



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA SOFIA COSTA NINA

ECZEMA ATÓPICO – DA FISIOPATOLOGIA AO TRATAMENTO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROFESSORA DOUTORA ANA TODO BOM

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

MARÇO, 2017

Índice

Resumo	4
Introdução	5
Metodologia	7
Definição	8
Epidemiologia	9
Clínica	10
Diagnóstico e escalas de avaliação	12
Comorbilidades e impacto da doença	16
Etiologia	17
Fisiopatologia	20
1. Disfunção da barreira cutânea	20
i. Fisiologia normal da pele	20
ii. A disfunção da barreira no eczema atópico	23
2. Disfunção do sistema imunitário	25
i. Polarização Th2.....	25
ii. A inflamação cutânea no eczema atópico	26
1) Fase aguda	28
2) Fase crónica.....	32
3) Pele sã.....	34
3. A alteração da colonização da pele e o papel do <i>S. Aureus</i>	34
Tratamento	38

1. Tratamento não farmacológico.....	39
i. Emolientes	40
ii. Limpeza da pele.....	42
iii. Evicção de desencadeantes	42
iv. Abordagem educacional	42
2. Tratamento farmacológico	43
i. Tópico	43
1) Corticosteroides.....	44
2) Terapia <i>Wet wrap</i>	46
3) Inibidores da calcineurina	47
4) Preparação com alcatrão.....	49
ii. Sistémico.....	49
1) Anti-inflamatórios.....	49
2) Anti-histamínicos.....	51
3) Fototerapia	52
iii. Adjuvante.....	53
1) Antimicrobianos e antibacterianos	53
2) Antivíricos	54
3) Antifúngicos	54
4) Imunoterapia.....	54
3. Perspetivas terapêuticas	55
i. Inibidores da Fosfodiasterase-4	55
ii. Anti-histamínicos H4.....	56
iii. Agentes biológicos.....	56
iv. Têxteis biofuncionais.....	58

Conclusão	61
Referências Bibliográficas	65

Resumo

O eczema atópico é uma dermatose crónica e recorrente com impacto significativo socioeconómico e na qualidade de vida. A sua fisiopatologia assenta na tríade de disfunção da barreira cutânea, resposta inflamatória orquestrada por linfócitos T auxiliares (T helper-Th) e alteração do microbioma cutâneo. A disfunção da barreira depende de fatores endógenos e exógenos e traduz-se numa pele com xerose e mais permissiva ao contato com antigénios e alérgenos. A resposta inflamatória depende, na fase aguda, de linfócitos Th2 e Th22 e das citocinas IL-4 e IL-13. Na fase crónica, o perfil de linfócitos é Th1 e Th2 e, em menor quantidade, Th17 e Th22. (1, 2) Além das células do sistema imunitário, os queratinócitos também contribuem ativamente para o processo inflamatório. A inflamação agrava a disfunção e vice-versa. O prurido que depende de várias vias agrava as lesões através do ciclo de prurido-*scratching*-prurido. O aumento da colonização de *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) contribui para a disfunção da barreira e do sistema imunitário, agravando as lesões. O tratamento preconizado é escalonado com base na gravidade da clínica e atua na tentativa de restaurar a integridade da barreira cutânea e diminuir o processo inflamatório local. A hidratação com emolientes é transversal. A maioria faz tratamento com corticosteroides e inibidores da calcineurina tópicos numa estratégia reativa ou proactiva. Em casos mais graves pode ser necessário tratamento sistémico com corticosteroides e imunossupressores. Agentes antimicrobianos são um tratamento adjuvante. A procura de agentes com melhor relação risco/benefício e melhor adesão terapêutica demonstrou resultados promissores, destacando-se os inibidores da fosfodiesterase-4, os agentes biológicos como o anticorpo Dupilumab e os têxteis biofuncionais.

Palavras-chave: Eczema atópico, Fisiopatologia, Patogénese, Tratamento.

