

Dermatite atópica pediátrica: fisiopatologia e manejo terapêutico

Pediatric atopic dermatitis: pathophysiology and therapeutic management

DOI: 10.34117/bjdv8n5-424

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

Natália Fonseca Ribeiro

Graduanda em Medicina

Instituição: UNIFIPMOC - Centro Universitário FIPMoc

Endereço: Av Professora Aida Mainartina Paraíso, 80, Ibituruna, Montes Claros – MG

CEP: 39408-007

E-mail: natalia.ribeiro@aluno.unifipmoc.edu.br

André Lucas Sousa de Araújo

Médico pela UNINOVAFAPI - Centro Universitário da Faculdade de Saúde, Ciências Humanas e Tecnológicas do Piauí

Instituição: Programa Médicos pelo Brasil em São José de Ribamar - MA

Endereço: Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123 - Uruguai, Teresina – PI

CEP: 64073-505

E-mail: andrelucas003@hotmail.com

Bruna Kristine Ferreira Mesquita

Médica pela UNEC - Centro Universitário de Caratinga

Instituição: Hospital Infantil João Paulo II

Endereço: Rua Alameda Ezaquiel Dias, 345, Centro, Belo Horizonte – MG

CEP: 30130-110

E-mail: brukristine@gmail.com

Gabriela Stofel Matoso

Médica pela UB - Universidade Brasil

Instituição: UB - Universidade Brasil

Endereço: Est. Projetada F-1, s/n Fazenda Santa Rita, Fernandópolis – SP

CEP: 15600-000

E-mail: gabriela_matoso@hotmail.com

Laura Maria de Moura Perri

Graduanda em Medicina

Instituição atual: UNIUBE - Universidade de Uberaba

Endereço: Avenida Nenê Sabino, 1801. Universitário, Uberaba-MG, CEP: 38055-500

E-mail: lauramariaperri@hotmail.com

Lucas Lopes Moser

Graduando em Medicina

Instituição atual: UNIVALI - Universidade do Vale do Itajaí

Endereço: R. Uruguai, 458 - Centro, Itajaí - SC, CEP: 88302-901

E-mail: Lucasmoser@hotmail.com

Marina Mattuella Debenetti

Médica pela UCS - Universidade de Caxias do Sul

Instituição: Universidade de Caxias do Sul

Endereço: Rua Buarque de Macedo 2606 - Centro, Garibaldi - RS, CEP: 95720-000

E-mail: marina_debenetti@hotmail.com

Priscilla Carolina da Silva Cerutti Takahashi Kaneko

Graduanda em Medicina

Instituição: FAM - Centro Universitário das Américas

Endereço: Rua Augusta, 1508 - Consolação, São Paulo - SP, CEP: 01304-001

E-mail: priscillacdasilva@gmail.com

Rafael Saldanha Vilaça

Graduando em Medicina

Instituição: UIT - Universidade de Itaúna

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, s/n, Itaúna - MG

E-mail: rafaelsaldanhavilaca@gmail.com

Sarah Bertolo Avancini

Graduanda em Medicina

Instituição: UNESA- Universidade Estácio de Sá

Endereço: Av Presidente Vargas 1111 - Centro, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 20071-004

E-mail: avancinisarah@gmail.com

RESUMO

A dermatite atópica (DA), conhecida também como eczema atópico, é uma condição inflamatória crônica recidivante que acomete o tecido cutâneo. No que tange às estatísticas gerais, a incidência de DA aumentou de 2 a 3 vezes nos países industrializados, afetando aproximadamente 15% a 20% das crianças e 1% a 3% dos adultos em todo o mundo. A DA, em termos fisiopatológicos, é uma afecção inflamatória crônica recidivante da pele, multifacetada, comumente associada a outras manifestações atópicas, como alergia alimentar, rinite alérgica e asma. O início da doença é mais comum aos 5 anos de idade, sendo o diagnóstico e o tratamento precoces essenciais para evitar complicações da DA e melhorar a qualidade de vida. Há muitas condições de pele que podem mimetizar essa doença, sendo possível até mesmo coexistirem e/ou agravarem a DA, que devem ser excluídas ao diagnosticá-la, tais como: dermatite seborreica, sarna, dermatite de contato, psoríase, linfoma cutâneo de células T, dentre outras afecções cutâneas. O tratamento da DA objetiva condutas multifatoriais, das quais dependem da associação de medidas não farmacológicas e farmacológicas, sendo prescrita de acordo com o grau da doença. É imprescindível que os portadores de DA sejam esclarecidos e aderentes às medidas não farmacológicas para prevenção de crises agudas. Nesse sentido, cita-se a necessidade do uso de hidratantes neutros em toda a pele após banhos diários, evitando cremes e sabonetes com produtos alérgenos, além de não se submeterem a extremos de calor, frio ou umidade. Associado a essas medidas, o tratamento farmacológico tem se mostrado muito eficaz em casos mais graves e recidivantes.

Palavras-chave: dermatite atópica, epidemiologia, fisiopatologia, implicações clínicas, manejo.

