na gravidez, a menos que o benefício justifique o risco potencial para o feto;
- Azatioprina pode ser usada em off-label em mulheres grávidas com EA severo não controlado que já estejam a receber o mesmo tratamento durante o momento da concepção. Ainda assim recomenda-se consultar atentamente um obstetra experiente após a prescrição da Azatioprina.

Quanto a mulheres a amamentar, o uso de TCS e TCI é permitido, visto não existirem suspeita de efeito prejudicial. É recomendado aplicar o tratamento tópico na região do mamilo imediatamente após a amamentação, de forma a permitir que o medicamento possa ser absorvido pela pele antes da próxima mamada ⁽¹⁴⁰⁾. No que toca aos corticosteroides sistémicos, devem ser usados por um curto período de tempo, uma vez que <0,1% da dose ingerida pela mãe é secretada no leite materno ⁽⁸⁷⁾.

No que toca a casais que pretendam ter filhos, as terapias tópicas de EA são permitidas, enquanto que o Metotrexato deve ser interrompido entre 3-6 meses para mulheres e 3 meses para os homens antes do momento da concepção ⁽¹⁴⁰⁾. A Azatioprina e o Baracitinib também são permitidos para homens que desejam ter filhos ⁽⁸⁷⁾.

3.10 Fármacos em desenvolvimento

Além das múltiplas terapias que vêm sido desenvolvidas e aprovadas para o EA, com respostas positivas e transformadoras na vida de muitos utentes, existem ainda muitas outras em desenvolvimento e a passar por ensaios clínicos neste momento, o que nos permite assumir um futuro promissor quanto ao tratamento desta patologia.

Este desenvolvimento apresenta um foco em múltiplas vias de administração, mais concretamente a via oral, tópica e injetável, de forma a oferecer uma maior variabilidade terapêutica, e que se traduz num tratamento mais personalizado tendo em conta as características dos utentes. Apresentam também foco em produtos biológicos e pequenas moléculas, enquanto visa as vias moleculares que se encontram envolvidas mais significativamente na fisiopatologia da condição clínica do EA. O grande objetivo deste tipo de avanços é criar tratamentos cada vez mais direcionados e eficazes, com o intuito de auxiliar o manuseamento do EA a longo prazo ⁽⁶⁾. Existem assim dezenas de fármacos a serem desenvolvidos/investigados, tanto com indicação para o EA ou enquanto tratamento off-label. Seguidamente serão apresentados alguns exemplos para cada uma das vias disponíveis.

O Ifidancitinibe, inibidor JAK1/JAK3 que foi testado num ensaio de fase II enquanto solução tópica, teve a sua segurança e tolerabilidade avaliadas como desfecho primário em 8 semanas, não demonstrando qualquer mortalidade. Dentro dos 22 utentes em estudo, apresentou um efeito adverso severo em apenas um dos utentes, enquanto que se verificou efeitos adversos em 7 desses mesmos 22 utentes. De momento encontra-se sobre investigação no ensaio clínico NCT03585296, um estudo acerca da solução tópica ATI-502 para o tratamento do EA ⁽⁶⁾.

O creme de Delgocitinibe, um inibidor da JAK, foi submetido a ensaios randomizados e realizados pela LEO Pharma. Este estudo de fase III foi dividido em 2 ensaios: o DELTA 1, conduzido em 53 centros de ensaio no Canadá, França, Alemanha, Itália, Polónia e Reino Unido e o DELTA 2 conduzido em 50 centros na Bélgica, Canadá, Dinamarca, Alemanha, Holanda, Polónia e Espanha. Mais concretamente, entre 10 de maio de 2021 e 31 de outubro de 2022, obtiveram-se 487 utentes inscritos no DELTA 1 enquanto que entre 25 de maio de 2021 e 6 de janeiro de 2023 foram obtidos 473 utentes inscritos no DELTA 2. Dentro destes, 325 utentes no DELTA 1 e 314 no DELTA 2 foram submetidos a tratamento com creme de Delgocitinibe, enquanto que os restantes foram submetidos a tratamento com veículo ⁽¹⁴¹⁾.

Ao fim de 16 semanas, uma maior % de utentes tratados com creme de Delgocitinibe obtiveram sucesso no tratamento comparativamente com aqueles tratados com o veículo, verificando-se valores de IGA de 64 de 325 utentes [20%] *versus* 16 de 162 utentes [10%] em DELTA 1 e 91 de 313 utentes [29%] *versus* 11 de 159 utentes [7%] em DELTA 2. Quanto a efeitos adversos, a proporção de relatos foi semelhante para utentes sob tratamento com creme de Delgocitinib e utentes sob tratamento com veículo em creme, mais concretamente 147 de 325 utentes [45%] em DELTA 1 e 143 de 313

utentes [46%] em DELTA 2 para Delgocitinib e 82 de 162 utentes [51%] em DELTA 1 e 71 de 159 utentes [45%] em DELTA 2 para veículo em creme. Os efeitos indesejáveis mais frequentes foram verificados em pelo menos 2% dos utentes, sendo semelhantes a ambos os grupos, incluindo a nasofaringite e o COVID-19 ⁽¹⁴¹⁾.

Num outro estudo realizado no Japão e exclusivo a utentes japoneses com 16 anos de idade ou mais e com EA moderado a severo, estes foram divididos com proporção 2:1 para tratamento com pomada de Delgocitinibe 0,5% e veículo da pomada respetivamente, onde aqueles elegíveis ao fim de 4 semanas foram submetidos a um período de extensão de 24 semanas de tratamento com pomada de Delgocitinibe. O estudo demonstrou que a pomada melhorou rapidamente os sinais e sintomas clínicos dos utentes, com um efeito significativo alcançado até 28 semanas e um tratamento de longo prazo bem tolerado. Quanto a efeitos indesejáveis, estes foram maioritariamente ligeiros e não relacionados ao Delgocitinibe, apesar da sua incidência ser maior no grupo tratado com a pomada em comparação com aqueles tratados com o veículo, o que pode ser justificado pelo menor período de avaliação do grupo do veículo (20,7 dias) em relação ao grupo do Delgocitinibe (27,8 dias). No estudo de fase II, não foram encontradas diferenças evidentes quanto às incidências de efeitos indesejáveis em ambos os grupos ⁽¹⁴²⁾.

Portanto, concluiu-se que o creme de Delgocitinibe demonstrou uma eficácia superior ao veículo, sendo bem tolerado até um máximo de 28 semanas. Provou-se existir benefício clínico do Delgocitinib enquanto opção terapêutica para pacientes com eczema de mão moderado a severo, que não conseguem controlar adequadamente a doença com emolientes e/ou corticosteróides tópicos. Ainda assim, aconselha-se um monitoramento apropriado de infeções cutâneas locais, devido à atividade imunossupressora do Delgocitinibe ^(141, 142).

O prurido representa também um dos principais focos no que toca às terapêuticas direcionadas, visto que fármacos como o Difelicefalina e o Tradipitant mostraram ser promissores no tratamento do prurido associado ao EA ligeiro a moderado, o que permitiu concluir que intervenções focadas no prurido podem apresentar resultados benéficos, especialmente em combinação com outras terapias anti-inflamatórias para casos mais graves ⁽⁶⁾.

A Difelicefalina trata-se de um agonista do recetor kappa-opioide (KOR) oral e com ação periférica, indicado para o tratamento e controlo do prurido urêmico e dor pós-operatória. Segundo um ensaio clínico de fase II (NCT04018027) foi observada uma redução significativa no prurido num conjunto de utentes portadores de EA ligeiro a moderado, que foram tratados com Difelicefalina. De momento já se encontra no mercado, mas indicada no tratamento do prurido moderado a severo associado à insuficiência renal crónica em adultos submetidos a hemodiálise ^(6, 143).

Já o Tradipitant, um novo antagonista do recetor NK-1 apresentou potencial na redução do prurido relacionado ao EA por meio da inibição da sinalização do prurido mediada pela substância P. Segundo um ensaio clínico de fase III, denominado EPIONE, e realizado em 74 centros dos EUA, com um total de 375 utentes, não foi alcançado um desfecho primário na redução do prurido, embora tenha sido observado um efeito antipruriginoso nos utentes com EA ligeiro. Concluiu-se que utentes com EA ligeiro obtiveram resultados superiores na evolução do prurido, tal como na perturbação do sono, sendo que estas melhorias foram observadas após um dia de tratamento com Tradipitant e dois dias de sono. Quanto aos valores da IGA e de SCORAD não se verificaram melhorias significativas nas primeiras semanas, apesar de se esperar uma melhoria nas escoriações a longo prazo e não nas lesões agudas. A melhoria nas escoriações dos utentes com EA ligeiro foi maior na semana 2 (com $P = 0,0374$) ⁽¹⁴⁴⁾.

Podemos, portanto, deduzir que o Tradipitant pode representar uma nova opção sistêmica oral para pacientes com EA ligeiro, tendo como base o seu perfil de segurança bem tolerado e os seus efeitos robustos e imediatos no prurido e no sono. Ainda assim, é necessário estudos contínuos de forma a confirmar os resultados acerca da sua eficácia, tal como a moldar as recomendações de tratamento para utentes com EA ligeiro e com prurido significativo ⁽¹⁴⁴⁾.

