

Dermatite atópica: aspectos etiopatogênicos, métodos diagnósticos e condutas terapêuticas

Atopic dermatitis: etiopathogenic aspects, diagnostic methods and therapeutic approaches

DOI:10.34117/bjdv9n3-220

Recebimento dos originais: 24/02/2023

Aceitação para publicação: 29/03/2023

Laís Nogueira Monteiro

Graduanda de Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna

Endereço: Rodovia MG 431, Km 45, Itaúna - MG, CEP: 35680-142

E-mail: laismonteiro@outlook.com

Adrieli Valdira Scheffler

Graduada em Medicina pela Faculdade São Leopoldo Mandic

Instituição: Centro Universitário Lusíada (UNILUS)

Endereço: Rua Oswaldo Cruz, 179, Boqueirão, Santos, São Paulo, CEP: 11045-101

E-mail: adrielidermato@gmail.com

Luciana do Prado Rocha

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto

Instituição: Fundação Hospital Santa Lydia

Endereço: Rua Tamandaré, 434, Ribeirão Preto - SP, CEP: 14085-070

E-mail: lucianadopradorocha@gmail.com

Anna Maíra Massad Conte

Graduada em Medicina pela Universidade Estácio de Sá - Campus Lapa

Instituição: UBS Vila União - Nazareth Costa Dos Santos (UBS-União)

Endereço: R. dos Industriários, 17, Alvarenga, São Bernardo do Campo - SP,
CEP: 09853-140

E-mail: medannamairamassad@gmail.com

Christina Santos Barbosa

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte

Endereço: Av. Professor Mário Werneck, 1685, Buritis, Belo Horizonte - MG,
CEP: 30575-180

E-mail: schrisbarbosa@gmail.com

Emanuele Aluize de Menezes

Graduada em Medicina pela União das Faculdades dos Grandes

Lagos, São José do Rio Preto - SP

Instituição: Unidade de Pronto Atendimento (UPA) - Zona Noroeste

Endereço: Av. Jovino de Mello, 927, Areia Branca, Santos - SP, CEP: 11089-001

E-mail: emanuelemenezes90@yahoo.com.br

Gabriela Sartor Fiorese

Graduada em Medicina pela Universidade de Marília (UNIMAR)
Instituição: Centro Universitário Lusíada (UNILUS)
Endereço: Rua Oswaldo Cruz, 179, Boqueirão, Santos, São Paulo, CEP: 11045-101
E-mail: gabriela.fiorese@hotmail.com

Karenn Parreiras Pires Barcaro

Graduada em Medicina pela Universidade do Grande Rio - Campus Duque de Caxias
Instituição: Hospital São Francisco - Bauru
Endereço: Rua Gustavo Maciel, 15-15, Centro, Bauru, São Paulo - SP, CEP: 17015-321
E-mail: karennparreiras@gmail.com

Maria Paula Agacy Schiochet

Graduada em Medicina pela Faculdades Pequeno Príncipe
Instituição: Hospital Regional Hans Dieter Schmidt - Joinville
Endereço: Rua Xavier Arp, S/N, Boa Vista, Joinville - SC, CEP: 89227-680
E-mail: mariapapaula@yahoo.com.br

Fernanda Vicente Velucci

Graduada em Medicina pela Faculdade Santa Marcelina (FASM)
Instituição: Hospital Heliópolis - São Paulo
Endereço: Rua Cônego Xavier, 276, Sacomã, São Paulo - SP, CEP: 04231-030
E-mail: fernanda.velucci@gmail.com

RESUMO

A dermatite atópica (DA) caracteriza-se por uma doença cutânea crônica, pruriginosa e inflamatória que ocorre, mais frequentemente, em crianças, apesar de também afetar adultos, a qual afeta significativamente o bem-estar e a qualidade de vida dos portadores. Etiologicamente, sabe-se que a DA é multifatorial e está relacionada com fatores genéticos, ambientais, epigenéticos, hormonais, entre outros. Em virtude da sua variedade etiológica, a epidemiologia é variada e a incidência depende de diversos fatores. Contudo, sabe-se que consiste em uma patologia presente em cerca de 20% das crianças em todo o mundo e possui prevalência de 10% em adultos. A patogênese ainda carece de esclarecimentos, mas está relacionada a defeitos na barreira epidérmica, resposta imune alterada e interrupção do equilíbrio microbiano. As manifestações clínicas decorrentes da DA são muito amplas, sendo o prurido e a pele, caracteristicamente, sensível e seca as mais comuns. No que tange ao diagnóstico, este é, frequentemente, clínico, baseado na história de evolução e características clínicas das lesões, o que pode ser avaliado por alguns critérios. A análise histopatológica é sugestiva e varia com o estágio agudo ou crônico da lesão biopsiada. Alguns exames complementares podem ser úteis, como o nível sérico de IgE, o qual costuma se apresentar elevado na maioria dos pacientes. O manejo terapêutico é imprescindível, a fim de evitar evolução do quadro e piora substancial na qualidade de vida. Inicialmente, vale ressaltar os cuidados gerais, como evitar contato com alérgenos ou rotina de banhos muito quentes. Ademais, pode-se utilizar o tratamento farmacológico, com medicações tópicas ou sistêmicas, nos casos mais graves, sendo que o uso dos emolientes ainda constitui a base do tratamento. Por fim, sendo a DA uma doença multifatorial, o seu tratamento necessita de uma abordagem multidisciplinar, a qual demonstra resultados promissores e eficazes.

Palavras-chave: dermatite, dermatite atópica, dermatologia, eczema.