Introdução

O eczema atópico é uma das dermatoses mais comuns no mundo. (3) Caracteriza-se por ser uma doença inflamatória crónica e recorrente com surtos de lesões eczematosas de localização variável, pruriginosas numa pele caracterizada por xerose. (3) Atinge preferencialmente as crianças com uma prevalência estimada de 15-20% mas pode continuar-se, ou até mesmo surgir de novo, na idade adulta. (4)

O eczema atópico é uma doença de causa multifatorial cuja etiologia ainda não está esclarecida mas parece depender de uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Além das comorbilidades associadas e de um impacto socioeconómico significativo (4), esta doença associa-se a uma diminuição importante na qualidade de vida. Afeta não só os doentes, mas também os seus cuidadores, tanto mais quanto maior for a gravidade da clínica. (5) É, por isso, fundamental um controlo adequado das suas manifestações clínicas, o que muitas vezes não é conseguido principalmente nos casos de maior gravidade. Uma vez que este insucesso terapêutico pode advir de um conhecimento insuficiente sobre a fisiopatologia da doença, este tema é alvo de vários estudos na tentativa de melhor o esclarecer. Os mecanismos são complexos e dependem da disfunção da barreira cutânea, da desregulação imunitária e da alteração do microbioma cutâneo.

O seu tratamento tem como objetivos fundamentais a remissão das lesões, a prevenção da sua recorrência e o tratamento das comorbilidades, nomeadamente infeções cutâneas e prurido. Apesar da existência de orientações terapêuticas bem estabelecidas, têm sido feitos vários estudos para identificar novos e mais eficazes agentes terapêuticos.

O presente artigo tem como objetivo uma revisão da literatura existente sobre o eczema atópico, com especial enfoque nos artigos mais recentes sobre os seus mecanismos fisiopatológicos e o seu tratamento. Será feita, numa primeira parte, uma abordagem geral

da doença que inclui a sua definição, epidemiologia, clínica, escalas de avaliação de gravidade, comorbilidades e etiologia. Numa segunda parte, serão abordados, então, os principais mecanismos fisiopatológicos e, numa terceira parte, o tratamento preconizado. Serão ainda discutidas outras perspectivas terapêuticas.

Metodologia

Para a realização deste trabalho foi feita uma pesquisa bibliográfica na base de dados *Pubmed* de artigos em três línguas: inglês, português e espanhol. A pesquisa foi realizada utilizando um conjunto de *strings* e termos *Medical Subject Headings* (MeSH) para obter artigos que abordassem o eczema atópico de uma forma global e artigos específicos sobre a sua fisiopatologia e o seu tratamento. Foram pesquisados essencialmente artigos publicados nos últimos 5 anos, embora pontualmente se tenham incluído alguns artigos anteriores, considerados relevantes na análise deste tema. A pesquisa foi realizada entre os meses de Setembro de 2016 e Janeiro de 2017. Por vezes, a mesma *string* foi utilizada mais do que uma vez com o propósito de obter mais conteúdo e mais atualizado. A avaliação e seleção dos artigos foram feitas com base na informação contida e na existência de consenso com outros estudos lidos.

Na pesquisa dos artigos foram utilizadas as *strings* que seguidamente se referem:

- “atopic eczema” OR “atopic dermatitis”
- (“atopic eczema “ OR “atopic dermatitis”) AND “epidemiology” [Majr]
- (“atopic eczema” OR “atopic dermatitis”) AND “diagnosis” [Majr]
- (“atopic eczema “ OR “atopic dermatitis”) AND “genetics” [Majr]
- (“atopic eczema “ OR “atopic dermatitis”) AND “pathogenesis” [Majr]
- (“atopic eczema” OR “atopic dermatitis”) AND “pathophysiology” [Majr]
- (“atopic eczema” OR “atopic dermatitis”) AND “treatment” [Majr]
- (“atopic eczema” OR “atopic dermatitis”) AND “pruritus” [Majr]

Definição

O termo eczema atópico refere-se à manifestação clínica de eczema em indivíduos considerados atópicos.

As lesões de eczema traduzem-se por inflamação da pele, com eritema, vesiculação e exsudação, geralmente associadas a prurido, (6) caracterizando-se a atopia por ser uma predisposição pessoal ou familiar para desenvolver patologia alérgica (1). Os indivíduos atópicos tendem a produzir imunoglobulinas do tipo IgE em resposta a doses baixas de alérgenos, mantendo assim concentrações séricas de IgE superiores aos indivíduos não atópicos. (2) No entanto, estima-se que apenas 70-80% dos doentes com eczema atópico tenham níveis aumentados de IgE, podendo ser feita uma classificação do eczema em extrínseco e intrínseco, com níveis aumentados e níveis normais de IgE, respetivamente. Como o fenótipo parece ser semelhante, estas duas entidades poderão, na realidade, ser diferentes manifestações do espectro da mesma doença. Para evitar esta distinção, alguns autores consideram que a atopia pode ser definida como a tendência familiar para desenvolver respostas Th2 contra antígenos comuns, nomeadamente ambientais e alimentares, podendo ser, segundo os mesmos, IgE mediada, mediada por células ou mista.(7) Neste sentido, o eczema incluir-se-á no tipo misto. (7)