Na via da IL-13, temos alguns exemplos como o Cendakimab (anti IL-13) e o Eblasakimab (anti IL-13R α 1) ainda em desenvolvimento ⁽⁶⁾. O Cendakimab tem portanto a IL-13 enquanto alvo seletivo, inibindo a sua ligação a ambos os recetores (IL.13R α 1 e IL.13R α 2). Segundo o seu ensaio clínico randomizado de fase II, atingiu-se o desfecho primário nas pontuações EASI da linha de base ao fim de 16 semanas, com uma dose de 720 mg, uma vez por semana. Já no tratamento a cada 2 semanas, não se obteve significância estatística para a dose de 720 mg, enquanto que o efeito para a dose de 360 mg foi nominalmente significativo relativamente ao placebo. Ainda assim, a significância destes resultados não pôde ser reivindicada visto que a sequência de testes hierárquicos foi interrompida. Já a proporção de utentes que alcançaram os

desfechos secundários de EASI-75 ou vIGA 0 ou 1 foram significativamente maiores para aqueles tratados com Cendakimab em comparação com aqueles tratados com o placebo ⁽¹⁴⁵⁾.

O tratamento com Cendakimab também permitiu diminuir os níveis dos principais biomarcadores inflamatórios durante as 16 semanas de tratamento, dados que sugerem uma modulação das vias de inflamação, fibrose e remodelação tecidual no EA enquanto mecanismos de ação deste fármaco. Quanto à sua segurança, os dados mostraram-se semelhantes a estudos de fase II de outros agentes biológicos que atuam pela via da IL-4 e IL-13 no tratamento do EA moderado a severo. A maioria dos efeitos indesejáveis relatados foram ligeiros ou moderados, sendo a conjuntivite aquele mais frequente, o que vai de encontro com os relatos de outros inibidores da IL-13. Em termos de conclusão, o tratamento com Cendakimab foi bem tolerado e eficaz em utentes com EA moderado a severo, demonstrando melhorias na depuração da pele, prurido e extensão e gravidade do EA após 16 semanas de tratamento ⁽¹⁴⁵⁾.

Relativamente ao Eblasakimab, foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego de fase Ib, com 52 utentes diagnosticados com EA moderado a severo, onde foram administradas injeções subcutâneas semanais deste mesmo fármaco em doses de 200,400 ou 600 mg ou placebo durante 8 semanas. O seu desfecho primário consistiu na incidência de eventos adversos emergentes do tratamento, mais concretamente em 47% dos pacientes com placebo e 71% com as restantes doses do Eblasakimab, sendo que a maioria destes foi considerada ligeira ou moderada. Apesar disso, existiu uma baixa incidência de conjuntivite, apesar de maior naqueles tratados com Eblasakimab do que no placebo. Já no que toca ao seu desfecho secundário, este incluiu alterações percentuais nos valores do EASI de pelo menos 50%, 75% ou 90% em relação à linha de base, para as doses respetivamente. Assim sendo são necessários estudos mais longos e incisivos para confirmar a segurança e eficácia deste fármaco ⁽¹⁴⁶⁾.

Existem também tratamentos direcionados para a redução da colonização por *S.aureus* sem que afetam significativamente a microbiota comensal da pele, visto que estes são necessários. Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de fase II com 36 utentes diagnosticados com EA ligeiro a severo, foi realizado de forma a testar o ATx201 (Niclosamida) e a investigar a sua ação no controlo da colonização por *S.aureus* e na composição do microbioma da pele em utentes com EA ligeiro a severo. Durante o estudo foi realizado um tratamento com ATx201 OINTMENT 2%, 2 vezes por dia, o que posteriormente demonstrou reduzir de forma eficaz a colonização por *S.aureus* tal como promoveu um aumento significativo da diversidade

microbiana da pele, em comparação com o veículo ao fim de 7 dias. Obteve-se um sucesso de tratamento de 70%-90% para ATx201 pomada a 2% comparativamente aos 10%-15% para o veículo. Descobriu-se também que o ATx201 inibe fortemente todas as atividades biossintéticas testadas, mesmo com maior eficiência e em menores concentrações quando comparado com inibidores antibióticos específicos relevantes. Estas informações permitem considerar que o ATx201 consegue inibir de forma rápida o metabolismo celular a montante dos processos biossintéticos específicos ⁽¹⁴⁷⁾.

Resumidamente, descobriu-se que o ATx201 inibe o *S. aureus* através da dissipação da força motriz dos prótons por meio da sua atividade de protonóforo que leva à inibição da biossíntese bacteriana e conseqüentemente um crescimento bacteriano dependente do pH. No entanto, o impacto do fármaco na microbiota da pele saudável e a especificidade do seu efeito ainda necessita de ser totalmente elucidado. Inclusivamente, espera-se que um regime de tratamento prolongado além de 7 dias seja necessário para resultados mais significativos em relação aos sintomas do EA. Assim sendo, serão necessários novos estudos com uma duração de tratamento mais longa, como 28, 42 ou 84 dias de forma a quantificar se os aumentos na diversidade microbiana resultam da redução de *S. aureus* ou do crescimento da microbiota comensal, e a encontrar evidências diretas de uma melhoria clinicamente significativa ⁽¹⁴⁷⁾.

4 MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Além dos fatores internos, principalmente a nível genético, também os fatores ambientais e externos têm um grande impacto no que toca ao desenvolvimento do Eczema Atópico. A terapêutica do EA, tal como para qualquer outra doença, não se baseia apenas no tratamento farmacológico. Existem diversas ações não-farmacológicas importantes, que podem impactar de forma positiva ou até decisiva quanto ao desenvolvimento da patologia. Indivíduos com EA, independente da gravidade da patologia devem sempre ter em consideração este tipo de ações como forma de prevenção.

Indivíduos com EA podem presenciar crises relacionadas com os ácaros da poeira doméstica. Estes tipos de ácaros, enquanto compostos enzimáticos ativos, tem capacidade para destruir a barreira cutânea e assim desenvolver a inflamação eczematosa, principalmente em indivíduos atópicos sensibilizados. Algumas das medidas encontradas para reduzir a exposição incluem cobrir os colchões das camas com capas, usar ventilação interna adequada (com o uso de filtros ou aeração do pó), tal como a limpeza regular do espaço familiar, de forma a evitar poeira e diminuir a presença desses mesmos ácaros. Em casos de alergias a animais, é recomendável evita-los o máximo possível, especialmente alérgenos de gatos, visto que podem ser fatores de risco para o desenvolvimento de lesões inflamatórias da pele e sintomas respiratórios em pacientes sensibilizados com EA ⁽⁸⁷⁾.

Um outro aspeto importante para indivíduos com EA é o calor e a sudorese excessiva, visto que são dois dos principais fatores relatados na exacerbação do prurido. Quando o suor excessivo permanece na pele, pode levar à esfoliação do estrato córneo, à oclusão dos poros sudoríparos e á formação de tampões de queratina, que consequentemente podem causar inflamação local e prurido. O suor pode também ser veículo para a penetração de alérgenos através da barreira cutânea atópica defeituosa, resultando na desgranulação dos mastócitos ⁽⁸⁰⁾. Nestes casos, deve efetuar-se uma lavagem com aplicação consistente de emolientes de forma mais rápida possível para evitar a indução de prurido. Ainda assim, a atividade física tem um impacto fundamental na saúde física e mental, logo indivíduos com EA não devem evita-la ⁽⁸⁷⁾, dada a existência de indivíduos com EA que apresentaram uma melhoria dos sintomas cutâneos a longo prazo ao participar deste tipo de atividades. Portanto, é recomendado melhorar a capacidade de transpiração, tornando isso uma meta terapêutica para o EA. Resumidamente, indivíduos podem beneficiar da participação em atividades que

induzem a transpiração como caminhadas, exercício físico ou banho, desde que enxaguem o suor de forma a retirar os excessos presentes na superfície da pele ⁽⁸⁰⁾.

Indivíduos com EA devem sempre ter em atenção o tipo de roupa que utilizam no dia a dia. As evidências atuais não são totalmente claras para recomendar com total certeza quais tecidos usar e quais evitar. Ainda assim, e de forma geral, tecidos com fibras grossas, certas peles de lã e roupas oclusivas que levem ao sobreaquecimento devem ser evitadas. Geralmente este tipo de indivíduos consegue tolerar tecidos de seda e algodão, ao passo que o contacto com lã tende a criar irritabilidade através da sensação de formigueiro e prurido ⁽⁸⁷⁾.

Quanto à alimentação, existem diversos alérgenos alimentares associados à alergia alimentar e exacerbação de EA, dos quais o leite de vaca, amendoim, soja, nozes, ovo de galinha e peixe. Em crianças mais velhas, adolescentes ou adultos, a alergia alimentar associada ao pólen também deve ser levada em consideração. O uso de pré e probióticos demonstrou fazer pouca ou nenhuma diferença na evolução dos sintomas de EA ⁽⁸⁷⁾. No entanto, uma revisão sistemática realizada por Tan-Lim *et al.* ⁽¹⁴⁸⁾ descobriu que preparações probióticas como *Bifidobacterium animalis subsp lactis* CECT 8145, *Bifidobacterium longum* CECT 7347 e *Lactobacillus casei* CECT 9104 demonstraram benefícios e capacidade de reduzir os sintomas alérgicos do EA pediátrico.