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD), also known as atopic eczema, is a relapsing chronic inflammatory condition that affects the skin tissue. In terms of general statistics, the incidence of AD has increased 2 to 3 times in industrialized countries, affecting approximately 15% to 20% of children and 1% to 3% of adults worldwide. AD, in pathophysiological terms, is a multifaceted, recurrent, chronic inflammatory condition of the skin, commonly associated with other atopic manifestations, such as food allergy, allergic rhinitis and asthma. The onset of the disease is more common at 5 years of age, and early diagnosis and treatment are essential to avoid complications of AD and improve quality of life. There are many skin conditions that can mimic this disease, and it is even possible for them to coexist and/or worsen AD, which must be excluded when diagnosing it, such as: seborrheic dermatitis, scabies, contact dermatitis, psoriasis, cutaneous cell lymphoma T, among other skin conditions. The treatment of AD aims at multifactorial approaches, which depend on the association of non-pharmacological and pharmacological measures, being prescribed according to the degree of the disease. It is essential that AD patients are informed and adhere to non-pharmacological measures to prevent acute crises. In this sense, it is necessary to use neutral moisturizers all over the skin after daily baths, avoiding creams and soaps with allergenic products, in addition to not being subjected to extremes of heat, cold or humidity. Associated with these measures, pharmacological treatment has been shown to be very effective in more severe and recurrent cases.

Keywords: atopic dermatitis, clinical implications, epidemiology, management, pathophysiology.

1 INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA), também chamada de eczema atópico, é uma condição inflamatória crônica recidivante que acomete a pele. Em termos estatísticos gerais, a incidência de DA aumentou de 2 a 3 vezes nos países industrializados, afetando aproximadamente 15% a 20% das crianças e 1% a 3% dos adultos em todo o mundo. Quando fazendo sua associação com a saúde, a DA tem um amplo impacto na qualidade de vida de um paciente e a carga de custos diretos e indiretos (aproximadamente US \$37,7 bilhões em custos diretos) é compartilhada pelas famílias e cuidadores de pacientes com a afecção (AVENA-WOODS, 2017; RAIMONDO; LEMBO, 2020; BIEBER, 2021).

No que tange à fisiopatologia, a DA é uma doença inflamatória crônica recidivante da pele, multifacetada, comumente associada a outras manifestações atópicas, como alergia alimentar, rinite alérgica e asma (YANEVA; DARLENSKI, 2021). Vale ressaltar que trata-se de uma afecção de pele mais comum em crianças e, frequentemente, o início da doença é aos 5 anos de idade, sendo o diagnóstico e tratamento precoces essenciais para evitar complicações da DA e melhorar a qualidade de vida (AVENA-WOODS, 2017; RAIMONDO; LEMBO, 2020; BIEBER, 2021).

Ainda que a fisiopatologia da DA não seja completamente compreendida, numerosos estudos demonstraram que a disfunção da barreira cutânea e a desregulação imunológica contribuem para a sua gênese. De modo geral, os defeitos da barreira cutânea são os achados patológicos mais significativos na pele com DA (KIM; KIM; LEUNG, 2019; YANG et al., 2020; SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021).

Quanto ao seu diagnóstico, este é feito clinicamente através de anamnese de qualidade e exame físico, que depende diretamente da apresentação clínica da doença. O diagnóstico e tratamento precoce se tornam importantes para evitar complicações da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Para tal, a DA pode ser classificada através de determinados critérios de acordo com a idade, os estágios da doença e a topografia do acometimento (AVENA-WOODS; 2017; BIEBER, 2021; RAIMONDO; LEMBO, 2021).

Há muitas condições de pele semelhantes que são passíveis de confusão, coexistência e/ou agravamento da DA, que devem ser excluídas ao diagnosticá-la, tais como: dermatite seborreica, sarna, dermatite de contato, psoríase, linfoma cutâneo de células T, dermatite alérgica de contato, dentre outras afecções cutâneas (AVENA-WOODS, 2017; SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021).

Os objetivos do tratamento da DA são condutas multifatoriais, das quais dependem de medidas não farmacológicas e farmacológicas, sendo prescrita de acordo com o grau da doença. Todos os portadores de DA terão que aderir às medidas não farmacológicas para prevenção de crises agudas, como utilizar hidratantes neutros em toda a pele após banhos diários, evitando cremes e sabonetes com produtos alérgenos e não se submeter a extremos de calor, frio ou umidade. Sendo assim, esses e demais cuidados são essenciais para o conforto e prognóstico positivo do paciente com a condição (FISHBEIN et al., 2020; WILLIAMS; CHALMERS, 2020; SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à dermatite atópica pediátrica, sobretudo fisiopatologia, manifestações clínicas e manejo terapêutico.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2017 e 2021. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *atopic dermatitis*, *epidemiology*, *pathophysiology*, *clinical implications*, *management* e *treatment*. Foram encontrados 478 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 24 artigos pertinentes à discussão

4 FISIOPATOLOGIA

Embora a fisiopatologia da DA não seja completamente compreendida, numerosos estudos demonstraram que a disfunção da barreira cutânea e a desregulação imunológica contribuem para a sua gênese. De modo geral, os defeitos da barreira cutânea são os achados patológicos mais significativos na pele com DA. Filagrina (FLG), transglutaminases, queratinas e proteínas intercelulares são proteínas-chave responsáveis pela função epidérmica. Assim, defeitos nessas proteínas facilitam a penetração de alérgenos e agentes microbianos na pele. Nesse contexto, estudos epidemiológicos mostram que múltiplos fatores ambientais levam ao aumento da ocorrência de DA e serão abordados a seguir (KIM; KIM; LEUNG, 2019; AHN et al., 2020; NEDOSZYTKO et al., 2020; YANG et al., 2020).