Clinicamente, o eczema atópico surge associado a outras patologias de base atópica, nomeadamente a asma, a rinite e alergia alimentar. Estas patologias estão frequentemente associadas e muitas vezes existe uma típica sequência temporal entre elas - «marcha atópica», que se inicia pelo eczema seguindo-se a asma e a rinite. (8, 9) Apesar desta sequência, e embora se identifiquem mecanismos plausíveis que eventualmente a justifiquem, não existe ainda evidência acerca da sua relação causal. (9) Laboratorialmente, é comum a estas patologias eosinofilia periférica e aumento dos níveis séricos de IgE.(10)

Como tal, alguns autores consideram que estas doenças traduzem diferentes manifestações específicas de órgão de uma mesma patologia sistêmica. (8, 10, 11) A pele funcionaria, assim, como local de sensibilização primária, precedendo a sensibilização nas vias aéreas. (12)

Epidemiologia

A epidemiologia do eczema atópico é complexa e varia essencialmente de acordo com a faixa etária e a localização geográfica. (3)

O eczema tem início, na maioria das vezes, em idade pediátrica. Estima-se que 50% dos casos sejam diagnosticados até ao 1 ano de idade e 85% até aos 5 anos. (3) A faixa etária mais afetada é, portanto, a das crianças, com uma prevalência estimada nesse grupo etário de 15-20%. (4)

Dos casos com início na infância, algumas séries estimam que em 70% haverá uma remissão do eczema até à adolescência. (3) Contudo, outros estudos sugerem que esta prevalência esteja sobrestimada. A persistência parece ser tanto maior quanto mais cedo tiver início a doença e mais grave for a sua apresentação.(13)

Em relação aos adultos, a prevalência não é consensual na literatura. Algumas séries estimam que afete 1 a 3% (3) dos adultos, contudo outras sugerem que possa atingir até 10 % dos adultos. (14) Para isso, contribuem o aumento do número de casos de persistência da doença após a infância e o aumento da incidência doença com início no adulto. (14)

Além da permanência do eczema atópico com início na infância, existem também uma forma de eczema do adulto(3) e uma forma de eczema geriátrico.(15)

Quanto à variação da prevalência com a localização geográfica, existem diferenças substanciais entre países e que se têm alterado ao longo do tempo (2, 3).

Os de maior prevalência são os países desenvolvidos, como o Reino Unido e a Nova Zelândia. (15) Nestes pensa-se que tenha sido atingido um plateau na prevalência do eczema que se estima em 20% da população afetada ao longo da vida. (15) Esta prevalência aumentada nos países desenvolvidos pode ser justificada pela hipótese da higiene, defendendo esta que a redução nas exposições a micro-organismos conduz a uma redução da capacidade do sistema imunitário para resistir à inflamação atópica. (7)

No entanto, nos países em desenvolvimento, a prevalência tem aumentado. Nas últimas décadas, verificou-se um aumento de 2-3 vezes, particularmente nas crianças mais jovens, entre os 6-7 anos. (3) Tem-se assistido, assim, a uma mudança de paradigma, emergindo como zonas de prevalência alta outras regiões, tais como a América latina e o sudeste da Ásia. (3)

Clínica

O eczema atópico é uma patologia que se caracteriza por uma grande heterogeneidade clínica e imprevisibilidade de evolução com diversos surtos e remissões. Podem, contudo, ser identificadas na maioria dos doentes três fases da doença: aguda, subaguda e crónica. (16) A primeira caracteriza-se pela presença, ao exame objetivo, de lesões vesiculares com exsudato seroso e formação de crosta e lesões de escoriação. (16) A segunda caracteriza-se por placas e pápulas eritemato-escamosas e a última por lesões de liquenificação. (16, 17) Transversalmente, os doentes apresentam prurido e xerose.