Fatores psicológicos e emocionais são fatores que podem influenciar de forma crítica o curso clínico do EA. A baixa adesão ao tratamento é influenciada não só por fatores como a própria doença e a sua cronicidade, mas também pela crença e características do utente em questão. Nestes casos, recomenda-se a introdução de estratégias específicas após a compreensão do padrão de adesão de forma a melhorar a adesão à terapêutica. A criação dos programas de educação terapêutica do paciente (TPE) tiveram como objetivo permitir que pessoas com doenças crónicas consigam administrar a sua doença, auxiliando no aumento da autonomia e diminuição das complicações médicas. As TPE servem como auxílio dos pacientes e das suas famílias, para que estes possam entender e aceitar a sua doença, tal como facilitar o tratamento para melhorar a qualidade de vida e a adesão ao tratamento. Este tipo de programas de alta qualidade devem, idealmente, ser baseados em evidências enquanto são adaptados às necessidades do paciente, levando em consideração o histórico educacional e cultural individual. O seu conteúdo e atividades devem ser bem definidos, e obrigatoriamente fornecidos por equipas de saúde interdisciplinar ^(87, 149).

Relativamente ao EA, os programas educacionais interdisciplinares estruturados de alta qualidade devem ser implementados, independente da gravidade da patologia. A adição destes programas pode ajudar a melhorar a eficácia do tratamento tópico, tal como serem úteis na avaliação dos próximos passos do tratamento, onde exista necessidade de introduzir tratamentos sistémicos ⁽⁸⁷⁾.

4.1 Emolientes

São definidos enquanto formulações tópicas com substâncias ativas veículo mas sem substâncias ativas. Existem ainda os ditos “Emolientes Plus” que se diferem dos emolientes “normais” por apresentarem substâncias ativas não medicamentosas adicionais ⁽⁵¹⁾.

A terapia inicial e fundamental para o EA é o uso de emolientes e hidratantes, tal como podemos verificar nas **Figuras 3.1, 3.2 e 3.3**. Os emolientes contêm um agente humectante ou hidratante, como a uréia ou o glicerol, de forma a promover a hidratação do estrato córneo e um agente ocludente, como lípidos ou o petrolato, de forma a reduzir a evaporação ⁽⁸⁷⁾ e a proteger contra o ressecamento adicional da pele. Esta combinação é fundamental, principalmente durante os meses de inverno, onde a humidade interna diminui de forma drástica devido ao ar e ao aquecimento radiante, o que agrava o EA ⁽¹⁵⁰⁾.

A Cochrane realizou um estudo comparativo sobre a eficácia e o resultado de tratamento entre agentes hidratantes e emolientes sem hidratantes, onde concluiu que os primeiros apresentaram um melhor efeito quanto à redução da gravidade dos sintomas, o que se traduziu num menor número de crises e respetiva redução do uso de corticosteroides. Não só como também comprovou vantagens no uso combinado de emolientes e corticosteróides tópicos ao invés de um terapêutica com apenas emolientes ⁽¹⁵¹⁾.

A aplicação de emolientes é recomendada imediatamente após o banho ou duches, deixando secar suavemente, sendo que nestes casos apenas se recomendam emolientes livres de alérgenos protéicos ou haptenos conhecidos por causar alergia de contacto (sendo alguns destes a lanolina ou conservantes como a Metilisotiazolinona), especialmente para crianças com idade inferior aos 2 anos. Já em casos de pele inflamada, é necessário que primeiramente se trate a crise aguda com anti-inflamatórios e só depois se realize a aplicação de emolientes ⁽⁸⁷⁾.

A hidratação da pele deve ser realizada com pelo menos duas aplicações diárias, com emolientes de base hidrofílica contendo, por exemplo, 5% de ureia ou glicerol ⁽¹⁵²⁾. Bases lipofílicas também podem ser úteis, especialmente em condições mais crónicas. Uma outra forma de potencializar o efeito barreira será através do uso de pomadas, óleos de banho/geis de banho, emulsões ou soluções micelares ⁽⁸⁷⁾. Em termos de quantidade aplicada, esta é crucial para que o resultado do tratamento seja o esperado. É recomendado uma aplicação de cerca de 250g/semana ^(51, 87).

Já os Emoliente “Plus” apesar de conterem supostas substâncias ativas, não precisam de licença enquanto medicamento tópico. Estes podem conter flavonóides, como por exemplo Licochalcona A, Riboflavinas, Saponinas, entre outras, tal como ureia, glicerol ou propilenoglicol de forma a melhorar o seu efeito hidratante. Podem ainda ter ácidos graxos insaturados como Ômega-3 ou Ômega-6 na sua constituição ⁽⁸⁷⁾. Ainda assim é necessário cuidado e atenção com o emoliente ou hidratante a utilizar. Embora esses agentes ofereçam um alívio a curto prazo, existe a possibilidade destes romperem ainda mais a barreira da pele, o que se traduz no início de um ciclo vicioso que requer aplicações repetidas do mesmo produto ou de produtos alternativos ⁽¹⁵⁰⁾.

Segundo Capone *et al.* ⁽¹⁵³⁾, ensaios clínicos demonstraram que a utilização de emolientes de aveia resultou na diminuição do pH cutâneo, tal como numa menor prevalência de espécies de *S. aureus* combinada com uma maior diversidade microbiana nos locais lesionados.

4.2 Limpeza e Higiene da Pele

A higiene da pele e os seus procedimentos também têm um papel importante no tratamento do EA, especialmente em bebés e crianças. Entre banho, duche e lavagem simples, o banho é aquele considerado superior, especialmente em crianças pequenas, onde a temperatura da água usada não deve ser consideravelmente alta e de baixa duração (5-10 minutos). Em termos de sabões devem ser usados produtos de limpeza líquidos com pH igual à superfície da pele e com conteúdo lipídico adequado em detrimento de sabonetes alcalinos ⁽⁸⁷⁾. Uma revisão sistemática demonstrou que o banho ou o duche diários não se encontram associados a mudanças na gravidade da doença, mas 3 outros estudos de análise qualitativa demonstraram efeitos positivos e uma melhoria significativa da IGA e das lesões e prurido resultantes do EA ⁽¹⁵⁴⁾.

No que toca à limpeza da pele, deve ser efetuada de forma minuciosa e com cuidado, de forma a eliminar crostas e contaminantes bacterianos em caso de infeção. Recomenda-se assim o uso de produtos de limpeza tanto com ou sem anti-sépticos, visto que a duração de ação destes é bastante curta e a limpeza mecânica é provavelmente mais importante. Devem ser utilizados produtos com valores de pH entre os 5 e os 6. Em bebés torna-se mais fácil realizar o primeiro estágio de limpeza suave no colchão da fralda ao invés de o fazer diretamente na banheira. Já a limpeza posterior é realizada no banho através de um enxague rápido do bebé ⁽⁸⁷⁾.

Um estudo descobriu que o uso de aditivos de banho, como sal do Mar Morto, aveia ou óleos naturais podem aumentar o benefício e reduzir a necessidade e ou os efeitos colaterais dos tratamentos farmacológicos ⁽¹⁵⁵⁾. Somando ao tema anterior, os emolientes tópicos são assim aplicados diretamente após o banho ou duche e a seguir a uma secagem suave visto que a pele ainda se encontra levemente húmida, o que permite uma melhor absorção ⁽⁸⁷⁾.

4.3 Fototerapia

A fototerapia consiste no uso terapêutico da radiação ultravioleta (UVR). Pode ser realizada com exposição solar, radiação ultravioleta A (UVA) ou ultravioleta B (UVB), cujos comprimentos de onda administrados e as doses de radiação UV variam de acordo com a indicação ⁽¹³⁶⁾. Esta pode ser usada em pacientes com EA moderado a severo que sejam resistentes à terapia tópica. Ainda assim, o seu uso é amplamente empírico, estando baseado em poucos dados e evidências, o que demonstra uma clara necessidade para um estudo mais claro e detalhado quanto à eficácia e segurança da fototerapia para o EA, sendo que representa um tratamento bastante utilizado ⁽⁸⁷⁾.

Atua através da diminuição da colonização por *Staphylococcus Aureus*, o que se traduz numa melhor ação da barreira cutânea e na redução do prurido e da inflamação dos tecidos. Estudos experimentais realizados recentemente conseguiram demonstrar que os seus efeitos imunomoduladores incluem a diminuição da expressão de IL-5, IL-13 e IL-31, tal como a indução da apoptose de células T e ainda a redução de células dendríticas ⁽¹⁵⁶⁾.

A radiação ultravioleta encontra-se dividida em dois tipos diferentes, sendo eles ⁽¹⁵⁷⁾:

- UVA (320–400 nm), que é subdividido em UVA2 (320–340 nm) e UVA1 (340–400 nm);
- UVB, subdividido em UVB de banda larga (290–320 nm) e UVB de banda estreita (NB-UVB), de 311 a 313 nm.