A disfunção da barreira cutânea tem sido considerada o primeiro passo no desenvolvimento da marcha atópica, bem como da DA. No entanto, agora também é evidente que a desregulação imune, incluindo a ativação de respostas imunes do tipo 2, resulta em comprometimento da barreira epidérmica (KIM; KIM; LEUNG, 2019). Além disso, a desregulação do metabolismo lipídico com redução de ceramidas são fatores importantes, levando à perda de água transepidérmica e aumento da penetração de irritantes, alérgenos e micróbios na pele (TORRES et al., 2019; DRUCKER et al., 2020).

FLG é uma proteína chave de barreira epidérmica necessária para a formação do estrato córneo (SC) e é influenciada por fatores ambientais como: clima, poluição e microbioma (AVENA-WOODS, 2017; TORRES et al., 2019; YANG et al., 2020). Sabendo disso, o gene da FLG está localizado no cromossomo 1q2 e codifica a proteína da filagrina, que é uma importante proteína estrutural no SC. Os polímeros Pro-FLG são clivados proteoliticamente e desfosforilados em monômeros FLG, que estão associados à agregação de filamentos de queratina e à formação de SC. Assim, a geração de produtos

de degradação FLG, ácido urocânico e ácido pirrolidina carboxílico, contribuem para a hidratação do SC e pH ácido da pele. Sabe-se que as mutações nulas de FLG prejudicam a função de barreira da pele e aumentam o risco de DA (YANG et al., 2020). Os mecanismos epigenéticos são hereditários e podem regular a expressão gênica sem alterar a sequência do DNA. Ainda, há evidências crescentes que demonstram que as exposições ambientais induzem mudanças epigenéticas (KIM; KIM; LEUNG, 2019; AHN et al., 2020; FANG et al., 2021).

A DA é atualmente considerada uma doença mediada por células T bifásica ou combinada, no que diz respeito à desregulação imune. Um sinal de célula T helper tipo 2 (Th2) rico em interleucinas (IL): IL-4, IL-5, IL-13, IL-25 e IL-31 predominam na fase aguda, enquanto uma troca Th2-Th1 promove a cronicidade da doença. Além disso, células Th22 secretoras de IL-22, e em menor grau, as células Th17 secretoras de IL-17 desempenham um papel na iniciação e manutenção da DA (TORRES et al., 2019; DRUCKER et al., 2020).

Outro fator importante está relacionado com as citocinas do tipo 2, as quais inibem a expressão de proteínas estruturais cornificadas de barreira, como FLG, loricrina, involucrina, peptídeos antimicrobianos (AMPs) e junções apertadas. Os subconjuntos de Th17 e Th22 produtores de IL-17 também podem ser altamente regulados em certos subtipos de DA e estão associados à diferenciação anormal de queratinócitos e disfunção da barreira epidérmica (KIM; KIM; LEUNG, 2019). Descobriu-se que os ILC2s produzem IL-5 e IL-13, que resultam no desenvolvimento de uma lesão cutânea semelhante à DA (KIM; KIM; LEUNG, 2019).

O envelope lipídico dos corneócitos torna-se uma camada epidérmica impermeável hidrofóbica que impede a perda de água e a penetração do antígeno. A pele com DA está associada a um comprimento reduzido da cadeia de ácidos graxos livres e uma proporção aumentada de ceramidas com uma subclasse de cadeia acil insaturada e esfingosina. Isso se correlaciona com uma organização lipídica aberrante e diminuição da função de barreira da pele. Sabe-se também que a razão entre as ceramidas de esfingosina de ácidos graxos ω -esterificados (EOS) e ceramidas de esfingosina de ácidos graxos não hidroxilados (NS) é maior em pacientes com DA do que em controles normais (AHN et al., 2020; DRUCKER et al., 2020).

A pele com DA diminuiu a diversidade bacteriana associada ao aumento de *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e com redução de *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium* durante os surtos de DA. Maior

diversidade bacteriana com maior abundância de *Staphylococcus epidermidis* e espécies de *Streptococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium* foi observada após o tratamento da DA e redução do eczema (PALLER et al., 2019). A investigação de DA em nível de espécie mostrou uma maior predominância de *S. aureus* em pacientes com doença mais grave e uma abundância de *S. epidermidis* em pacientes com doença menos grave. Nesse contexto, o *S. aureus* coloniza a pele da DA e tem papéis centrais no desenvolvimento e exacerbação da DA, podendo: 1) induzir a expansão de células B independentes de células T; 2) regular positivamente as citocinas pró-inflamatórias, como TSLP, IL-4, IL-12 e IL-22; e 3) estimular a degranulação de mastócitos, o que resulta em desvio de Th2 e inflamação da pele (KIM; KIM; LEUNG, 2019; EDSLEV; AGNER; ANDERSEN, 2020; SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021).