O fenótipo do eczema atópico varia substancialmente com a idade de início da doença, com as áreas atingidas, com a elevação de biomarcadores séricos como a IgE e na taxa de complicações infecciosas. (16)

A morfologia das lesões e a sua distribuição dependem essencialmente da faixa etária do doente. Neste sentido e para melhor sistematizar a evolução da localização das lesões pode ser feita a divisão em eczema do lactente/ primeira infância (até aos 2 anos), infantil (2-12 anos), juvenil ou do adulto (12-60 anos) e geriátrico (idade igual ou superior a 60 anos). (15)

Tipicamente, nas crianças até aos 2 anos, as lesões de eczema são de evolução maioritariamente aguda predominando na face mas poupando o maciço centro-facial e na superfície extensora dos membros. (18) A partir dessa idade as lesões encontradas variam entre agudas e/ou crónicas e localizam-se essencialmente nas áreas de flexão (2), nomeadamente na nuca, fossa cubital, fossa poplítea, punhos e tornozelos(18).

Os adolescentes e os adultos apresentam tipicamente lesões crónicas de placas liquenificadas e com escoriações nas zonas de flexão, pulsos, tornozelos e pálpebras. (2) No entanto, a variabilidade fenotípica é significativa neste grupo. Alguns doentes apresentam um subtipo de eczema da cabeça e do pescoço, que afeta também o tronco, os ombros e couro cabeludo. (2) Outros doentes adultos podem exibir apenas eczema crónico da mão ou lesões de prurigo-*like*. (2) Estas lesões são pápulas ou nódulos com hiperqueratose que sintomatologicamente se manifestam por prurido.(2) Estão descritas ainda outras variantes de eczema localizado e variantes com morfologia específica. (19) A população geriátrica tem características muito semelhantes à adulta. (15)

Associadamente, os doentes poderão manifestar outras patologias de base atópica, conforme já foi referido. Estima-se que 60% das crianças desenvolverão, posteriormente, outras patologias alérgicas. (20). O subgrupo de doentes com início precoce parece estar

mais predisposto a desenvolver estas manifestações numa «marcha atópica».(21). Nesses casos, é também mais provável que o seu eczema seja mais severo. (20) Assim, além deste início precoce da doença, outros fatores, nomeadamente a mutação na proteína filagrina (FLG) e a sensibilização alérgica com IgE sérica aumentada numa idade precoces, são referidos na literatura como preditores desta evolução e da gravidade da doença.(18)

Como doença crónica recorrente o eczema está sujeito a períodos de agudização da clínica. São reportados vários fatores que podem desencadear esta clínica, de entre os quais constam produtos cosméticos, ácaros, detergentes e sabões e mudanças de temperatura e da humidade.(22, 23). São, de igual modo, reportados fatores emocionais desencadeantes como o stress e a ansiedade. (22) O clima influencia também a doença, encontrando-se associados a um pior controlo da doença os climas quentes, húmidos e com elevada exposição solar. (22)

A alimentação é um fator desencadeante controverso. Alguns autores consideram que a alergia alimentar possa ter um papel importante, particularmente nas crianças pequenas com doença severa. (16, 24) Os aeroalergénios são também fatores desencadeantes complexos, uma vez se encontram uma percentagem significativa de doentes adultos com sensibilização documentada mas sem melhoria consistente da clínica com evicção dos alergénios. (25)

Diagnóstico e escalas de avaliação

As lesões do eczema não são específicas da doença nem existem exames complementares de diagnóstico que o possam diagnosticar. O exame histopatológico não é necessário e não é realizado habitualmente, dado que os achados são inespecíficos. Contudo, se realizado, pode observar-se, na fase inicial da doença, espongiose, infiltrado

de linfócitos e paraqueratose e, nas fases crónicas, hiperqueratose, hipergranulose e aumento do número de pequenos vasos com paredes espessadas (24).

Por conseguinte, o diagnóstico depende essencialmente de critérios clínicos, sendo o diagnóstico precoce essencial para uma correta instituição de terapêutica com os objetivos de tratar as crises e prevenir as recorrências.