É possível induzir a regressão ou controlar a evolução das dermatoses através de exposições UVA controladas e repetidas, sendo utilizada maioritariamente em combinação com medicamentos tópicos ou sistémicos ⁽¹³⁶⁾. A ultravioleta é absorvida pelos cromóforos, que são moléculas com capacidade para absorver determinados comprimentos de onda como o ADN, nucleotídeos, lípidos, aminoácidos, ácido trans-urocânico e ainda a melanina. Vai causar alterações na estrutura e função dos cromóforos que ao serem modificados passam a ser chamados de fotoprodutos e participam na apoptose, inflamação, imunossupressão e fotocarcinogénese. No que toca à profundidade alcançada, esta vai depender de forma direta do comprimento de onda da radiação. A radiação UVB (banda larga e NB-UVB) como apresenta um menor comprimento de onda vai ser absorvida pela epiderme e pela porção superficial da derme, enquanto que ondas UVA (1 e 2) ao possuírem um maior comprimento de onda vão penetrar até a derme ⁽¹⁵⁸⁾.

4.3.1 Radiação UVB (Banda Larga, NB-UVB e *Excimer Laser*)

A radiação Ultravioleta B corresponde a comprimentos de onda entre os 290-320nm, dividido em UVB de banda larga (290-320 nm) e NB-UVB (311-313 nm). É indicado para psoríase, EA, prurido renal e hepático e pode ser indicado para todas as idades pois não envolve administração de psoralenos. Entre as 3, a NB-UVB é a mais eficaz e mais utilizada, apesar de poder causar hiperplasia, edema, queimaduras e depleção de células de Langerhans ⁽¹³⁶⁾. A UVB apresenta várias funções e mecanismos, dos quais ^(136, 158):

- Capacidade de induzir a apoptose de queratinócitos e células T através da alteração molecular direta do ADN e conseqüentemente provoca a inibição da transcrição, interrompendo o ciclo celular;
- Promove a conversão do ácido trans-urocânico (trans-UCA) em ácido cis-urocânico (cis-UCA), o que leva à inibição da hipersensibilidade de contacto, além de prejudicar a função e reduzir a quantidade de células apresentadoras de antígenos;
- Reduz o número de células assassinas naturais;
- Intensifica a produção de espécies reativas de oxigênio, levando ao aumento da síntese e da atividade enzimática do sistema antioxidante celular, o que modifica o padrão de reação imunológica.

Quanto à determinação da dose inicial da radiação, existem duas formas de a calcular, mais concretamente ⁽¹⁵⁹⁾:

- Determinação da Dose Eritematosa Mínima (DEM) – quantidade mínima de irradiação necessária para causar eritema. A terapia é iniciada com 70% da MED. Este método encontra-se em desuso devido a limitações práticas;
- Considerar a dose de radiação padrão de acordo com o fenótipo do paciente, sendo o método que é atualmente mais utilizado

Posteriormente, deve existir um aumento em 10-30% da dose a cada uma ou duas sessões, até que haja um eritema assintomático. O pico da reação eritematosa ocorre entre 12 a 24 horas após a exposição à radiação. Em casos de recidiva ou agravamento da doença, recomenda-se o aumento da frequência do tratamento e da dose caso necessário, sem nunca deixar de ter em conta a tolerância de cada indivíduo ⁽¹⁵⁹⁾.

A NB-UVB é considerada enquanto fototerapia de primeira linha para o tratamento do EA, muito devido à sua disponibilidade, segurança, eficácia e fácil administração. Foi capaz de reduzir o SCORAD e a necessidade do uso de corticosteroides tópicos em vários estudos, sendo que os benefícios demonstrados persistiram até 6 meses após o término do regime de tratamento ⁽¹³⁶⁾.

Em comparação com os três tipos de fototerapia atualmente utilizados, o NB-UVB é aquele que oferece o tratamento mais bem sucedido e económico para os pacientes com EA, oferecendo um aumento comprovado na Qualidade de vida relacionada à Saúde (QVRS) e na Qualidade Dermatológica do índice de Vida (DLQI) ⁽¹⁶⁰⁾.

Segundo Silva *et al.* ⁽²²⁾, verificou-se que a utilização de fototerapia UVB de banda estreita permitiu uma redução significativa da contagem absoluta de *Staphylococcus Aureus*, com diminuição da capacidade de produção de enterotoxinas (como a enterotoxina A,B,C e Toxina-I da síndrome do choque tóxico ⁽²²⁾) devido a este mesmo microrganismo.

4.3.2 Radiação UVA (UVA1)

O comprimento de onda UVA não é facilmente absorvido pela molécula de ADN. Atua principalmente por meio de outros cromóforos, gerando radicais livres que promovem a degradação do ADN (**Quadro 4.1**) ⁽¹⁶¹⁾.

Quadro 4.1 – Diferenças e características da PUVA e da UVA1. Adaptado de ^(136, 161, 162).

PUVA	UVA1
<ul style="list-style-type: none"> • Sempre realizado após a administração de psoralenos (atuam como cromóforos para UVA). Após a exposição vão absorver fótons, ativando-se o que lhes permite ligar de forma covalente à base do ADN, formando pares reticulados, que apresentam efeito antiproliferativo, antiangiogênico e apoptótico; • Estimula a melanogénese; • Induz a apoptose de células T infiltradas na pele; • Induz a expressão da colagenase em fibroblastos dérmicos; • Reduz a síntese de colagénio I e III, levando a um efeito antifibrótico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evita danos diretos ao ADN, pois possui a energia mais baixa do espectro UV; • Induz a apoptose de linfócitos, mastócitos e células de Langerhans; • Inibe a expressão de citocinas associadas à respostas Th2, como IL-5, IL-13 e IL-31; • Reduz os níveis de colágeno e hidroxiprolina, proporcionalmente à dose utilizada; • Ativa colagenases, que participam da degradação do colágeno dérmico; • Altera a qualidade do colágeno, reduzindo a sua densidade; • Inibe a atividade dos fibroblastos.

O facto de também conseguir induzir a neovascularização e diminuir a apoptose na esclerodermia faz com que a radiação UVA1 seja prescrita com bastante frequência para o tratamento de doenças esclerosantes da pele ⁽¹⁶²⁾. Com um comprimento de onda entre os 340-400 nm, tem a capacidade de atingir a epiderme, os componentes dérmicos médios e profundos (especialmente os vasos sanguíneos), ao ponto que a UVA2, de comprimento de onda entre 320-340 nm apresenta uma penetração mais superficial, assemelhando-se à UVB ⁽¹³⁶⁾.

A UVA1 representa uma boa opção terapêutica para doenças inflamatórias e autoimunes, podendo ser usada em monoterapia ou combinada com terapias convencionais, estando disponível para todas as idades. Tem a capacidade de omitir a UVA2, que tem a capacidade de causar eritema e carcinogénese e não requer o uso de psoralenos ⁽¹³⁶⁾. Quanto à sua dose, aquela mais recomendada será a dose média devido aos seus efeitos adversos reduzidos. Apresenta um efeito mais intenso que a UVB, tornando-a mais apropriada para utentes com EA severo ⁽¹⁵⁶⁾.

Ficou também demonstrado que a fototerapia UV tem capacidade de aliviar o prurido na patologia ⁽⁸⁷⁾. Um estudo recente realizado por Jarworek *et al.* ⁽¹⁶³⁾ concluiu que o UVB de banda estreita reduz o prurido de forma mais significativa que a ciclosporina. Ainda assim, não existem dados específicos sobre o uso de fototerapia UV no tratamento do prurido em EA, o que não permite efetuar uma recomendação totalmente segura ou diferente das recomendações gerais do mesmo ⁽⁸⁷⁾.

5 PAPEL DO FARMACÊUTICO

Um farmacêutico pode ter um papel fundamental no auxílio ao tratamento e à adesão à terapêutica do EA. Existem, assim, diversos serviços que um farmacêutico pode prestar à população, com o intuito de melhorar a qualidade de vida e o conhecimento dos mesmos relativamente à patologia. O principal papel remete para o aconselhamento farmacêutico, onde o profissional deve prestar orientações e conselhos acerca do tratamento do EA, do uso adequado de emolientes, tal como indicar a melhor forma de manusear a condição em que os utentes se encontram ⁽¹⁶⁴⁾. O aconselhamento farmacêutico é assim garantido quando este profissional de saúde realiza a dispensa do medicamento e oferece aconselhamentos e ensinamentos com o intuito de auxiliar a resolução e gestão do problema, após existir uma exposição de determinado problema de saúde por parte do utente. É importante garantir que o utente perceba as razões pela qual terá de utilizar determinado medicamento em determinada altura e por quanto tempo, tal como saber quais precauções deve tomar e que efeitos deve esperar, de forma a garantir uma correta utilização e uma boa adesão à terapêutica ⁽¹⁶⁵⁾.

O farmacêutico pode também auxiliar os utentes a identificar e a evitar possíveis fatores que contribuam para o desenvolvimento e/ou agravamento do EA ⁽¹⁶⁶⁾. De igual forma, sendo um profissional de saúde, o farmacêutico deve sempre garantir a dispensa à pessoa correta, na altura correta, do fármaco e da dosagem correta, nas melhores condições possíveis. Estes objetivos são alcançados se forem prestadas todas as informações, ensinamentos e esclarecimentos sobre o tratamento, mais concretamente, acerca de quando, como e durante quanto tempo deve ser realizado o tratamento. É também essencial que o farmacêutico tenha a responsabilidade de confirmar que o que foi prescrito seja o mais adequado e seguro para o indivíduo em questão, de forma a evitar possíveis interações, reações adversas evitáveis, contraindicações ou ainda possíveis duplicações na medicação ⁽¹⁶⁵⁾. A notificação dos utentes acerca de possíveis efeitos adversos e quais os melhores conselhos para os contornar, traduz-se na diminuição dos problemas relacionados à terapêutica e conseqüentemente promove um melhor entendimento por parte dos utentes e/ou seus cuidadores acerca da terapêutica em si. Estes serviços prestados pelos farmacêuticos têm mostrado um impacto positivo, tanto nos resultados clínicos, como humanísticos e económicos, tal como permite uma melhor relação interpessoal entre os profissionais de saúde e os utentes ⁽¹⁶⁴⁾. Para que o farmacêutico consiga oferecer uma abordagem individualizada e integrada no tratamento do EA da melhor forma deve trabalhar em conjunto com outros profissionais

de saúde, nomeadamente médicos e psicólogos, contribuindo para a consciencialização da sociedade acerca do EA e das suas comorbilidades ⁽¹⁶⁶⁾ .