Nesse cenário, vale ressaltar que ainda existem várias questões em aberto sobre os mecanismos subjacentes à DA. Uma resposta imune dinâmica é a marca registrada da DA, mas o papel de patógenos potenciais como *S. aureus* no desencadeamento da DA e o estágio em que isso ocorre não são claros até o presente estudo (PALLER et al., 2019; EDSLEV; AGNER; ANDERSEN, 2020; BIEBER, 2021).

A função de barreira epidérmica está sujeita a dupla regulação: primeiro, um mecanismo genético intrínseco pelo qual os genes que codificam elementos estruturais como a FLG são submetidos a mutações ou variantes e, segundo, uma inflamação subjacente que modula a expressão da epiderme componentes estruturais, agravando ainda mais a disfunção da barreira. Se a função de barreira epidérmica geneticamente determinada ou uma desregulação da resposta imune inata ou adaptativa representam o *primum movens* na DA permanece obscura. Por isso, o papel do sistema imunológico inato em estágios posteriores da doença deve ser explorado, uma vez que ainda não está claro se apenas o combate à inflamação pode ser necessário e suficiente para o controle a longo prazo da DA (PALLER et al., 2019; YANG et al., 2020; BIEBER, 2021).

A polarização imune Th2 é acompanhada por sensibilização de IgE a alérgenos ambientais e proteínas próprias e tem papel fundamental em distúrbios atópicos. No entanto, o papel exato da alergia mediada por IgE e autoimunidade na DA permanece incerto, embora seja relevante para comorbidades relacionadas à DA. Sendo assim, os eventos imunológicos sequenciais e/ou cumulativos subjacentes ao fenótipo clínico complexo são fundamentais para a compreensão do valor das terapias direcionadas para vias distintas, como resposta de Th2, Th17 e/ou Th22 (BIEBER, 2021).

A geração da sensação de coceira e o ciclo coceira-arranhão são cada vez mais considerados sob uma perspectiva neuroimunológica (YOSIPOVITCH; BERGER; FASSETT, 2019). O reflexo do prurido contribui para uma maior ruptura da função da barreira epidérmica, dano aos queratinócitos e ativação de células dendríticas locais, que por sua vez, ativarão ainda mais a resposta imune adaptativa e subsequente reação inflamatória. No entanto, se a coceira pode ocorrer na DA sem inflamação, ainda é uma questão de debate (YOSIPOVITCH; BERGER; FASSETT, 2019; EDSLEV; AGNER; ANDERSEN, 2020; BIEBER, 2021).

5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DA possui manifestações clínicas variadas (AVENA-WOODS; 2017; FISHBEIN et al., 2020; NEDOSZYTKO et al., 2020). Pode ser classificada de acordo com a idade, em estágios, e relacionada à topografia do acometimento. Seu diagnóstico é feito clinicamente através de anamnese de qualidade e exame físico, que depende diretamente da apresentação clínica da doença (AVENA-WOODS; 2017; BIEBER, 2021; RAIMONDO; LEMBO, 2021).

As manifestações da DA variam de acordo com a idade do paciente, marcando as fases infantil (iniciada no nascimento até a puberdade) e a adulta (NEDOSZYTKO et al., 2020; DAVARI et al., 2021; RAIMONDO; LEMBO, 2021). No neonato, a xerose pode acometer o indivíduo por inteiro, excluindo a área das fraldas. Sinais e sintomas costumam aparecer aos seis meses de vida, evoluindo até os cinco anos de idade (AVENA-WOODS, 2017; MOCANU et al., 2021). Em pacientes adultos, observa-se lesões eritematosas e liquenificadas devido ao tempo de acometimento da doença, prevalecendo em mãos, pés, cabeça e pescoço. Em mulheres, é comum acometimento de área mamilar e periorbital. Prurido intenso e erupção cutânea são as principais queixas em todas as faixas etárias, desencadeadas pela pele xerótica desses pacientes, o que reduz a qualidade de vida de maneira importante (YOSIPOVITCH; BERGER; FASSETT, 2019; NEDOSZYTKO et al., 2020; NEWSOM et al., 2020; DAVARI et al., 2021; FANG et al., 2021; MOCANU et al., 2021; RAIMONDO; LEMBO, 2021; SCHMIDT; STRONG, 2021).

A fase aguda da doença é marcada pelo aparecimento simétrico de pápulas e vesículas exsudativas que podem formar crostas. Edema é uma característica das lesões que acompanha o processo inflamatório instalado. Geralmente, concentram-se em regiões extensoras do corpo e em cabeça e pescoço até os dois anos de idade e nas flexuras de

crianças mais velhas, joelho e cotovelo em especial, embora também possam avançar para outras áreas (DAVARI et al., 2021; MOCANU et al., 2021; RAIMONDO; LEMBO, 2021). Quando presente em face, tende a acometer a região perioral. A fase subaguda apresenta sinais intermediários, com placas eritematosas mal definidas e formação de escamas finas não aderentes na pele (STEFANOVIC; FLOHR; IRVINE, 2019). A fase crônica, por sua vez, é caracterizada por espessamento cutâneo e liquenificação, visualizada como lesões secas e descamativas, muitas vezes despigmentantes. O acometimento se torna mais intenso com o tempo de doença, gerando susceptibilidade de infecção em regiões escoriadas (DAVARI et al., 2021; WANG et al., 2021). Em períodos de crise, essas fases coexistem, fomentando a diversificação clínica da doença (AVENAWOODS, 2017; BIEBER, 2020; MOCANU et al., 2021; RAIMONDO; LEMBO, 2021).