Existem vários critérios propostos para diagnosticar o eczema atópico, sendo os mais utilizados os de Hanifin e Rajka e os de *UK Working Party*. O primeiro requer pelo menos 3 dos 4 critérios *major* (prurido, localização e morfologia típica, cronicidade das lesões ou recorrência crónica e história pessoal ou familiar de atopia) e 3 de 21 critérios *minor*. (26) Por outro lado, o *UK working Party* requer a identificação de alterações da pele pruriginosas nos 12 meses anteriores juntamente com, pelo menos, 3 dos seguintes critérios: início da doença antes dos 2 anos; história de envolvimento das pregas; pele seca generalizada; outras doenças atópicas e eczema visível das flexuras. (26)

O diagnóstico diferencial com outras doenças deve ser considerado, particularmente, nos doentes cujas lesões não são típicas, nos que não respondem ao tratamento convencional e nos que apresentam uma taxa elevada de complicações infecciosas. Nestes casos, deve ser feito um diagnóstico diferencial com doenças como o eczema de contacto, a psoríase, a dermatite seborreia, a síndrome de hiper IgE autossómica recessiva, a síndrome de *Netherton*, infeção pelo *S.aureus*, imunodeficiência combinada severa, escabiose, linfoma cutâneo de linfócitos T, entre outras. (18)

A avaliação da doença e dos seus *outcomes* deve ser feita inicialmente e depois periodicamente, uma vez que é útil não só para orientar a abordagem terapêutica do doente, mas também para monitorizar a resposta a essa mesma terapêutica. (27)

Contudo, verifica-se uma falta de uniformização nos critérios de avaliação da doença, o que dificulta a sua comparação. (27) Neste sentido, um grupo internacional procura uniformizar estes critérios através da iniciativa *Harmonising Outcome Measures for Eczema* (HOME). (27) A sua proposta é a de que os *outcomes* sejam avaliados em quatro áreas: os sinais clínicos avaliados pelos profissionais de saúde; os sintomas avaliados pelo doente; a qualidade de vida relacionada com a saúde e o controlo a longo prazo das agudizações.(27)

Em relação aos sinais avaliados pelo profissional de saúde, têm sido propostas várias escalas para os avaliar, de entre as quais as mais recomendadas são a escala *Severity Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD), que é a mais usada (28), e a escala *Eczema Area and Severity Index* (EASI) (27). Na literatura, são também referidas escalas de avaliação mais simples e, como tal, mais passíveis de serem utilizadas pelo clínico, tais como *Three Item Severity Score* (TIS) e *Investigator Global Assessment* (IGA).(29)

A SCORAD avalia diferentes parâmetros: objetivos, tais como a extensão do eczema e a sua gravidade/intensidade e subjetivos, para aferir o impacto funcional da doença, como o prurido e as alterações de sono. (28) Para a avaliação da extensão da doença é utilizada a regra dos 9 que atribui uma pontuação específica a cada área do corpo. Para avaliação da gravidade é atribuída uma pontuação de 0 a 3, em que 0 traduz ausência e 3 lesão severa, às lesões clinicamente evidentes e à xerose da pele. (28) Na avaliação do impacto funcional, os sintomas devem ser associados através de uma escala visual analógica a uma pontuação entre 0-10. (28) A pontuação final obtém-se através de uma fórmula que atribui uma valorização específica à extensão da doença, à sua intensidade e ao impacto funcional. (28) Os doentes são agrupados em três categorias de eczema atópico, conforme a pontuação final: ligeiro (até 20), moderado (entre 20 e 40) e grave (superior a 40). (27)

A EASI avalia a extensão da doença, com uma metodologia diferente da SCORAD, atribuindo uma pontuação de 0 a 6 a 4 áreas: cabeça e pescoço, tronco membros superiores e membros inferiores. Esta pontuação associa-se à avaliação da gravidade das lesões. (28)

Em relação à autoavaliação dos sintomas, podem ser utilizados vários questionários para tentar classificar a doença com base nos sintomas do doente, de entre os quais o *Patient-Oriented Scoring Atopic Dermatitis index*, *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM), *Self-Administered Eczema Area and Severity Index*, *Itch Severity Scale*, *Atopic Dermatitis Quickscore* e o *Nottingham Eczema Severity Score*. Não obstante este consenso internacional, o objetivo de harmonização de *outcomes* parece ainda longe de ser atingido, continuando a serem propostos novos questionários, cuja comparação se torna difícil, uma vez que avaliam parâmetros diferentes. São, por isso, necessários mais estudos comparativos e a standardização dos parâmetros avaliados. (28)