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is characterized by a chronic, pruritic and inflammatory skin disease that occurs more frequently in children, although it also affects adults, which significantly affects the well-being and quality of life of sufferers. Etiologically, AD is known to be multifactorial and related to genetic, environmental, epigenetic, and hormonal factors, among others. Due to its etiological variety, the epidemiology is varied and the incidence depends on several factors. However, it is known that it is a pathology present in about 20% of children worldwide and has a prevalence of 10% in adults. The pathogenesis is still unclear, but it is related to defects in the epidermal barrier, altered immune response, and disruption of the microbial balance. The clinical manifestations resulting from AD are very broad, with pruritus and skin that is characteristically sensitive and dry being the most common. The diagnosis is often clinical, based on the history of evolution and clinical features of the lesions, which can be evaluated by some criteria. The histopathological analysis is suggestive and varies with the acute or chronic stage of the biopsied lesion. Some complementary tests can be useful, such as the serum IgE level, which is usually high in most patients. The therapeutic management is essential in order to avoid the evolution of the clinical picture and a substantial worsening in quality of life. Initially, it is worth emphasizing general care, such as avoiding contact with allergens or very hot bath routines. Moreover, pharmacological treatment can be used, with topical or systemic medications, in the most severe cases, and the use of emollients is still the basis of treatment. Finally, since AD is a multifactorial disease, its treatment requires a multidisciplinary approach, which shows promising and effective results.

Keywords: atopic dermatitis, dermatitis, dermatology, eczema.

1 INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) ou eczema atópico (EA) se caracteriza como uma dermatose inflamatória crônica, recorrente e não infecciosa. Seu acometimento está presente, principalmente, na população pediátrica com desenvolvimento em 50-60% dos casos no primeiro ano de vida e em 90% até os 5 anos de idade. Entretanto, pode afetar pessoas já na fase adulta que tiveram seu início na infância ou desenvolvimento recente, tendo uma prevalência de 10% ao longo da vida (FRAZIER W; BHARDWAJ N, 2020; SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021). A complexidade de sua etiologia ainda não é totalmente conhecida, pois há envolvimento de muitos fatores como a idade do paciente, predisposição genética, etnia, estilo de vida e fatores ambientais (PAVEL et al., 2022).

Em sua fisiopatologia observa-se envolvimento de defeitos na barreira epidérmica, resposta imune alterada e interrupção do equilíbrio microbiano (SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021). Acerca da sintomatologia da DA, essa varia conforme a distribuição das lesões e idade, sendo o principal sintoma o prurido acompanhado de pele sensível e seca (FRAZIER W; BHARDWAJ N, 2020). A

classificação da gravidade pode ser pontuada com o *Scoring of Atopic Dermatitis*, levando em consideração a extensão, intensidade das lesões, prurido e a dificuldade no sono (FISHBEIN et al., 2020).

Para seu diagnóstico não há necessidade de exames laboratoriais, apenas avaliação clínica (FRAZIER W; BHARDWAJ N, 2020). Para isso, alguns critérios são úteis, como os critérios de Hanifin e Rajka e os critérios de consenso da Academia Americana de Dermatologia (AAD), os quais continuam sendo os mais usados em todo o mundo para realizar o diagnóstico clínico de DA (TORRES et al., 2019). Sendo a DA uma doença multifatorial, o seu tratamento necessita de uma abordagem de múltiplos fatores. Há necessidade de manejar o prurido, inflamação, infecções bacterianas e a hidratação, considerando idade do paciente e a gravidade do quadro (SALVATI; COSMI; ANNUNZIATO, 2021).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes da dermatite atópica, sobretudo no tocante à etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e manejo.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2023. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *atopic dermatitis, treatment, diagnosis, results, eczema*. Foram encontrados 1478 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 13 artigos pertinentes à discussão.

4 EPIDEMIOLOGIA

A DA é uma doença inflamatória crônica espalhada globalmente que afeta cerca de 1 em cada 10 indivíduos durante sua vida. O número de pessoas afetadas pela DA é significativo, com ao menos 230 milhões de indivíduos acometidos ao redor do globo. A condição é mais prevalente em indivíduos de 0 a 5 anos, com a prevalência estimada em 10-20% de crianças afetadas e 7-14% dos adultos (BYLUND et al., 2020). Nos últimos anos, a incidência da doença cresceu, particularmente em regiões desenvolvidas como o

Japão (2,1%), União Europeia (3,5%) e Estados Unidos (4,4%). Enquanto a prevalência varia em populações geneticamente similares, sendo que alguns países industrializados passaram por um aumento na prevalência de 2 a 3 vezes durante as últimas décadas (TORRES et al., 2019).

A incidência da DA é mais comum na infância, com cerca de metade dos casos iniciando nos primeiros seis meses de vida e 60% durante o primeiro ano, sendo que até o quinto ano de vida é que surgem a maioria dos casos (80-90%) (TORRES et al., 2019). A maioria dos casos de DA são geralmente considerados leves, entretanto, 10-18% dos indivíduos lidam com DA severa. Entre as crianças com DA, aproximadamente 67% são diagnosticadas com doença leve e 33% com a apresentação moderada a severa (BYLUND et al., 2020). Vale salientar que os casos severos parecem ser mais prevalentes na população adulta. Pacientes com DA encaram uma mortalidade maior que a população geral no quesito de condições alérgicas alimentares, asma e rinite alérgica. Não obstante, a DA é associada a um risco aumentado no desenvolvimento de dermatite de contato e infecções de pele (WANG et al., 2021).