O curso da doença é influenciado por fatores emocionais e ambientais (STEFANOVIC; FLOHR; IRVINE, 2019; DAVARI et al., 2021; FANG et al., 2021). Insônia, falta de concentração e estresse são algumas complicações relacionadas ao prurido, o que contribui para o agravamento do bem-estar do indivíduo e podem levar a surtos (MOCANU et al., 2021; SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021; WANG et al., 2021). Pode estar associada também a outras manifestações alérgicas, como asma, rinite, oftalmopatias, alergia alimentar, alterações de mucosas, distúrbios digestivos e eczemas no geral, o que se denomina de marcha atópica (STEFANOVIC; FLOHR; IRVINE, 2019; DAVARI et al., 2021; FANG et al., 2021; MOCANU et al., 2021; SCHMIDT; STRONG, 2021; SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021).

6 DIAGNÓSTICO

A DA é diagnosticada clinicamente por meio de uma boa história da doença e exame físico. No qual o diagnóstico e tratamento precoce se tornam importantes para evitar complicações da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (AVENAWOODS, 2017; FISHBEIN et al., 2020; DAVARI et al., 2021)

- Os critérios de Hanifin-Rajka (HR) são bastante abrangentes e considerados o “padrão ouro” no diagnóstico de DA (Tabela 1). Existem também os critérios do The United Kingdom Working Party (UKWP), que são uma versão simplificada dos critérios de HR e, usualmente, funcionam melhor no diagnóstico de crianças do que de adultos (Tabela 2) (FISHBEIN et al., 2020).

Os critérios diagnósticos do HR são complexos, e demandam que 3 dos 4 critérios maiores e 3 dos 23 critérios menores estejam presentes para que confirmem o diagnóstico

de DA. O UKWP, de forma simplificada, exige que haja 1 critério obrigatório e 3 dos 5 critérios principais e nenhum requisito para testes laboratoriais para que a DA seja diagnosticada (AVENA-WOODS, 2017).

A marcha atópica, também chamada marcha alérgica, é de grande valor para diagnosticar a DA, principalmente em pacientes pediátricos, onde dermatoses eczematosas são comuns e de difícil diagnóstico diferencial. É uma sequência que se inicia com a DA, partindo para sintomas alérgicos: alergias alimentares, asma e rinite alérgica (YANEVA; DARLENSKI, 2021). Recentemente, a relação da DA com outras patologias tem sido estudada, principalmente com doenças crônicas como: hipertensão, diabetes, doenças cardíacas, psicopatologias e doenças autoimunes. Nesse contexto, as conclusões até então correlacionam a gravidade da DA com a presença dessas comorbidades (TAMAGAWA-MINEOKA; KATOH, 2020; YANEVA; DARLENSKI, 2021).

As lesões da DA seguem uma linha de diferenciação dependendo da idade. Em bebês, as lesões são comuns nas bochechas, braços e pernas, poupando as áreas das fraldas; costumam também apresentar mais edema, escoriações e um eritema mais intenso. Na infância, as lesões ficam mais pálidas, predominam nas flexuras de braços e pernas, há também coceira e descamação. Em adolescentes e adultos há um padrão mais disseminado, quando comparado à infância, mantendo as flexuras de braços e pernas e aparecendo mais lesões em outras áreas como palmas das mãos e pálpebras (TORRES et al., 2019; TAMAGAWA-MINEOKA; KATOH, 2020).

Os níveis séricos de imunoglobulina E (IgE) são marcadores biológicos triáveis antes da apresentação de sinais clínicos da doença nas crianças, identificando aquelas que possuem maior risco de desenvolver DA e a marcha atópica. O aumento do nível sérico de IgE total ou específica para alérgenos divide os indivíduos atópicos em dois tipos: DA não associada a IgE (“intrínseca”) e DA associada a IgE (“extrínseca”). Quando há o fator IgE adjunto, assim como com a presença clínica da marcha atópica, a prevenção pode ser melhor aplicada e o diagnóstico se torna facilitado (TORRES et al., 2019; WILLIAMS; CHALMERS, 2020). Existem pacientes que não alcançam os níveis de IgE sérico alterados, porém, apresentam IgE para alérgenos específicos em altos títulos, demonstrando a importância de se testar tais alérgenos. O desafio para os próximos anos no uso desses marcadores biológicos é definir quais alérgenos específicos merecem uso. Vale salientar que, conforme o desenvolvimento do sistema imunológico e com aumento

da idade dos indivíduos, tais marcadores característicos mudam de prioridade (YANEVA; DARLENSKI, 2021).