Atualmente existe uma estimativa que a não adesão à terapêutica tenha causado cerca de 100.000 mortes e mais de 100 bilhões de dólares em custos médicos anuais nos EUA ⁽¹⁶⁷⁾. Os aspetos práticos da aplicação de medicamentos tópicos foram identificados como uma das principais razões que podem levar a não adesão à terapêutica, contribuída pela falta de conhecimento sobre as unidades de ponta dos dedos que representam a quantidade de corticosteróides tópicos que deve ser utilizada a cada aplicação ⁽¹⁶⁸⁾. Frases como “Aplique com moderação” ou “Aplique uma camada fina” tornam-se vagas e podem contribuir para uma sobredosagem ou um mau manuseamento do tratamento. Portanto, a melhor forma de aconselhar os utentes será através da unidade de ponta dos dedos, no que permite comunicar a posologia de forma padronizada, como podemos verificar no **Quadro 5.1** ⁽¹⁶⁹⁾. Informações incorretas e inconsistentes sobre a quantidade de creme a utilizar, juntando ao desejo de autotratamento pelo menor tempo possível causam uma diminuição significativa de utentes a realizar o tratamento do EA de forma correta e contínua ⁽¹⁷⁰⁾, levando a um aumento do risco de efeitos adversos e que pode eventualmente passar a um maior número de hospitalizações e aumento da taxa de mortalidade associada ⁽¹⁶⁷⁾.

Quadro 5.1 – Unidades de ponta dos dedos necessárias para administrar a quantidade necessária de Corticosteroides tópicos. Adaptado de ⁽¹⁶⁹⁾.

Local	Unidades de ponta dos dedos necessárias por aplicação	Quantidade necessária para o tratamento, 2x/dia, durante uma semana em um homem adulto
Rosto e Pescoço	2,5	17,5 g
Tronco	7	49 g
Um Braço	3	21 g
Uma mão	1	7 g
Uma perna	6	42 g
Um pé	2	14 g

A corticofobia, ou seja, a fobia a corticoides é também uma das maiores causas comuns que resultam na não adesão à terapêutica. Assim sendo, a adesão à terapêutica pode ser alcançada pelo farmacêutico através do esclarecimento sobre a patologia e as suas comorbidades e do esclarecimento acerca do uso dos fármacos, de forma a que os utentes tenham acesso a informações corretas no momento certo ao invés de seguir a desinformação encontrada nas grandes mídias ⁽¹⁶⁸⁾ ou ainda passar, de forma totalmente inadequada, para terapias de segunda ou de terceira linha ⁽¹⁶⁹⁾. Apesar de bastante comum em utentes, com valores de prevalência obtidos em diversos estudos entre os 21% e os 83,7%, ⁽¹⁷¹⁾ a corticofobia foi não só identificada entre utentes como também entre farmacêuticos, o que ficou demonstrado por um estudo belga, que descobriu que a corticofobia era maior entre farmacêuticos do que entre pediatras, clínicos gerais e dermatologistas ⁽¹⁷²⁾. A gravidade dos efeitos adversos relacionados ao uso prolongado e de alta potência de TCS, o que inclui infeções da pele, irritação e foliculite, tal como o seu uso indevido pode levar à hesitação entre farmacêuticos em recomendar TCS de venda livre, optando por encaminhar o paciente para médicos de forma a obter uma avaliação mais completa da sua condição ⁽¹⁶⁷⁾. A melhor forma de aliviar e combater a corticofobia é através de uma intervenção educacional, de forma a evitar comorbilidades e desinformação entre farmacêuticos e os utentes ⁽¹⁶⁸⁾.

Além do mais, o ato farmacêutico divide-se em várias vertentes, especialmente no âmbito hospitalar e no âmbito comunitário. Relativamente aos farmacêuticos comunitários, considerados como prestadores de cuidados de saúde de primeira linha, estes apresentam um papel fundamental no tratamento do EA, visto que os utentes tentam inicialmente um tratamento sem receita antes de procurar um atendimento médico mais urgente. É fundamental que os farmacêuticos continuem a sua educação em dermatologia após a graduação, adquirindo sempre mais conhecimento e novas experiências, seja através de programas educacionais ou sessões de treino realizadas por fabricantes, através de conferências e reuniões de filiais ou através da leitura de artigos e boletins eletrónicos ⁽¹⁶⁸⁾. Foi demonstrado que farmacêuticos com treino contínuo e uma educação mais abrangente em dermatologia apresentam melhor conhecimento, atitude e práticas em relação ao tratamento de TCS ^(170, 173), contribuindo para um melhor aconselhamento e conseqüentemente um melhor manejo do tratamento por parte dos utentes. Não apenas isso, como a educação contínua e incorporada na prática profissional pode garantir que os farmacêuticos consigam avaliar, diagnosticar, prescrever e monitorar o EA de forma mais adequada, garantindo uma melhor comunicação com a população em ambiente de farmácia comunitária ⁽¹⁶⁸⁾.

Por outro lado, em ambiente hospitalar, principalmente ao nível ambulatorio, foi acordado que a farmácia hospitalar deve aplicar diferentes formas de abordagem dos utentes, tendo em conta o risco de reações adversas aos fármacos, a fim de fornecer os cuidados farmacêuticos adequados de acordo com o risco. Além da dispensa, o farmacêutico hospitalar efetua a avaliação apropriada do medicamento, considerando de igual forma a sustentabilidade do sistema nacional de saúde e as necessidades dos utentes seguidos no hospital, tendo por base a melhor evidência científica disponível. Por outras palavras, cabe ao Farmacêutico realizar o seguimento farmacoterapêutico do utente, avaliando a sua resposta ao tratamento e os resultados obtidos, existindo diversas ferramentas, como biomarcadores ou a monitorização dos valores analíticos que permitem realizar essa mesma avaliação ⁽¹⁶⁵⁾. O relacionamento entre farmacêuticos e utentes é um fator bastante importante, podendo impactar positiva ou negativamente a adesão á terapêutica ⁽¹⁷⁴⁾.

Concluiu-se, assim, que a colaboração entre o departamento de dermatologia e a farmácia hospitalar é fundamental de forma a otimizar e a melhorar a qualidade e eficácia dos atendimentos, tal como facilitar a resolução dos desafios associados ao manuseamento do EA. É também essencial que, tal como os farmacêuticos em ambiente comunitário, estes devam desenvolver os seus conhecimentos dermatológicos com atividades e programas educacionais, de forma a melhorar a precisão do diagnóstico em cuidados primários de saúde e facilitar o encaminhamento da população para cuidados mais especializados ⁽¹⁷⁴⁾. Além do mais, os serviços de atendimento ambulatorial liderados por farmacêuticos foram capazes de evitar visitas ao pronto-socorro e de diminuir as internações hospitalares, o que permitiu economizar cerca de 650 mil dólares anuais em custos de assistência médica. Adicionalmente, o atendimento ambulatorial permitiu um melhor acesso aos medicamentos por parte da população, com participações sobre o preço destes ⁽¹⁶⁷⁾.

Além dos tratamentos sistémicos e tópicos convencionais, novas famílias terapêuticas tem sido aprovadas, desde biológicos a molécula sintéticas, sendo estes fármacos exclusivos ao ambulatorio. Portanto, especialistas recomendam que as comorbidades e a preferência do paciente relativamente ao tratamento escolhido sejam levadas em consideração. Adicionalmente, os especialistas também recomendam que o acompanhamento dos utentes seja compartilhado entre a dermatologia e a farmácia hospitalar, propondo uma abordagem multidisciplinar quando o EA se faz acompanhar de outras manifestações, independentemente da idade do utente em questão ⁽¹⁷⁴⁾.

Outro ponto importante em farmacêuticos e estudantes de farmácia, é que aqueles diagnosticados e/ou com experiências vividas de EA podem apresentar conhecimentos e práticas mais elaboradas relativamente à experiência e informação sobre o tratamento farmacológico e não farmacológico da patologia, quando comparados com aqueles sem EA. Inclusive, estas mesmas vivências e práticas podem servir como base e auxílio no atendimento e nas indicações prestadas à população ⁽¹⁷⁵⁾.

6 CONCLUSÃO

O EA é uma patologia inflamatória cutânea, bastante comum mundialmente, mas não infecciosa, caracterizada pela presença de sintomas como a inflamação cutânea, o prurido e a vermelhidão, que podem levar ao espessamento e liquenificação da pele.