Relativamente à qualidade de vida, o eczema atópico é uma doença que, pela localização, carácter crónico e recorrente das lesões, prurido, necessidade de tratamento e comorbilidades, tem um impacto muito significativo na qualidade de vida não só dos doentes, mas também dos seus cuidadores. (30) No entanto, vários estudos demonstraram que as avaliações que o doente e o médico fazem da doença só coincidem em aproximadamente 65% dos casos.(30) Neste sentido, e para se tentar objetivar o impacto na qualidade de vida dos doentes surge a importância da denominada *Health related quality of life* (HRQoL) que se refere à qualidade de vida relacionada com a saúde. Esta tem grande interesse em ser utilizada uma vez que, associado a questionários de severidade da doença, nos dá uma noção mais precisa e completa da gravidade da doença e do resultado do seu tratamento. (31)

Os doentes reportam um impacto superior da doença na sua saúde mental social e emocional face às manifestações clínicas da doença (5) e alguns estudos revelam que o efeito do eczema atópico no HRQoL é semelhante ao de doenças como a asma e a diabetes. (2)

Podem e têm vindo a ser utilizados vários questionários para tentar objetivar esta HRQoL (31), contudo o seu número é tão elevado que a comparação se torna difícil e é, por isso, essencial standardizar. (31) Atualmente, não está consensualmente recomendado nenhum instrumento para avaliar a qualidade de vida nem para os adultos nem para as crianças e adolescentes. (31, 32) São referidos como os de maior potencial para serem validados no primeiro grupo os questionários *Quality of Life Index for Atopic Dermatitis* (QoLIAD) e o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) (32) e no segundo grupo, o *Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale* (CADIS) na sua versão norte-americana para crianças até aos 6 anos. (31)

Comorbilidades e impacto da doença

O eczema atópico raramente é fatal, mas está frequentemente associado a comorbilidades devidas não só à doença, mas também ao seu tratamento.(3, 16) As principais comorbilidades são o prurido crónico, as perturbações do sono e da saúde mental e as infeções cutâneas.(3, 16)

O prurido e as alterações do sono são os mais incomodativos para os doentes e seus cuidadores.(3)

No que se refere à saúde mental, são referidas a perturbação de hiperatividade e défice de atenção (33) ansiedade, a depressão e o autismo. (34)

Relativamente às infeções cutâneas, são mais frequentes em doentes com eczema atópico, sendo responsáveis muitas vezes pela exacerbação da clínica.(2) Podem ser de etiologia bacteriana, viral ou fúngica, sendo as primeiras as mais frequentes.(2) Dentro destas, o agente causal mais importante é o *S.aureus*. Estas infeções incluem impetigo, foliculite generalizada e, menos frequentemente, abscessos e celulite. As infeções vírias de eczema herpético e molusco disseminado são geralmente mais graves nestes indivíduos, sendo o primeiro mais frequente. (2) Em relação às infeções fúngicas, parece haver maior prevalência de colonização e sensibilização alérgica à *Malassezia sympodialis* (*M.sympodialis*) nos doentes com o subtipo de eczema da cabeça e pescoço.(2)

Além destas comorbilidades, alguns estudos mais recentes sugerem que eczema atópico poderá ser um fator de risco e estar associado a outras doenças de base inflamatória, como a Doença Inflamatória Intestinal e a Artrite reumatoide.(11, 27)

Além destas comorbilidades, o eczema associa-se ao absentismo laboral, ao insucesso escolar, a um gasto considerável de tempo com o tratamento, a custos elevados a nível pessoal e para o sistema de saúde. (3, 16)

O impacto da doença é, por todas estas razões, muito significativo. (30)

Etiologia

A etiologia do eczema atópico não se encontra ainda totalmente esclarecida. No entanto, pode considerar-se que se trata de uma doença de causa multifatorial, resultante de uma interação entre a predisposição genética e fatores ambientais. Estas confluem para uma desregulação da função de barreira da pele, defeitos na imunidade inata e respostas imunitárias aberrante a alérgenos e agentes patogénicos. É, em grande parte, devido à complexidade desta interação de fatores que a heterogeneidade clínica do eczema se deve.

O eczema atópico tem sido associado a múltiplos fatores de risco, de entre os quais os mais consensuais são a história familiar de doenças atópicas, nomeadamente eczema, as alterações genéticas e os fatores ambientais.