TABELA 1: Critérios de Hanifin-Rajka

Critérios maiores (3 ou mais)
Prurido
Morfologia e distribuição típica <ul style="list-style-type: none"> • Liquenificação em áreas de flexura em adultos • Envolvimento facial e em regiões de extensão na infância
Dermatite crônica ou cronicamente recidivante
História pessoal ou familiar de atopia

Critérios menores (3 de 23 devem ser atendidos)	
Xerose	Escurecimento orbital
Ictiose /palmas hiperlineares/ceratose pilar	Palidez facial/eritema facial
Reatividade imediata do teste cutâneo	Pitiríase alba
IgE sérica elevada	Pregas anteriores do pescoço
Idade precoce de início	Prurido ao transpirar
Tendência para infecções cutâneas	Intolerância à lã e solventes lipídicos
Tendência a dermatite inespecífica da mão/pé Eczema do mamilo	Dermografismo branco ou branqueamento tardio para agente colinérgico Hipersensibilidade alimentar
Queilite	Acentuação perifolicular
Conjuntivite recorrente	Curso influenciado por fatores ambientais e/ou emocionais
Dobras infraorbitais de Dennie-Morgan	Ceratocone
Catarata subcapsular anterior	

Fonte: FISHBEIN et al., 2020; AVENA-WOODS C, 2017.

Tabela 2: Critérios do The United Kingdom Working Party

Critério Obrigatório:
Prurido nos últimos 12 meses
Critérios Principais (3 ou mais):
Idade de início menor que 2 anos
História de envolvimento de áreas de flexura

História de pele geralmente seca
História pessoal de outra doença atópica ou, em crianças <4 anos, história de doença atópica em parente de primeiro grau
Dermatite em região de flexura visível

Fonte: FISHBEIN et al., 2020.

7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Há muitas condições de pele semelhantes que são passíveis de confusão, coexistência e/ou agravamento da DA, que devem ser excluídas ao diagnosticá-la. O diagnóstico diferencial inclui a dermatite seborreica, sarna, dermatite de contato, psoríase, linfoma cutâneo de células T, dermatite alérgica de contato, entre outras afecções cutâneas. A pitiríase alba, queratose pilar, ictiose vulgar e dermatografismo, são dermatoses que podem estar associadas ou podem ser confundidas com a DA. É importante o histórico de medicação em adultos, uma vez que as lesões cutâneas medicamentosas podem mimetizar a DA (AVENA-WOODS, 2017; FISHBEIN et al., 2020).

A dermatite seborreica, doença inflamatória que, sobretudo na infância, período em que pode se apresentar associada ou separada, é de difícil distinção. Ela se diferencia por não apresentar escoriações, não resulta em comprometimento do sono e tem sua resolução anterior aos dois anos de idade. As lesões são espessas, gordurosas, brancas, esbranquiçadas ou amareladas e podem se apresentar com hipopigmentação em pacientes com pele mais escura. A psoríase tem uma descamação mais proeminente e aparece em região de face e das fraldas, além das unhas, o que eventualmente auxilia no diagnóstico diferencial (AVENA-WOODS, 2017).

A dermatite de contato, a dermatite mais comum, que apresenta eritema e edema, pode complicar a DA. Outro diagnóstico diferencial é a sarna, resposta alérgica ao *Sarcoptes scabiei*, tem início gradual e outros membros da família apresentam coceira no mesmo período, podendo ser distinta por papulovesículas vermelhas pequenas ou lesões eczematosas (FISHBEIN et al., 2020).

Também precisam ser excluídas doenças raras como a síndrome de hiper-IgE (HIES), síndrome de Netherton e a síndrome de Omenn, que podem se distinguir por apresentar erupção cutânea ao nascimento ou logo após e pela presença de outras características (FISHBEIN et al., 2020). Testes genéticos são importantes para fazer a diferenciação da DA, além das características clínicas de cada uma. No caso da HIES a

erupção aparece no couro cabeludo e na face, apresentando-se como uma foliculite eosinofílica. Essa síndrome ocorre por diversas mutações genéticas e, conforme a mutação, há uma apresentação. Mutações STAT3, na maioria das vezes, aparecem como abscessos, já mutações DOCK8 estão associadas a infecções virais de pele. Nas síndromes de Netherton e Omenn pode haver a erupção cutânea do recém-nascido, déficit de crescimento e diarreia crônica (FISHBEIN et al., 2020).

A DA que inicia na idade adulta é mais heterogênea, quando comparada a DA da infância. A morfologia e distribuição das lesões são mais variadas e aparecem com maior frequência na cabeça, pescoço, mãos e pés (FISHBEIN et al., 2020).

8 TRATAMENTO

A melhor compreensão do mecanismo da DA tem revolucionado o tratamento da doença, a partir da descoberta de novos alvos terapêuticos. Feitos importantes, já que a resposta ao tratamento com as terapias disponíveis é limitada e, muitas vezes, inespecífica. Atualmente, tem-se disponível ou em desenvolvimento o tratamento direcionado às vias da doença (NEWSOM et al., 2020; BIEBER, 2021). Tendo isso em vista, os objetivos do tratamento da DA são condutas multifatoriais, das quais dependem de medidas não farmacológicas e farmacológicas, sendo prescrita de acordo com o grau da doença (FISHBEIN et al., 2020).