Embora não exista uma cura definida para o EA, os avanços significativos quanto ao desenvolvimento de novos fármacos permitem o seu tratamento, com o intuito de regular a inflamação e controlar os sintomas associados à patologia, quando estes não são totalmente controlados pela terapêutica não farmacológica, tal como podemos verificar na **Figuras 3.1, 3.2 e 3.3**. Para o EA ligeiro a moderado, o tratamento de 1.^a linha consiste em emolientes e/ou anti-inflamatórios tópicos, seja na forma de creme ou na forma de pomada, como os corticosteróides tópicos (Betametasona e Hidrocortisona) e os inibidores da calcineurina (como o Tacrolímus, para idades iguais ou superiores a 2 anos).

Já para utentes com EA moderado a severo ou que não apresentem resultados significativos com tratamento tópico, as opções incluem medicamentos biológicos como o Dupilumab e o Tralocinumab, para utentes com idade igual ou superior a 6 meses e 18 anos, respetivamente; inibidores da JAK por via oral, como o Upadacitinib, Baricitinib e Abrocitinib, para utentes com idade igual ou superior a 12, 2 e 18 anos, respetivamente; Imunomoduladores como o Metotrexato, a Azatioprina ou a Ciclosporina; ou ainda tratamento via fototerapia, seja com luz UVA, luz UVB ou com a utilização de psoraleno, como podemos encontrar na PUVA.

Para seleccionar o tipo de tratamento mais adequado será necessário ter em conta os riscos e benefícios do mesmo, de acordo com as características do indivíduo, visto que o EA se trata de uma doença altamente heterogénea. Poderá ser necessário uma monitorização laboratorial contínua para alguns dos medicamentos referidos.

Adicionalmente, é fulcral que o farmacêutico que preste serviços e auxílio a utentes diagnosticados e/ou indivíduos que procurem respostas para o EA tenha o conhecimento necessário para o fazer, de forma a contribuir para um maior esclarecimento da população e conseqüentemente uma melhor adesão à terapêutica e melhores resultados em saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4130.
2. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, *et al.* The global burden of skin disease in 2010: An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1527-34
3. Ali F, Vyas J, Finlay AY. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12):adv00161.
4. Chovatiya R. Atopic Dermatitis (Eczema). *JAMA.* 2023;329(3):268.
5. Huang I-H, Chung W-H, Wu P-C, Chen C-B. JAK–STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. *Front Immunol.* 2022;13:1068260.
6. Facheris P, Jeffery J, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The translational revolution in atopic dermatitis: The paradigm shift from pathogenesis to treatment. *Cell Mol Immunol.* 2023;20(5):448-74.
7. Wollenberg A, Werfel T, Ring J, Ott H, Gieler U, Weidinger S. Atopic Dermatitis in Children and Adults. *Dtsch Arztebl Int* 2023;120(13):224–34.
8. Salvati L, Cosmi L, Annunziato F. From Emollients to Biologicals: Targeting Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10381.
9. Zhou W, Cai J, Li Z, Lin Y. Association of atopic dermatitis with autoimmune diseases: A bidirectional and multivariable two-sample mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2023;14:1132719.
10. Courtney A, Su JC. The Psychology of Atopic Dermatitis. *J Clin Med.* 2024;13(6):1602.
11. Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: Overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy.* 2013;68(8):974-82.
12. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020;396(10247):345-60.
13. Lugović-Mihić L, Meštrović-Štefekov J, Potočnjak I, Cindrić T, Ilić I, Lovrić I, *et al.* Atopic Dermatitis: Disease Features, Therapeutic Options, and a Multidisciplinary Approach. *Life (Basel).* 2023;13(6):1419.
14. N. Fasseeh A, Elezbawy B, Korra N, Tannira M, Dalle H, Aderian S, *et al.* Burden of Atopic Dermatitis in Adults and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(12):2653–68.

15. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, *et al.* The global burden of atopic dermatitis: Lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Br J Dermatol.* 2021;184(2):304-9.
16. Wilken B, Zaman M, Asai Y. Patient education in atopic dermatitis: A scoping review. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2023;19(1):89.
17. Ariëns LFM, van Nimwegen KJM, Shams M, de Bruin DT, der Schaft Jv, van Os-Medendorp H, *et al.* Economic Burden of Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis Indicated for Systemic Treatment. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(9):762-8.
18. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port.* 2019;32(9):606-13.
19. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner LA. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Paediatr Drugs.* 2022;24(4):293-305.
20. Gatmaitan JG, Lee JH. Challenges and Future Trends in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11380.
21. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):288-94.
22. Abreu DB, Silva D, Moreira A, Lopes C. Microbioma cutâneo e dermatite atópica. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia.* 2022;30(3):169-89.
23. Bradshaw LE, Wyatt LA, Brown SJ, Haines RH, Montgomery AA, Perkin MR, *et al.* Emollients for prevention of atopic dermatitis: 5-year findings from the BEEP randomized trial. *Allergy.* 2023;78(4):995-1006.
24. Waldman AR, Ahluwalia J, Udkoff J, Borok JF, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis. *Pediatr Rev.* 2018;39(4):180-93.
25. Al-Naqeeb J, Danner S, Fagnan LJ, Ramsey K, Michaels L, Mitchell J, *et al.* The Burden of Childhood Atopic Dermatitis in the Primary Care Setting: A Report from the Meta-LARC Consortium. *J Am Board Fam Med.* 2019;32(2):191-200.
26. Nutten S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl 1):8-16.
27. Carmo M, Andrade S, Mendes-Bastos P. Patients under atopic dermatitis treatment in Portugal: Results from a physicians' survey. *Value in Health* 2018;21(Suppl 3):S424.
28. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(2):84-92.

29. Brown SJ, Elias MS, Bradley M. Genetics in Atopic Dermatitis: Historical Perspective and Future Prospects. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12):5768.
30. Pareek A, Kumari L, Pareek A, Chaudhary S, Ratan Y, Janmeda P, *et al.* Unraveling Atopic Dermatitis: Insights into Pathophysiology, Therapeutic Advances, and Future Perspectives. *Cells.* 2024;13(5):425.
31. Savva M, Papadopoulos NG, Gregoriou S, Katsarou S, Papapostolou N, Makris M, *et al.* Recent Advancements in the Atopic Dermatitis Mechanism. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024;29(2):84.
32. Shi B, Bangayan NJ, Curd E, Taylor PA, Gallo RL, Leung DY, *et al.* The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):1233-6.
33. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, *et al.* Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22(5):850-9.
34. Clausen M-L, Agner T, Lilje B, Edslev SM, Johannesen TB, Andersen PS. Association of Disease Severity With Skin Microbiome and Filaggrin Gene Mutations in Adult Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(3):293-300.
35. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int.* 2022;71(1):14-24.
36. Strom M, Fishbein A, Paller A, Silverberg J. Association between atopic dermatitis and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children and adults. *Br J Dermatol.* 2016;175(5):920-9.
37. Cheng Y, Lu J-W, Wang J-H, Loh C-H, Chen T-L. Associations of Atopic Dermatitis with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology.* 2024;240(1):13-25.
38. Rønnstad ATM, Halling-Overgaard A-S, Hamann CR, solitário S, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(3):448-56.e30.
39. Zeiser K, Hammel G, Kirchberger I, Traidl-Hoffmann C. Social and psychosocial effects on atopic eczema symptom severity - A scoping review of observational studies published from 1989 to 2019. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(4):835-43.
40. Sandhu JK, Wu KK, Bui T-L, Armstrong AW. Association Between Atopic Dermatitis and Suicidality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(2):178-87.

41. Ramirez FD, Chen S, Langan SM, Prather AA, McCulloch CE, Kidd SA, *et al.* Association of Atopic Dermatitis With Sleep Quality in Children. *JAMA Pediatr.* 2019;173(5):e190025.
42. Fishbein AB, Cheng BT, Tilley CC, Begolka WS, Carle AC, Forrest CB, *et al.* Sleep Disturbance in School-Aged Children with Atopic Dermatitis: Prevalence and Severity in a Cross-Sectional Sample. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(8):3120-9.e3.
43. Armario-Hita J, Galán-Gutiérrez M, Doderó-Anillo JM, Carrascosa JM, Ruiz-Villaverde R. Updated Review on Treatment of Atopic Dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2023;33(3):158-67.
44. Eyerich S, Onken AT, Weidinger S, Franke A, Nasorri F, Pennino F, *et al.* Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema. *N Engl J Med.* 2011;365(3):231-8.
45. Wan J, Shin DB, Syed MN, Abuabara K, Lemeshow AR, Gelfand JM. Atopic dermatitis and risk of major neuropsychiatric disorders in children: A population-based cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(1):114-22.
46. Chen GF, Fan R, Leasure AC, Levey DF, Damsky W, Cohen JM. Obsessive-compulsive disorder among patients with atopic dermatitis: A case-control study in the All of Us research program. *Arch Dermatol Res.* 2023;316(1):11.
47. Herrero-Fernandez M, Montero-Vilchez T, Diaz-Calvillo P, Romera-Vilchez M, Buendia-Eisman A, Arias-Santiago S. Impact of Water Exposure and Temperature Changes on Skin Barrier Function. *J Clin Med.* 2022;11(2):298.
48. Rundle CW, Presley CL, Militello M, Barber C, Powell DL, Jacob SE, *et al.* Hand hygiene during COVID-19: Recommendations from the American Contact Dermatitis Society. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):1730-7.
49. Damour A, Garcia M, Seneschal J, Lévêque N, Bodet C. Eczema Herpeticum: Clinical and Pathophysiological Aspects. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(1):1-18.
50. Seegräber M, Worm M, Werfel T, Svensson A, Novak N, Simon D, *et al.* Recurrent eczema herpeticum - A retrospective European multicenter study evaluating the clinical characteristics of eczema herpeticum cases in atopic dermatitis patients *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):1974-079.
51. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. Practice Guideline. 2018;32(5):657-82.