Em relação à história familiar, esta parece ser um fator de risco cardinal para o eczema, uma vez que, estatisticamente, doentes com história familiar têm maior risco de ter eczema atópico (25). Classicamente, os estudos de gémeos monozigóticos sugeriam uma heritabilidade estimada de 80%, contudo este valor pode estar sobrestimado, uma vez que não foram consideradas as interações genéticas. (2) Com recurso a estudos de mapeamento genético identificaram-se 32 *loci* de suscetibilidade, mas que apenas justificavam 20 % da heritabilidade. (2).

Os genes mais frequentemente associados ao eczema têm funções importantes na barreira da pele e no sistema imunitário, condicionando alterações nesses 2 mecanismos. Estes genes não seguem a hereditariedade mendeliana clássica. (2)

Em primeiro lugar, no que concerne à função de barreira da pele, foi identificado um *locus* para o complexo de diferenciação da epiderme (EDC), no cromossoma 1q21, que reúne cerca de 60 genes que codificam proteínas com papel *major* na diferenciação terminal dos queratinócitos e na formação do envelope córneo (29). Neste complexo, a mutação de uma proteína em particular, a FLG, é o fator genético mais associado ao eczema atópico. Os doentes com a sua mutação têm ainda eczema atópico numa idade mais precoce, com maior gravidade, maior duração, com maior incidência de eczema herpético e maior risco de patologias alérgicas. (35) Contudo, apesar de significativa a percentagem de doentes com a mutação, é baixa o suficiente para que esta, por si só, seja capaz de explicar a deficiência de barreira destes doentes.(35) Por isso, também neste complexo, são associadas ao eczema mutações noutras proteínas com papéis variáveis.

Estes incluem ligação funcional à FLG- *Hornerin*, *FLG2* e *loricrina*, proteínas percussoras do envelope córneo- pequena proteína rica em prolina 3 (*Small proline-rich protein 3* - *SPRR3*), cuja sobreexpressão está associada a níveis mais baixos de lípidos na epiderme; proteínas transmembranares, como a *TMEM79*, que regulam a secreção de lípidos na epiderme. (35)

Também se identificaram mutações nas proteínas das *tigh junctions*, nomeadamente da claudina 1, e polimorfismos com ganho de função no gene da protease *KLK7* e outros com perda de função do seu inibidor – inibidor de serina- proteases do tipo *Kazal*, *SPINK 5*.(35)

Em segundo lugar, relativamente ao sistema imunitário, são encontradas mutações em recetores *de reconhecimento* de padrões (PRRs) como os recetores *toll-like* (TLR), em péptidos antimicrobianos (AMP), na linfopoetina estromal tímica (TSLP) e em genes de recetores de IgE de alta afinidade.(35) As alterações genéticas podem conferir proteção ou aumento do risco e gravidade do eczema atópico. (35) Também polimorfismos das citocinas IL-4, IL-13 e IL-31 e dos seus recetores parecem estar relacionados com a doença. (8) Podem, ainda, ser considerados polimorfismos noutras citocinas menos importantes como a IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9 e IL-10. (8, 35)

Por último, relativamente aos fatores ambientais, são identificados o estilo de vida moderno, nomeadamente a dieta ocidental que inclui ingestão de elevadas quantidades de açúcar e de ácidos gordos polinsaturados, a baixa exposição a micro-organismos (hipótese da higiene), a poluição e o tabaco (35). Estes podem interagir com genes de suscetibilidade para o eczema. A epigenética, que inclui mecanismos de metilação de ADN, modificação de histonas e microRNA, parece explicar, em parte, esta interação ambiente-genes, mas ainda é necessária evidência científica mais sólida para a comprovar e compreender. (35)

Fisiopatologia

A fisiopatologia do eczema atópico não é ainda compreendida na sua totalidade, no entanto considera-se que resulte de uma tríade: disfunção da barreira cutânea, disfunção do sistema imunitário e alteração da colonização da pele. (36, 37)

Duas teorias distintas foram propostas para explicar genericamente a fisiopatologia da doença: a teoria *inside–outside* e a teoria *outside-inside*.(10, 36) De acordo com a primeira, uma resposta imunológica desregulada, com aumento da predisposição para respostas inflamatórias, conduz a um dano/disfunção da barreira (36) Por oposição, a segunda sugere que é disfunção da barreira a conduzir a uma ativação das respostas imunológicas (36) À luz dos conhecimentos atuais, estas teorias, mais do que mutuamente exclusivas, parecem ser, na realidade, complementares.(36) Estas teorias ignoram, contudo, a contribuição das infeções no desencadeamento e persistência do eczema atópico.