Por ser uma patologia de curso crônico, as erupções cutâneas e pruridos intensos afetam de forma significativa a qualidade de vida. É de grande importância incluir a terapia não medicamentosa como a educação do paciente e/ou do cuidador a respeito da doença, para assim evitar fatores que a desencadeiam (YOSIPOVITCH; BERGER; FASSETT, 2019; AHN et al., 2020)

Segundo Fishbein et al. (2020), todos os portadores de DA terão que aderir às medidas não farmacológicas para prevenção de crises agudas, como utilizar hidratantes neutros em toda a pele após banhos diários, evitando cremes e sabonetes com produtos alérgenos e não se submeter a extremos de calor, frio ou umidade (WILLIAMS; CHALMERS, 2020).

De acordo com Kangmo et al. (2020), várias formulações estão sendo usadas para crianças no tratamento de DA, alternando entre medicamentos orais, injetáveis e tópicos (DRUCKER et al., 2020; NEWSOM et al., 2020). Devendo também excluir a presença de outros diagnósticos que podem vir concomitantes, como por exemplo, a infecção por

S. aureus e a disbiose microbiana que estão associados à gravidade da DA (AHN et al., 2020; FISHBEIN et al., 2020; DAVARI et al., 2021; WANG et al., 2021).

Em conformidade com Bieber (2021), uma das formas de abordar a patologia em questão é restaurando a barreira protetora da pele, sendo adaptada conforme a gravidade da DA. Hidratantes e emolientes permanecem como a melhor droga para restaurar a função de barreira epidérmica, melhorando a perda de água e o ressecamento da pele. Associado, utiliza-se o petrolato, que apresentou melhora da barreira epidérmica, além de contribuir para melhora da função antimicrobiana (NEWSOM et al., 2020; WILLIAMS; CHALMERS, 2020).

Em tratamento farmacológico, as drogas têm se mostrado eficiente, sendo o objetivo de modificar as cadeias α do receptor de IL-4, PDE4 e subunidade α do receptor de IL-31, TSLP, IL-13, IL-22, OX40, AHR, ou seja, modificar as moléculas-chave que constituem a inflamação da pele (KANGMO et al., 2020).

Apenas faz-se necessário o tratamento sistêmico quando a DA não é controlada com terapia tópica já otimizada. Dentre os agentes imunomoduladores sistêmicos convencionais utilizados inclui-se CsA e AZA. Tratando-se de terapia sistêmica deve-se também considerar a fototerapia (DAVARI et al., 2021).

Visando um tratamento tópico, no mercado encontra-se a CBL, uma droga não esteroide. A droga atua na inibição da PDE-4, pois os pacientes que apresentam uma maior quantidade da enzima, aumentam a produção de citocinas que contribuem para o aparecimento dos sintomas da DA. Esse tratamento tópico também auxilia na diminuição do prurido, que é muito comum nesses pacientes (FISHBEIN et al., 2020).

A CsA é uma droga imunomoduladora utilizada para o tratamento da DA grave. De acordo com Davari et al. (2021), ela é eficaz no manejo de crianças, por ter um efeito rápido com uma boa resposta. Sua ação se dá através da inibição da calcineurina, que ocasiona a redução da transcrição de IL-2, gerando um declínio no número de células T CD4+ e CD8+ ativadas na epiderme. Sua resposta é eficaz quando utilizada, porém o retorno dos sintomas são comuns após a suspensão da droga. Outro ponto negativo são os efeitos colaterais em longo prazo, que podem incluir deficiência renal, hipertensão, hipertrigliceridemia, hirsutismo, hipertrofia gengival e dores articulares ou musculares (FISHBEIN et al., 2020)..

Além disso, Davari et al. (2021) cita que outras drogas são usadas como *off-label* para a afecção, sendo uma delas a AZA, análogo de purinas, que se mostra eficaz para a população pediátrica, com melhora das manifestações da DA em até 5 semanas. Seu

mecanismo de ação inibe o metabolismo das purinas e a divisão celular, quando incorporado ao DNA e RNA, além disso, altera as funções de células T, células B e células apresentadoras de antígenos (DAVARI et al., 2021).

Atualmente, é utilizado para o tratamento de DA moderada e grave o anticorpo monoclonal humano: DLB. Seu mecanismo se dá pela ligação direta à subunidade α do receptor de IL-4, que bloqueia a sinalização a favor de IL-4 e IL-13 (DAVARI et al., 2021). O DLB, é o único aprovado pela FDA dos EUA indicado para manejo da DA moderada a grave em pacientes com 6 anos ou mais, considerado como terapia de primeira linha para DA. O qual mostrou em estudos ser bem tolerado, hoje atua como transformador do cenário terapêutico da DA (DAVARI et al., 2021; AHN et al., 2020).

Conforme Fishbein et al. (2020), o anticorpo tem um resultado efetivo nos pacientes, restaurando os genes envolvidos na barreira epidérmica e cessando o funcionamento dos marcadores de proliferação na pele, resultando em normalização da camada epidérmica. De acordo com Davari et al. (2021), o DLB pode apresentar alguns efeitos adversos, como reações no local da injeção e conjuntivite, porém ainda continua sendo a melhor escolha em DA moderada a grave, sendo a relação benefício/risco positiva na qualidade de vida da população pediátrica.