52. Karimkhani C, Silverberg JI, Dellavalle RP. Defining intrinsic vs. extrinsic atopic dermatitis. *Dermatol Online J.* 2015;21(6):13030.
53. Hanifin JM, Georg R. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. *Acta Dermatovener (Stockholm).* 1980;92:44-7.
54. Williams HC, Burney PG, Strachan D, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994;131(3):397-405.
55. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(6):1088-95.
56. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. *J Dermatol.* 2019;46(12):1053-101.
57. Bieber T. Atopic dermatitis: An expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(1):21-40.
58. Kunz B, Oranje A, Labrèze L, Stalder J, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1997;195(1):10-9.
59. Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. *Br J Dermatol.* 2013;169(6):1326-32.
60. Bakker D, de Bruin-Weller M, Drylewicz J, van Wijk F, Thijs J. Biomarkers in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1163-8.
61. Çetinarslan T, Kümper L, Fölster-Holst R. The immunological and structural epidermal barrier dysfunction and skin microbiome in atopic dermatitis-an update. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1159404.
62. Mesjasz A, Zawadzka M, Chałubiński M, Trzeciak M. Is Atopic Dermatitis Only a Skin Disease? *Int J Mol Sci.* 2023;24(1):837.
63. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020;75(1):54-62.
64. Sugaya M. The Role of Th17-Related Cytokines in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1314.
65. Blicharz L, Rudnicka L, Samochocki Z. *Staphylococcus aureus*: An underestimated factor in the pathogenesis of atopic dermatitis? *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(1):11-7.
66. Sun Z, Vattepu R, Zhang S. Chemokines and Innate Lymphoid Cells in Skin Inflammation. *Cells.* 2021;10(11):3074.

67. Park DH, Kim JW, Park H-J, Hahm D-H. Comparative Analysis of the Microbiome across the Gut–Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4228.
68. Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergol Int.* 2022;71(1):40-6.
69. Mack MR, Brestoff JR, Berrien-Elliott MM, Trier AM, Yang T-LB, McCullen M, *et al.* Blood natural killer cell deficiency reveals an immunotherapy strategy for atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2020;12(532):eaay1005.
70. Stefanovic N, Irvine AD. Filaggrin and beyond: New insights into the skin barrier in atopic dermatitis and allergic diseases, from genetics to therapeutic perspectives. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024;132(2):187-95.
71. Beck LA, Cork MJ, Amagai M, De Benedetto A, Kabashima K, Hamilton JD, *et al.* Type 2 Inflammation Contributes to Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *JID Innov.* 2022;2(5):100131.
72. Totsuka A, Omori-Miyake M, Kawashima M, Yagi J, Tsunemi Y. Expression of keratin 1, keratin 10, desmoglein 1 and desmocollin 1 in the epidermis: Possible downregulation by interleukin-4 and interleukin-13 in atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2017;27(3):247-53.
73. Gonzalez T, Stevens ML, Kyzy AB, Alarcon R, He H, Kroner JW, *et al.* Biofilm propensity of *Staphylococcus aureus* skin isolates is associated with increased atopic dermatitis severity and barrier dysfunction in the MPAACH pediatric cohort. *Allergy.* 2021;76(1):302-13.
74. Yosipovitch G, Berger T, Fassett M. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(2):239-50.
75. Liu AW, Gillis JE, Sumpter TL, Kaplan DH. Neuroimmune interactions in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1169-77.
76. Schuler CF, Billi AC, Maverakis ET, Lam C, Gudjonsson JE. Novel insights into atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1145-54.
77. Trier AM, Mack MR, Fredman A, Tamari M, Ver Heul AM, Zhao Y, *et al.* IL-33 signaling in sensory neurons promotes dry skin itch. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1473-80.e6.
78. Larkin C, Chen W, Szabó IL, Shan C, Dajnoki Z, Szegedi A, *et al.* Novel insights into the TRPV3-mediated itch in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(3):1110-4.e5.
79. Kido-Nakahara M, Furue M, Ulzii D, Nakahara T. Itch in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(1):113-22.

80. Murota H, Yamaga K, Ono E, Murayama N, Yokozeki H, Katayama I. Why does sweat lead to the development of itch in atopic dermatitis? *Exp Dermatol*. 2019;28(12):1416-21.
81. Ono E, Murota H, Mori Y, Yoshioka Y, Nomura Y, Munetsugu T, *et al*. Sweat glucose and GLUT2 expression in atopic dermatitis: Implication for clinical manifestation and treatment. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195960.
82. Chapman S, Kwa M, Gold LS, Lim HW. Janus kinase inhibitors in dermatology: Part I. A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(2):406-13.
83. Teng Y, Fan Y, Ma J, Lu W, Liu N, Chen Y, *et al*. The PI3K/Akt Pathway: Emerging Roles in Skin Homeostasis and a Group of Non-Malignant Skin Disorders. *Cells*. 2021;10(5):1219.
84. Furue M. Regulation of Skin Barrier Function via Competition between AHR Axis versus IL-13/IL-4–JAK–STAT6/STAT3 Axis: Pathogenic and Therapeutic Implications in Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2020;9(11):3741.
85. Howell MD, Fitzsimons C, Smith PA. JAK/STAT inhibitors and other small molecule cytokine antagonists for the treatment of allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(4):367-75.
86. Bastian D, Wu Y, Betts BC, Yu X-Z. The IL-12 Cytokine and Receptor Family in Graft-vs.-Host Disease. *Front Immunol*. 2019;10:988.
87. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Valle GA, Barbarot S, *et al*. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: Non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):1904-26.
88. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Valle GA, Barbarot S, *et al*. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: Part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409-31.
89. González-López G, Ceballos-Rodríguez RM, González-López JJ, Rodríguez MF, Herranz-Pinto P. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):688-95.
90. Resumo das Características do Medicamento, Betnovate® / Betametasona, 1 mg/g, pomada. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2020.
91. Betamethasone. DrugBank Online. [30-07-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00443>.

92. Resumo das Características do Medicamento Locoid® / Hidrocortisona, 1 mg/g, creme. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2021.
93. Hydrocortisone. DrugBank Online. [30-07-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00741>.
94. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: Review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs*. 2013;15(4):303-10.
95. Martins JC, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD009864.
96. Tacrolimus. DrugBank Online. [30-07-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00864>.
97. Lee H, Myoung H, Kim SM. Review of two immunosuppressants: Tacrolimus and cyclosporine. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2023;49(6):311-23.
98. Resumo das Características do Medicamento Protopic® / Tacrolímus, 0,03%, pomada. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2024.
99. Totté JEE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SGMA. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):687-95.
100. Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, Beck LA, De Benedetto A, Dhar S, *et al*. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: Expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol*. 2020;182(6):1331-42.
101. Sparber F, De Gregorio C, Steckholzer S, Ferreira FM, Dolowschiak T, Ruchti F, *et al*. The Skin Commensal Yeast *Malassezia* Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation. *Cell Host Microbe* 2019;25(3):399-403.e6.
102. Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, Kim BS, Wu JJ, Eckert L, *et al*. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1328-36.
103. Schaper-Gerhardt K, Rossbach K, Nikolouli E, Werfel T, Gutzmer R, Mommert S. The role of the histamine H4 receptor in atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Pharmacol*. 2020;177(3):490-502.

104. Stadler P-C, Renner ED, Milner J, Wollenberg A. Inborn Error of Immunity or Atopic Dermatitis: When to be Concerned and How to Investigate. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;9(4):1501-7.
105. Caron AGM, Bloem M, Khattabi HE, de Waal AC, van Huizen AM, Denswil NP, *et al.* The wide variety of methotrexate dosing regimens for the treatment of atopic dermatitis: A systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2024;35(1):2292962.
106. Azathioprine. DrugBank Online. [30-07-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00993>.
107. Resumo das Características do Medicamento Azafalk® / Azatioprina, 50 mg, comprimidos revestidos por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2021.
108. Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas M, Villarreal-Martinez A, Ocampo-Candiani J, Garza-Garza R, Gomez-Flores M. Azathioprine: Its uses in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2020;95(6):731-6.
109. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochweg B, *et al.* Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156(6):659-67.
110. Garritsen FM, Roekevisch E, van der Schaft J, Deinum J, Spuls PI, de Bruin-Weller MS. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(10):1905-12.
111. Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD, Roekevisch E, Leeflang MMG, Spuls PI. Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: A 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2018;178(6):1288-96.
112. Cyclosporine. DrugBank Online. [30-07-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00091>.
113. Resumo das Características do Medicamento Ciclosporina, 50 mg, cápsulas moles. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2023.
114. Seger EW, Wechter T, Strowd L, Feldman SR. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):411-6.e4.
115. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):429-38.
116. Methotrexate. DrugBank Online. [30-07-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00563>.