5 ETIOLOGIA

A DA compreende-se como um processo inflamatório crônico, recidivante e pruriginoso tipicamente diagnosticado na infância, sendo 50% diagnosticados no primeiro ano de vida e 85% aos 5 anos de idade. Entretanto, não exclui-se a possibilidade de diagnóstico na idade adulta, embora esse seja em menor porcentagem, presente em cerca de 26% dessa população (FISHBEIN et al., 2020). Acerca da sua etiologia, sabe-se que é muito complexa e ainda não pôde ser totalmente descoberta, uma vez que há múltiplos fatores envolvidos, como idade do paciente, etnia, estilo de vida, predisposição genética e fatores ambientais (PAVEL et al., 2022).

Entretanto, a base fisiopatológica da DA ampara-se na disfunção da barreira cutânea e desregulação imune do indivíduo, o que será discutido posteriormente nesse artigo. Em relação aos fatores genéticos, pode-se citar a história familiar de doença atópica que abrange rinite alérgica e asma. Outro ponto importante são os fatores imunológicos, tais como elevação da imunoglobulina E (IgE), maior sensibilidade à alérgenos e aumento de resposta por linfócitos T (Th2). A depressão imune celular também contribui para a DA e está intrinsecamente relacionada às infecções cutâneas secundárias como herpes simples e molusco contagioso (WANG et al., 2021).

Somado a esses, existem também os defeitos na barreira da pele, uma vez que, devido ao fato de a pele dos pacientes atópicos apresentarem um estrato córneo mais fino, há comprometimento na diferenciação dos queratinócitos terminais. Sendo assim, há maior perda de água transepidérmica, facilitando a doença (WANG et al., 2021).

6 FISIOPATOLOGIA

A DA possui uma etiologia complexa, incluindo fatores genéticos, imunológicos e ambientais, os quais causam anormalidades de barreira cutânea e disfunções imunológicas (YANG et al., 2020). Dentre os fatores mais importantes estão: distúrbios genéticos, defeito na barreira epidérmica, resposta imune alterada e equilíbrio microbiológico perturbado da pele. Além disso, os aspectos ambientais devem ser considerados (SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021).

6.1 ANORMALIDADES DE BARREIRA CUTÂNEA

A epiderme desempenha um papel crucial como barreira física e funcional, e os defeitos da barreira cutânea são os achados patológicos mais significativos na pele com DA (KIM; KIM; LEUNG, 2019). Os principais contribuintes para a patogênese das anormalidades da barreira cutânea incluem diminuição da filagrina, ceramidas e peptídeos antimicrobianos; aumento da serina protease (SP); diminuição dos inibidores de SP; e junções celulares desordenadas (YANG et al., 2020). Vale ressaltar que uma barreira epidérmica danificada não só leva ao desenvolvimento de DA, mas também aumenta a sensibilização a alérgenos e contribui para o risco de alergia alimentar (AA) e hiper-reatividade das vias aéreas (KIM; KIM; LEUNG, 2019).

6.2 ALTERAÇÕES NOS LIPÍDEOS

Diminuições na ceramida na pele lesional e não lesional de pacientes com DA são observadas de forma única, especialmente naqueles com anormalidades da filagrina. Além disso, sabe-se que a proporção de ceramida e colesterol é reduzida nestes pacientes. No estrato córneo de pacientes com DA, um pH aumentado e uma atividade serina proteinase elevada promovem a inativação e degradação da esfingomielinase ácida e β -glucocerebrosidase, que são as enzimas necessárias para a síntese de ceramidas. Uma atividade elevada de serina proteinase reduz a secreção do corpo lamelar através da sinalização do ativador do plasminogênio tipo 2 (PAR2) e resulta na transferência anormal de várias substâncias que são secretadas do corpo lamelar (YANG et al., 2020).

Em última análise, isso está relacionado ao estrato córneo reduzido relatado em pacientes com DA. Além disso, as cascatas de citocinas que são observadas em várias doenças de pele associadas à DA e anormalidades da barreira cutânea reduzem a síntese de ceramida aumentando os níveis de interferon alfa (IFN- α). Nas lesões de pacientes com DA, os comprimentos das cadeias de ceramida, ácidos graxos livres e ácidos graxos esterificados também são encurtados, o que causa anormalidades na organização lipídica epidérmica e resulta em alterações da permeabilidade na barreira epidérmica (YANG et al., 2020).

6.3 ALTERAÇÕES NA FILAGRINA

A filagrina (FLG) é uma importante proteína estrutural, responsável pela queratinização, hidratação e funções peptídicas antimicrobianas da pele. É um componente importante dos grânulos de ceratohialina (KGs), que são depósitos de proteínas sem membrana, os quais, eventualmente, contribuem para a formação de uma barreira achatada de células mortas na superfície da pele. Sabe-se que anormalidades genéticas relacionadas à filagrina estão fortemente associadas à DA (YANG et al., 2020). Recentemente, foi demonstrado que os produtos de degradação da FLG no primeiro ano de vida são mais baixos na bochecha em comparação com o cotovelo e a ponta nasal, além de mais lentos para atingir níveis de maturidade, o que sustenta a importância da FLG na patogênese da DA infantil. Isso pode explicar a predileção pela DA nas bochechas na primeira infância (KIM; KIM; LEUNG, 2019).