9 CONCLUSÃO

Diante da revisão feita, verificou-se que DA é uma condição inflamatória crônica que agride o tecido cutâneo. Tal afecção tem características inflamatórias crônicas recidivante da pele, multifacetada, comumente associada a outras manifestações atópicas. Trata-se de uma afecção de pele mais comum em crianças, de modo que os cuidados nessa faixa etária são específicos. FLG, transglutaminases, queratinas e proteínas intercelulares são responsáveis pela função epidérmica, de modo que, quando defeituosas, facilitam a penetração de alérgenos e microbianos na pele. A desregulação imune e o metabolismo lipídico são fatores importantes para seu agravamento. A DA é diagnosticada clinicamente por meio de uma boa história da doença e exame físico. O manejo terapêutico é limitado e, muitas vezes, inespecífico. Ainda assim, todos os portadores de DA terão que aderir às medidas não farmacológicas para prevenção de crises agudas, bem como seguir os parâmetros farmacológicos, quando se tratar de situações crônicas.

REFERÊNCIAS

- AHN, K. et al. **Recent advances in atopic dermatitis.** *Current Opinion in Immunology*, v. 66, p. 14–21, out. 2020.
- AVENA-WOODS, C. **Overview of atopic dermatitis.** *The American journal of managed care*, v. 23, n. 8 Suppl, 2017.
- BIEBER, T. **Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease.** *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 21, n. 1, p. 21–40, 20 ago. 2021.
- DAVARI, D. R. et al. **Current Perspectives on the Systemic Management of Atopic Dermatitis.** *Journal of Asthma and Allergy*, v. Volume 14, p. 595–607, jun. 2021.
- DRUCKER, A. M. et al. **Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis.** *JAMA Dermatology*, v. 156, n. 6, p. 659, 1 jun. 2020.
- EDSLEV, S.; AGNER, T.; ANDERSEN, P. **Skin Microbiome in Atopic Dermatitis.** *Acta Dermato Venereologica*, v. 100, n. 12, p. adv00164, 2020.
- FANG, Z. et al. **Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review.** *Frontiers in Immunology*, v. 12, 14 jul. 2021.
- FISHBEIN, A. B. et al. **Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection.** *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 8, n. 1, p. 91–101, jan. 2020.
- KIM, J.; KIM, B. E.; LEUNG, D. Y. M. **Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications.** *Allergy and Asthma Proceedings*, v. 40, n. 2, p. 84–92, 1 mar. 2019.
- MOCANU, M. et al. **Atopic Dermatitis—Beyond the Skin.** *Diagnostics*, v. 11, n. 9, p. 1553, 27 ago. 2021.
- NEDOSZYTKO, B. et al. **Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 18, p. 6484, 4 set. 2020.
- NEWSOM, M. et al. **New and Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis.** *Drugs*, v. 80, n. 11, p. 1041–1052, 9 jun. 2020.
- PALLER, A. S. et al. **The microbiome in patients with atopic dermatitis.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 143, n. 1, p. 26–35, jan. 2019.
- RAIMONDO, A.; LEMBO, S. **Atopic Dermatitis: Epidemiology and Clinical Phenotypes.** *Dermatology Practical & Conceptual*, p. e2021146, 29 out. 2021.
- SCHMIDT, A. D.; STRONG, C. G. **Current understanding of epigenetics in atopic dermatitis.** *Experimental Dermatology*, v. 30, n. 8, p. 1150–1155, jun. 2021.
- SROKA-TOMASZEWSKA, J.; TRZECIAK, M. **Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 8, p. 4130, 16 abr. 2021.
- STEFANOVIC, N.; FLOHR, C.; IRVINE, A. D. **The exposome in atopic dermatitis.** *Allergy*, v. 75, n. 1, p. 63–74, 19 ago. 2019.

TAMAGAWA-MINEOKA, R.; KATOH, N. **Atopic Dermatitis: Identification and Management of Complicating Factors.** International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 8, p. 2671, 11 abr. 2020.

TORRES, T. et al. **Update on Atopic Dermatitis.** Acta Médica Portuguesa, v. 32, n. 9, p. 606, 2 set. 2019.

WANG, V. et al. **The infectious complications of atopic dermatitis.** Annals of Allergy, Asthma & Immunology, v. 126, n. 1, p. 3–12, jan. 2021.

WILLIAMS, H.; CHALMERS, J. **Prevention of Atopic Dermatitis.** Acta Dermato Venereologica, v. 100, n. 12, p. adv00166, 2020.

YANEVA, M.; DARLENSKI, R. **The link between atopic dermatitis and asthma - immunological imbalance and beyond.** Asthma Research and Practice, v. 7, n. 1, dez. 2021.

YANG, G. et al. **Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis.** International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 8, p. 2867, 20 abr. 2020.

YOSIPOVITCH, G.; BERGER, T.; FASSETT, M. S. **Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis.** Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 34, n. 2, p. 239–250, 12 nov. 2019.