117. Resumo das Características do Medicamento Ledertrexato® / Metotrexato, 2,5 mg, comprimidos. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2023.
118. Goujon C, Manuelle Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, *et al.* Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;6(2):562-9.e3.
119. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. Practice Guideline. 2018;32(6):850-78.
120. Caffarelli C, Giannetti A, Gianni G, Ricci G. Anti-inflammatory and biologic drugs for atopic dermatitis: A therapeutic approach in children and adolescents. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1214963.
121. Olbrich H, Sadik CD, Ludwig RJ, Thaçi D, Boch K. Dupilumab in Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review. *Biomolecules.* 2023;13(4):634.
122. Resumo das Características do Medicamento Dupixent® / Dupilumab, 300 mg, solução injetável. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2024.
123. Resumo das Características do Medicamento Adtralza® / Tralocinumab, 300 mg, solução injetável. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2023.
124. Abduelmula A, Rankin BD, Mufti A, Yeung J, Prajapati VH. Tralokinumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults. *Skin Therapy Lett.* 2023;28(1):1-6.
125. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour J-P, *et al.* Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol.* 2021;184(3):437-49.
126. Resumo das Características do Medicamento Cibinqo® / Abrocitinib, 100 mg, comprimidos revestidos por película. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2024.
127. Abrocitinib. DrugBank Online. [30-07-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14973>.
128. Resumo das Características do Medicamento Olumiant® / Baricitinib, 2 mg, comprimidos revestidos por película. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2024.
129. Zhang J, Qi F, Dong J, Tan Y, Gao L, Liu F. Application of Baricitinib in Dermatology. *J Inflamm Res.* 2022;15:1935-41.

130. Baricitinib. DrugBank Online. [30-07-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11817>.
131. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, *et al*. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(12):1-11.
132. Resumo das Características do Medicamento Rinvoq® / Upadacitinib, 30 mg, comprimidos revestidos por película. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2024.
133. Upadacitinib. DrugBank Online. [30-07-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15091>.
134. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, Hong HC-H, Papp KA, Reich K, *et al*. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):877-84.
135. Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2022;35(9):e15636.
136. Barros NdM, Sbroglio LL, Buffara MdO, Baka JLCES, Pessoa AdS, Azulay-Abulafia L. Phototherapy. *An Bras Dermatol*. 2021;96(4):397-407.
137. Musters AH, Mashayekhi S, Harvey J, Axon E, Lax SJ, Flohr C, *et al*. Phototherapy for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;10(10):CD013870.
138. Lotti TM, Gianfaldoni S. Ultraviolet A-1 in Dermatological Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:105-10.
139. Pai SB, Shetty S. Guidelines for bath PUVA, bathing suit PUVA and soak PUVA. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(6):559-67.
140. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M, Spuls P, *et al*. European task force on atopic dermatitis position paper: Treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1644-59.
141. Bissonnette R, Warren RB, Pinter A, Agner T, Gooderham M, Schuttelaar MLA. Efficacy and safety of delgocitinib cream in adults with moderate to severe chronic hand eczema (DELTA 1 and DELTA 2): Results from multicentre, randomised, controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet*. 2024;404(10451):461-73.

142. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):823-31.
143. Resumo das Características do Medicamento Kapruvia® / Difelicefalina, 50 mcg/ml, solução injetável. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2022.
144. Welsh SE, Xiao C, Kaden AR, Brzezynski JL, Mohrman MA, Wang J, *et al*. Neurokinin-1 receptor antagonist tradipitant has mixed effects on itch in atopic dermatitis: Results from EPIONE, a randomized clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(5):e338-e40.
145. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Lynde C, Khattri S, Schlessinger J, Imafuku S, *et al*. Cendakimab in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2024:e242131.
146. Veverka KA, Thng STG, Silverberg JI, Armstrong AW, Menezes J, Kaoukhov A, *et al*. Safety and efficacy of eblasakimab, an interleukin 13 receptor α 1 monoclonal antibody, in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 1b, multiple-ascending dose study. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(3):504-11.
147. Weiss A, Delavenne E, Matias C, Lagler H, Simon D, Li P, *et al*. Topical niclosamide (ATx201) reduces *Staphylococcus aureus* colonization and increases Shannon diversity of the skin microbiome in atopic dermatitis patients in a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2 trial. *Clin Transl Med*. 2022;12(5):e790.
148. Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR, Mantaring 3rd JBV, Yen ECS, Recto MST, Sison OT, *et al*. Comparative effectiveness of probiotic strains for the treatment of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(1):124-36.
149. Ersser SJ, Cowdell F, Latter S, Gardiner E, Flohr C, Thompson AR, *et al*. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD004054.
150. Elias PM. Optimizing emollient therapy for skin barrier repair in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(5):505-11.
151. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BW. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD012119.
152. Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(3):351-68.

153. Capone K, Kirchner F, Klein SL, Tierney NK. Effects of Colloidal Oatmeal Topical Atopic Dermatitis Cream on Skin Microbiome and Skin Barrier Properties. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(5):524-31.
154. Hua T, Yousaf M, Gwillim E, Yew YW, Lee B, Hua K, *et al*. Does daily bathing or showering worsen atopic dermatitis severity? A systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(9):729-35.
155. Maarouf M, Hendricks AJ, Shi VY. Bathing Additives for Atopic Dermatitis - A Systematic Review. *Dermatitis*. 2019;30(3):191-7.
156. Johnson BB, Franco AI, Beck LA, Prezzano JC. Treatment-resistant atopic dermatitis: Challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:181-92.
157. Ly K, Smith MP, Thibodeaux QG, Beck KM, Liao W, Bhutani T. Beyond the Booth: Excimer Laser for Cutaneous Conditions. *Dermatol Clin*. 2020;38(1):157-63.
158. Matos TR, Sheth V. The symbiosis of phototherapy and photoimmunology. *Clin Dermatol*. 2016;34(5):538-47.
159. Herzinger T, Berneburg M, Ghoreschi K, Gollnick H, Hölzle E, Hönigsmann H, *et al*. S1-Guidelines on UV phototherapy and photochemotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(8):853-76.
160. Väkevä L, Niemelä S, Lauha M, Pasternack R, Hannuksela-Svahn A, Hjerpe A, *et al*. Narrowband ultraviolet B phototherapy improves quality of life of psoriasis and atopic dermatitis patients up to 3 months: Results from an observational multicenter study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019;35(5):332-8.
161. Singer S, Berneburg M. Phototherapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(9):1120-9.
162. Chaowattapanit S, Choonhakarn C, Foocharoen C, Julanon N. Phototherapy in systemic sclerosis: Review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2017;33(6):296-305.
163. Jaworek A, Szafraniec K, Jaworek M, Matusiak Ł, Wojas-Pelc A, Szepietowski JC. Itch Relief in Atopic Dermatitis: Comparison of Narrowband Ultraviolet B Radiation and Cyclosporine Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(17):adv00291.
164. Passos IdS, dos Santos MCA, Santos ACS, Rocha ICP, de Jesus EMS, da Rocha CE, *et al*. Papel do Farmacêutico no Cuidado a Pessoas com Dermatite Atópica: Uma Revisão Sistemática. *Revista Contexto & Saúde*. 2021;21(43):143-55.
165. Conceição J, Ramalinho I, Barata P. A Profissão Farmacêutica. Faro, Portugal: Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve; 2024.
166. De Lima EAdA, Guimarães L. Atenção Farmacêutica no tratamento de doenças da pele: Dermatite Atópica. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. 2023;9(11):1065-78.

167. Pathak GN, Chandy RJ, Shah R, Feldman SR. The Pharmacist's role in dermatology: Patient medication adherence. *J Dermatol.* 2023;50(9):1099-107.
168. Cayci AB, Rathbone AP, Lindsey L. Practices and Perceptions of Community Pharmacists in the Management of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Thematic Synthesis. *Healthcare (Basel).* 2023;11(15):2159.
169. Ladda M, Doiron P. Addressing topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: The role of the pharmacist. *Can Pharm J (Ott).* 2021;154(2):71-3.
170. Ping TC, Ariffin AK, Jong TJ, Siddiqui S, Zainal H. Pharmacist's knowledge about the safe use of TCS in atopic dermatitis: A pre–post-survey study evaluating the impact of TCS reading module *Journal of Pharmaceutical Health Services Research.* 2023;14(3):343-51.
171. Li AW, Yin ES, Antaya RJ. Topical Corticosteroid Phobia in Atopic Dermatitis. A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* 2017;153(10):1036-42.
172. Lambrechts L, Gilissen L, Morren M-A. Topical Corticosteroid Phobia Among Healthcare Professionals Using the TOPICOP Score. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(11):1004-8.
173. Jairoun AA, Al-Hemyari SS, El-Dahiyat F, Shahwan M. GAP analysis of pharmacy curriculum regarding topical corticosteroid use and safety. *J J Public Health (Berl.).* 2020;29:1291-9.
174. Herranz-Pinto P, Nart IF, Monte-Boquet E, Goitia BT. Improving the Management and Follow-up of Atopic Dermatitis: A Delphi Process Report of Consensus Between Hospital Dermatologists and Pharmacists. *Actas Dermosifiliogr.* 2023;114(8):T708-T17.
175. Cayci AB, Rathbone AP, Lindsey L, Richardson C. Pharmacy Students' Lived Experiences With Atopic Dermatitis Inform Perceptions of Learning in the Curriculum. *Am J Pharm Educ.* 2024;88(2):100651.