6.4 ALTERAÇÕES NAS JUNÇÕES CELULARES

As junções celulares são barreiras intracelulares extremamente complexas que controlam seletivamente a permeabilidade celular de materiais solúveis. Na barreira cutânea, estão presentes nas membranas celulares dos queratinócitos da camada granular epidérmica e, atuam assim, como uma segunda barreira física na epiderme. Junções celulares alteradas são atribuídas à função de barreira cutânea anormal na DA (YANG et al., 2020).

6.5 FATORES GENÉTICOS E IMUNOLÓGICOS

Recentemente, tanto no aspecto da barreira cutânea, quanto no aspecto imunológico, foram descobertas mutações genéticas. Com relação à barreira da pele, normalmente há uma mutação no gene da FLG com perda de função (LoF) no gene que

a codifica. Entre 10% e 40% dos pacientes com DA apresentam essa mutação, caracterizando risco aumentado de DA grave com início mais precoce, persistência mais longa e infecções de pele (KIM; KIM; LEUNG, 2019; SALVATI; COSMI; ANNUNZIATO, 2021). A patogênese relacionada à disfunção imune na DA envolve aumento dos níveis séricos de imunoglobulina E (IgE), sensibilização a alérgenos, predominância de citocinas T-helper 2 (Th2), aumento de células T expressando antígeno cutâneo associado a linfócitos, aumento da expressão de FcεRI em células dendríticas inflamatórias da epiderme e células de Langerhans e aumento da expressão de linfopoetina estromal tímica (TSLP) (YANG et al., 2020).

Polimorfismos de vários genes da via imune estão associados a um risco aumentado de DA por meio de alternâncias na via de sinalização Th2. A regulação positiva de interleucina (IL) 4 e IL-13 reduz a expressão de FLG, o que leva a defeitos da barreira cutânea. Um ganho de polimorfismos funcionais dos receptores de citocinas tipo 2 (IL-4R e IL-13R) também está implicado na patogênese da DA. Outros genes relacionados ao sistema imunológico que contribuem para o desenvolvimento da DA incluem IL-31, IL-33, transdutor de sinal e ativador da transcrição (STAT), linfopoetina estromal tímica (TSLP) e seus receptores (IL-7R e TSLPR), fator regulatório de interferon 2, receptor Toll-like 2 e alta afinidade Gene do receptor IgE (FcεRI) α em populações específicas. Além disso, estudos recentes demonstraram que os polimorfismos do receptor da vitamina D e a variante do citocromo P450 família 27 subfamília A membro 1 (CYP27A1) estão associados à DA. CYP27A1 é conhecido por estar envolvido no metabolismo da vitamina D3, que desempenha um papel essencial na modulação imune (KIM; KIM; LEUNG, 2019).

Mecanismos epigenéticos são hereditários e podem regular a expressão gênica sem alterar a sequência de DNA. Há evidências crescentes que demonstram que exposições ambientais induzem alterações epigenéticas e DA através da modificação do DNA e regulação pós-transcricional mediada por micro-RNA (KIM; KIM; LEUNG, 2019). Historicamente, modelos experimentais que são baseados no teste de contato atópico mostraram um processo patogênico bifásico na DA: na fase aguda, a DA é uma doença mediada por células Th2, enquanto uma mudança para células Th1 promove a fase crônica. Como consequência do dano à barreira epidérmica, antígenos penetram na pele, quimiocinas (CCL17, CCL22) são produzidas e citocinas epiteliais e alarminas (IL-25, IL-33 e TSLP) são liberadas. Esses eventos resultam na ativação de células linfóides inatas residentes na pele tipo 2 (ILC2) e polarizam as células Th em direção a Th2 com a

produção de IL-4, IL-13 e IL-5. Além da ativação da inflamação do tipo 2, as vias incluindo Th1, Th17 e Th22 também estão envolvidas, resultando em inflamação mista. A pele com DA lesional aguda mostra principalmente respostas imunes Th2 e Th22. A persistência de Th2 e Th22 e a ativação sustentada de respostas Th1 e Th17 caracterizam a DA crônica. A quimiocina CCL17, também conhecida como timo e quimiocina regulada por ativação (TARC), um quimioatraente de células Th2, correlaciona-se com a gravidade clínica da DA, tanto na linha de base quanto durante a terapia (SALVATI; COSMI; ANNUNZIATO, 2021).

6.6 MICROBIOMA

Os microrganismos (MO) que vivem na pele criam um sistema de comensalismo com o hospedeiro. Participam de processos metabólicos, mantêm um estado imunológico adequado influenciando o sistema imunológico inato e adquirido, protegem contra MO patogênicos e apoiam a ação da barreira epidérmica. A diversidade de espécies e a alta estabilidade ao longo do tempo caracterizam o microbioma da pele saudável. A perturbação e disfunção de vários MO levam a doenças, incluindo DA. Está provado que a composição e diversidade de MO na pele diferem entre pessoas com eczema e pessoas saudáveis. Na pele atópica, houve uma redução de bactérias comensais dos gêneros *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium* e do tipo *Proteobacteria* com aumento para o gênero *Staphylococcus* em geral (*S. aureus* em particular) (SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021).

Alterações na microbiota quantitativa e qualitativa podem ocorrer antes da manifestação clínica da doença (SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021). A investigação em nível de espécie da DA 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. *S. aureus* coloniza a pele com DA e tem papéis fundamentais no desenvolvimento e exacerbação da DA; além de poder induzir expansão de células B independente de células T; regular citocinas pró-inflamatórias, como TSLP, IL-4, IL-12 e IL-22; e estimular a degranulação dos mastócitos, o que resulta em desvio de Th2 e inflamação cutânea (KIM; KIM; LEUNG, 2019).

Sabe-se que os comensais estafilocócicos da microbiota normal podem modular a resistência da pele e proteger contra o desenvolvimento da DA. Além disso, intervenções terapêuticas como tratamentos tópicos com corticosteróides, inibidores de calcineurina ou mesmo hidratantes e emolientes em pacientes com DA podem restaurar a função de

barreira e normalizar o microbioma da pele. Dessa forma, a redução da diversidade do microbioma se correlaciona com a gravidade da doença e o aumento da colonização por bactérias patogênicas (SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021).

7 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O principal sintoma da DA é o prurido, além de uma pele caracteristicamente sensível e seca, o que pode gerar um impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos. (FRAZIER W;BHARDWAJ N, 2020; BIEBER, 2021). A DA é marcada por lesões que são estigmas da doença como: xerose cutânea (ictiose vulgar), hiperlinearidade palmar, dupla prega de Dennie-Morgan, escurecimento da pele ao redor dos olhos, afinamento ou perda do terço externo das sobrancelhas (sinal de Hertoghe), pitiríase alba, entre outros (Figura 1) (TOKURA; HAYANO, 2022).

A sintomatologia, assim como a distribuição das lesões da DA varia conforme a idade do paciente (FRAZIER W;BHARDWAJ N, 2020). Cerca de 80% dos casos da doença iniciam no primeiro ano de vida ou na infância e se apresentam na forma de pápulas, placas ou manchas eritematosas em regiões de face, mãos, tronco, couro cabeludo e pescoço. Crianças em idades mais avançadas possuem lesões típicas em regiões flexoras (fossas antecubitais e poplíteas, punhos e tornozelos). Já as lesões da DA que surgem na idade adulta apresentam maior heterogeneidade em sua morfologia e distribuição. Frequentemente assumem caráter crônico na forma de placas eritematosas e/ou liqueificadas em regiões da cabeça, pescoço, mãos e pés (FISHBEIN et al., 2020; FRAZIER W;BHARDWAJ N, 2020; (BIEBER, 2021).

Embora o curso da DA seja heterogêneo e a sua trajetória possa ser variável, um grupo de pacientes pode apresentar um padrão típico de progressão de doenças atópicas ao longo da vida conhecido como “marcha atópica”. Após as lesões da DA, aparecem alergias alimentares, depois asma e por último a rinite alérgica (Figura 2) (FISHBEIN et al., 2020).

Por fim, existem escores de gravidade como o Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD), que avalia a extensão, a intensidade das lesões e do prurido e as dificuldades no sono. A classificação da gravidade é obtida seguindo uma pontuação: <10 = muito leve; 10-28.9 = leve; 29-48.9 = moderado; grave = 49-103. Esses escores se tornaram especialmente relevantes nos últimos anos tanto para a prática clínica, como para o desenvolvimento de estudos científicos, uma vez que traduz mais objetividade na avaliação dos sintomas da DA (FISHBEIN et al., 2020).

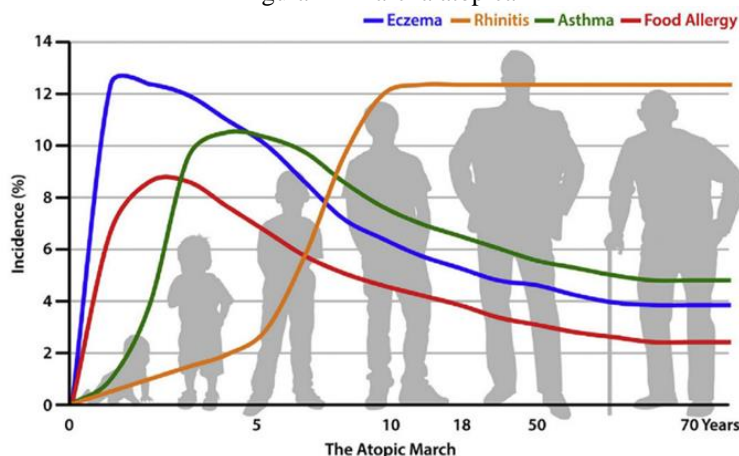
Figura 1 - Lesões típicas de DA



Legenda: lesões típicas de DA. A: ictiose vulgar. // B: hiperlinearidade palmar. // C: Paroníquia e eczema de mão. // D: sinal de Hertoghe. // E: linha de Dennie-morgan. // F: líquen amiloidoso.

Fonte: TOKURA; HAYANO, 2022

Figura 2 - Marcha atópica



Legenda: As evidências sugerem umnexo causal entre o surgimento da DA e o aparecimento subsequente de outras doenças atópicas ao longo do tempo.

Fonte: FISHBEIN et al., 2020

8 DIAGNÓSTICO

A DA tem o diagnóstico, majoritariamente, clínico, sem necessidade de exames laboratoriais adicionais (FRAZIER W;BHARDWAJ N, 2020). Não há teste diagnóstico específico ou biomarcador laboratorial patognomônico para o diagnóstico de DA (TORRES et al., 2019). A maioria dos pacientes são diagnosticados e tratados usando os critérios obrigatórios, como: prurido, evolução da doença e história pessoal e/ou familiar de atopia; além de características associadas que sugerem o diagnóstico, mas são inespecíficas, como a liquenificação (FRAZIER W;BHARDWAJ N, 2020).

A característica mais típica da DA é a elevação dos níveis séricos de IgE total ou específica para alérgenos; contudo, não está presente em todos indivíduos. Tal achado

pode distinguir as duas formas da doença: DA não associada a IgE ("intrínseca") e DA associada a IgE ("extrínseca") (TORRES et al., 2019).

Para auxiliar o diagnóstico, vários critérios foram propostos ao longo do tempo, mas os critérios originais de Hanifin e Rajka continuam sendo os mais amplamente usados em todo o mundo. Os critérios de Hanifin e Rajka e os critérios de consenso da Academia Americana de Dermatologia (AAD) distinguem os chamados essenciais, comuns e característicos associados da DA, além de serem úteis no cenário clínico (Tabela 1). Por fim, sabe-se que as biópsias de pele podem ajudar a excluir outras doenças comuns que mimetizam, coexistem ou complicam a DA (TORRES et al., 2019).

Tabela 1 - Critérios diagnósticos pela Academia Americana de Dermatologia (AAD) para DA

CRITÉRIOS DA ACADEMIA AMERICANA DE DERMATOLOGIA PARA DERMATITE ATÓPICA	
CRITÉRIOS ESSENCIAIS: precisam estar presentes para o diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - História crônica ou recidivante - Eczema (agudo, subagudo, crônico) - Prurido - Morfologia típica e padrão específico de idade*
CRITÉRIOS IMPORTANTES: ajudam no diagnóstico (observado na maioria dos casos)	<ul style="list-style-type: none"> - Atopia (história pessoal ou familiar) - Idade precoce de início - Aumento de IgE - Xerose
CRITÉRIOS ASSOCIADOS: sugerem o diagnóstico, mas não são específicos	<ul style="list-style-type: none"> - Resposta vascular atípica (palidez facial, dermografismo branco) - Queratose pilar, pitíriase alba, hiperlinearidade palmar ou alterações periorbitais - Acentuação perifolicular, liquenificação ou prurigo nas lesões
*Padrões incluem: face, pescoço, envolvimento da face extensora em crianças, lesões flexurais atuais ou prévias em qualquer idade e aumento da extensão e crescimento das lesões em região axilar	

Fonte: FRAZIER W; BHARDWAJ N, 2020

9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial de DA é diverso e extenso, devendo ser avaliado de forma minuciosa, a fim de evitar tratamento inadequado. Importantes diagnósticos diferenciais são psoríase, linfoma cutâneo de células T, dermatose paraneoplásica, a qual pode se manifestar com características clássicas da DA, mimetizando outras malignidades, incluindo linfomas. Em crianças, algumas patologias podem ser excluídas ao realizar o diagnóstico DA, são elas: dermatite seborreica, sarna, dermatite de contato e psoríase (Tabela 2) (FISHBEIN et al., 2020).

Outras doenças cutâneas raras podem entrar como diagnóstico diferencial da DA e estarem relacionadas com imunodeficientes como por exemplo: síndrome de hiper-IgE (HIES), síndrome de Netherton e síndrome de Omenn, as quais se diferenciam, principalmente, pelo exantema cutâneo ao nascer ou logo após o nascimento (FRAZIER W; BHARDWAJ N, 2020).

Tabela 2 - Diagnóstico diferencial da DA

Diagnóstico	Morfologia*	Idade	Etiologia	Outras características
Dermatite de Contato	Vesículas eritematosas	Todas as idades	Reação hipersensibilidade	Erupção cutânea ocorre no local da exposição
Linfoma cutâneo células T	Manchas secas, eritematosas	Raro em crianças	Desconhecida	Erupção se desenvolve lentamente
Dermatite Herpetiforme	Vesículas e Pápulas simétricas	Raro em crianças	Autoimune	Associada com sensibilidade ao glúten
Impetigo	Crostas melicéricas	Comum em crianças	Bactérias	Muito contagiosa

Líquen Simples Crônico	Circunscrito, escamas grossas	Raro em crianças	Escoriação crônica	Associado com estresse e ansiedade
Molusco Contagioso	Pápulas aglomeradas	Comum em crianças	Vírus	Resolve espontaneamente em meses
Eczema Numular	Eritema anular	Raro em crianças	Desconhecida	Podem durar semanas ou meses
Psoríase	Manchas eritematosas com escamas prateadas	Raro em crianças	Imunomediada	Unhas podem estar envolvidas
Escabiose	Pápulas eritematosas lineares	Todas as idades	Parasitas	Prurido intenso noturno
Dermatite Seborreica	Escamas amareladas ou acinzentadas	Todas as idades	Desconhecida	Distribuição em face e couro cabeludo
Tinea Corporis	Manchas eritematosas, anulares com bordas escamosas elevadas	Comum em crianças	Fungos	Comum nas dobras do corpo
Urticária	Pápulas ou placas eritematosas	Incomum em crianças	Imunomediada	Usualmente se resolve em menos de 24 horas

Exantema Viral	Máculas e pápulas eritematosas difusas	Comum em crianças	Viral	Resolve após a doença.
*- apresentações em comum				

Fonte: FRAZIER W; BHARDWAJ N, 2020

10 TRATAMENTO

O tratamento da DA necessita da abordagem de múltiplos fatores como o prurido, a inflamação, a infecção bacteriana e a hidratação. É necessário manejar o paciente gradualmente, considerando a idade e o quadro de gravidade da doença (SALVATI; COSMI; ANNUNZIATO, 2021).

Iniciando pelo banho, é indicado na frequência de 1 vez ao dia, com água morna, durante 5 a 10 minutos. Deve ser utilizado sabonete sem corante, sem perfume, hiporreativo. O banho é importante para hidratação e limpeza da pele, removendo irritantes, bactérias e outros alérgenos. Após a secagem, é recomendado a aplicação do emoliente, visando auxiliar a selagem da umidade (FRAZIER W; BHARDWAJ N, 2020). Além disso, acrescentando ao manejo básico da doença, é de extrema importância evitar fatores desencadeantes do quadro como alimentos, aeroalérgenos e extremos de temperatura e umidade (FISHBEIN et al., 2020).

O uso dos emolientes é a base do tratamento. Atuam no reparo da barreira cutânea, reduzindo o prurido, além de prolongar o tempo de recidivas e amenizar sintomas de fase aguda (SALVATI; COSMI; ANNUNZIATO, 2021). Devem ser aplicados de 1 a 2 vezes ao dia, produtos sem fragrância, com maior teor de lipídeos e menor teor de água (FRAZIER W; BHARDWAJ N, 2020).

A terapia anti-inflamatória local é considerada a abordagem de primeira linha em quadros não graves. Nela, incluem o uso de corticoides tópicos, inibidores tópicos de calcineurina (tacrolimus e pimecrolimus) e, mais recentemente aprovado, o crisaborol (BIEBER, 2021). Ademais, aplicar, frequentemente, hidratantes apropriados, misturas lipídicas fisiológicas e lipídios predominantes em ceramida, melhora a função de barreira da pele, diminui a colonização bacteriana, reduz a perda de água transepidermica, melhora a hidratação e reduz a necessidade do uso de corticoesteróides tópicos (KIM; KIM; LEUNG, 2019).

Os corticoides tópicos devem ser aplicados no local 2 vezes ao dia, até que se adquira a melhora das lesões (até 2 semanas). Em geral, possuem bom perfil de segurança. Contudo, tem efeitos adversos que incluem telangiectasias, atrofia, estrias e hipopigmentação da pele. Por isso, em áreas como axilas, face, superfícies flexoras e pescoço, é indicado o uso de baixa potência. Em surtos graves, a terapia de média a alta potência pode ser instituída para obter controle em menor tempo (Tabela 3) (FRAZIER W; BHARDWAJ N, 2020).

Tabela 3 - Corticoides tópicos

Potência	Classe	Corticóide	Preparação	Custo
Alta	I	Clobetasol 0.05%	Pomada, creme, loção, gel, espuma, solução	\$50 60g
Muito Alta	II	Fluocinonide 0.05%	Pomada, creme, gel, solução	\$40 60g
Média-alta	III	Betametasona valerato 0.1%	Pomada, creme, loção, espuma	\$20 45g
Média	IV	Triamcinolona acetonida 0.1%	Pomada, creme, loção	\$10 30g
Média-baixa	V	Propionato de fluticasona 0.005%	Pomada, creme, loção	\$20 60g
Baixa	VI	Desonida 0.05%	Pomada, creme, loção	\$55 60g
Muito Baixa	VII	Hidrocortisona 2.5%	Pomada, creme, loção	\$10 28,4g

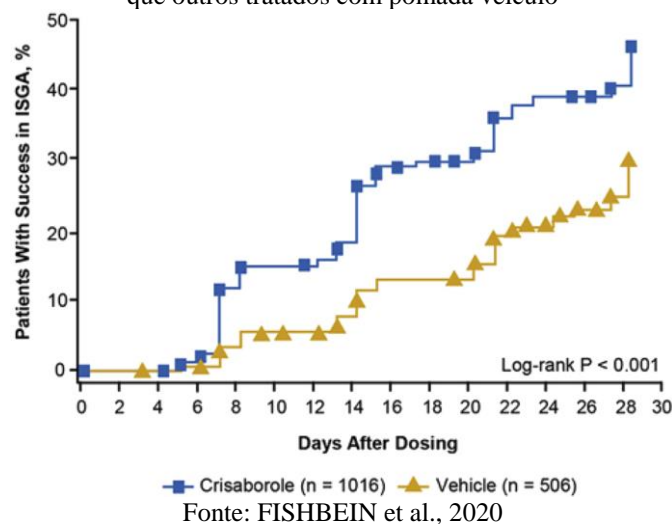
Fonte: FRAZIER W; BHARDWAJ N, 2020

Inibidores tópicos de calcineurina (creme de pimecrolimus 1% e pomada de tacrolimus 0,03% e 0,1%) podem ser usados em áreas de pele sensível. A aplicação 2 vezes por semana de tacrolimus pode diminuir os quadros de recidiva (SALVATI; COSMI; ANNUNZIATO, 2021). São imunomoduladores poupadores de esteroides, podendo ser usados como primeira linha em dupla terapia com os corticoides tópicos ou em segunda linha nos quadros de moderado a grave. Ambos reduzem a inflamação e o prurido, e não causam atrofia da pele (FRAZIER W; BHARDWAJ N, 2020).

O crisaborol é um inibidor seletivo da fosfodiesterase 4 (PDE4), que é um mediador intracelular da inflamação que degrada o monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). A diminuição do cAMP libera citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (IL-2,

IL-4 e IL-31), que contribuem para o quadro de DA (FISHBEIN et al., 2020). Foi aprovado pela Food And Drug Administration (FDA) em 2016, na formulação tópica de pomada 2%, para quadros leve a moderados em pacientes com dois anos ou mais (Figura 3) (SALVATI; COSMI; ANNUNZIATO, 2021).

Figura 3 - Pacientes tratados com crisaborol alcançaram o desfecho primário dos estudos mais cedo do que outros tratados com pomada veículo



Em relação à terapia sistêmica na DA, os anti-histamínicos H1 são amplamente utilizados para o tratamento do prurido, mas seus efeitos são limitados e não há evidências para corroborar que anti-histamínicos não sedativos reduzem a coceira (KIM; KIM; LEUNG, 2019; SALVATI; COSMI; ANNUNZIATO, 2021). Pacientes com distúrbios do sono devido ao prurido, podem se beneficiar de anti-histamínico sedativo oral como difenidramina ou hidroxizina (FRAZIER W; BHARDWAJ N, 2020).

A terapia sistêmica tradicional inclui corticosteróides na dose diária de 0,5mg/kg/dia e devem ser utilizados em tratamento de curto prazo por até 1 semana, na fase aguda. Ciclosporina A, que pode ser utilizada na dose de 3 a 5 mg/kg/dia por até 2 anos; azatioprina na dose de 2 a 3mg/kg/dia, metotrexato 5 a 15mg/semana e micofenolato mofetil 2g/dia, que podem ser utilizados no manejo da DA grave (SALVATI; COSMI; ANNUNZIATO, 2021).

Vale ressaltar que antibióticos não devem ser usados no arsenal terapêutico da DA, devendo ser prescrito apenas para tratar infecções bacterianas secundárias (FRAZIER W; BHARDWAJ N, 2020; KHADKA et al., 2021). Além da terapia sistêmica tradicional, a forma grave de DA também conta com a terapia biológica através de

anticorpos monoclonais, os quais podem agir diretamente em uma citocina ou um receptor e modular a resposta inflamatória (SALVATI; COSMI; ANNUNZIATO, 2021).

O Dupilumab foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para o tratamento da DA moderada a grave em adultos. Possui como alvo a subunidade da cadeia alfa do receptor IL-4 e atua bloqueando as vias IL-4 e IL-13, inibindo a resposta Th2. Sua eficácia e segurança foram demonstradas em vários ensaios clínicos. Outros anticorpos monoclonais estão em estudo na DA, com o objetivo de inibir principalmente a inflamação tipo 2 (FISHBEIN et al., 2020). Nemolizumab, um anticorpo monoclonal anti-IL-31R α , apresentou-se eficaz no controle do prurido em pacientes com DA. No entanto, estudos avaliando a sua eficácia e sua segurança a longo prazo ainda estão em andamento (SALVATI; COSMI; ANNUNZIATO, 2021).

Inibidores da JAK representam uma nova fronteira no arsenal terapêutico da DA, exercendo um importante impacto imunofarmacológico, bloqueando as vias de transdução de sinal de múltiplos receptores de citocina tipo I e II. Podem ser utilizadas tanto na formulação tópica, graças ao seu baixo peso molecular, quanto na formulação sistêmica. O Delgocitinib tópico foi primeiro inibidor tópico da JAK disponível, e melhorou sinais e sintomas clínicos de DA em crianças e adultos, com boa tolerância. O Baricitinib, um inibidor oral de JAK, forneceu melhora dos sinais e sintomas clínicos de DA e foi eficaz e seguro a longo prazo (BIEBER, 2021; SALVATI; COSMI; ANNUNZIATO, 2021).

11 CONCLUSÃO

Em suma, a DA é uma doença inflamatória crônica da pele que afeta principalmente crianças e jovens adultos. Caracteriza-se por um conjunto de sintomas, incluindo prurido, eritema, descamação, exsudação e liquenificação. A sua fisiopatologia envolve uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais, incluindo uma resposta imunológica desregulada e uma barreira cutânea disfuncional. O diagnóstico baseia-se principalmente na avaliação clínica dos sintomas e sinais da pele. O tratamento consiste em medidas gerais de cuidados com a pele, incluindo hidratação regular e uso de emolientes. Somado a isso, o tratamento farmacológico pode envolver o uso de corticosteroides tópicos, imunomoduladores tópicos, fototerapia e terapia sistêmica. Embora a dermatite atópica seja uma doença crônica, muitos pacientes experimentam remissão espontânea ou melhora significativa dos sintomas com o tempo. O controle adequado dos sintomas e a prevenção de complicações, como infecções secundárias da

pele, são essenciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com dermatite atópica. Novas terapias estão sendo desenvolvidas e testadas para melhorar ainda mais o tratamento dessa condição.

REFERÊNCIAS

- 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.
- FRAZIER W;BHARDWAJ N. **Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment.** American family physician, v. 101, n. 10, 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.
- TORRES, T. et al. **Update on Atopic Dermatitis.** Acta Médica Portuguesa, v. 32, n. 9, p. 606–613, 2 set. 2019.
- 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.
- 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.
- SALVATI, L.; COSMI, L.; ANNUNZIATO, F. **From Emollients to Biologicals: Targeting Atopic Dermatitis.** International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 19, p. 10381, 26 set. 2021.
- TOKURA, Y.; HAYANO, S. **Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype.** Allergology International, v. 71, n. 1, p. 14–24, jan. 2022.
- BYLUND, S. et al. **Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review.** Acta Dermato Venereologica, v. 100, n. 12, p. adv00160, 2020.
- WANG, V. et al. **The infectious complications of atopic dermatitis.** Annals of Allergy, Asthma & Immunology, v. 126, n. 1, p. 3–12, jan. 2021.
- PAVEL, P. et al. **Atopic Dermatitis: The Fate of the Fat.** International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 4, p. 2121, 14 fev. 2022.
- KHADKA, V. D. et al. **The Skin Microbiome of Patients With Atopic Dermatitis Normalizes Gradually During Treatment.** Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 11, 24 set. 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.