1. Disfunção da barreira cutânea

A disfunção da barreira cutânea é uma alteração fisiopatológica constante em todos os doentes. (38)

Torna-se importante compreender a função normal da barreira cutânea para perceber as repercussões dessa mesma disfunção.

i. Fisiologia normal da pele

A pele funciona como uma barreira protetora contra os agentes externos e contra a perda de água e solutos para o exterior. (39)A função de barreira assenta essencialmente

em três domínios: físico contra agentes patogénicos e lesões mecânicas; químico ou bioquímico com atividade antimicrobiana, fazendo parte da imunidade inata, e controlo da regulação da perda de água e solutos. (39, 40)

Esta função de barreira está particularmente dependente da sua camada mais superficial, a epiderme e, dentro desta, do estrato córneo e das *tigh junctions* (figura 1). (39, 40) A célula mais prevalente da epiderme é o queratinócito. (39-41) A renovação desta camada faz-se a partir da camada basal através de células percussoras que originam novos queratinócitos. É, pois, essencial para um correto funcionamento da epiderme que todo este processo se desenrole sem alterações, nomeadamente na diferenciação correta dos queratinócitos, dependente dos genes do EDC, numa atividade coordenada dos constituintes lipídicos, enzimáticos e ácidos e numa descamação equilibrada dos queratinócitos.(2)

Em relação ao estrato córneo está organizado numa estrutura que, de uma maneira simplista, é designada por *brick* (tijolo) e *mortar* (cimento) (39), correspondendo os queratinócitos ao primeiro e a matriz extracelular de lípidos hidrofóbicos (ceramidas, colesterol e ácidos gordos) ao segundo (figura 1).(40) Esta organização é fundamental para o seu papel de barreira física. Já a sua função de barreira antimicrobiana depende da produção de AMP. (2) Estes são produzidos quer de forma constitutiva como a β -defensina 1 (HBD-1), quer de forma induzida, como resposta a micro-organismos como a β -defensina 2 (HBD-2), a catecilina LL-37, proteínas da família S100A e a ribonuclease. Os AMP promovem a lise bacteriana e estimulam as respostas imunitárias inatas por vários mecanismos, nomeadamente o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, a estimulação de PRRs e o recrutamento de neutrófilos, linfócitos T, mastócitos e monócitos para o local da lesão. (41) Esta proteção antimicrobiana deverá permitir a colonização da

pele pela flora considerada não patogénica e impedir o crescimento de agentes patogénicos. (42)

Em relação aos queratinócitos do estrato córneo, são células pavimentosas e anucleadas unidas por corneodesmosomas e por um envelope córneo (2). O seu interior está preenchido de fibrilhas de queratina organizadas e agregadas pela ação de monómeros de filagrina. (2, 36) Esta proteína é ainda importante noutros processos, motivo que pode justificar o facto de uma só proteína, quando alterada, interferir em vários mecanismos fisiopatológicos da doença. (38). Os monómeros que resultam da sua desfosforilação e hidrólise são essenciais para a inibição da perda transepidérmica de água (TEWL). (2) A TEWL é definida como a quantidade de água que se evapora da superfície da pele. (39) Esses monómeros sofrem depois um processo de proteólise, originando ácidos orgânicos que fazem parte do fator de hidratação natural (NMF) responsável pela hidratação da pele e pela manutenção do pH ácido da pele. A acidez do pH é fundamental para a atividade antimicrobiana, para a atividade de enzimas envolvidas no metabolismo das ceramidas e para a cascata de serina-proteases que (2) influencia a diferenciação da epiderme e formação do envelope córneo. (35)

Os corneodesmosomas e o envelope córneo são estruturas fundamentais na coesão dos queratinócitos. (38, 40) Os corneodesmosomas são estruturas complexas constituídas por proteínas como a desmogleína e o envelope córneo inclui, além da FLG, outras proteínas como a loricrina e a involucrina (figura 1). (40)

Em relação à matriz intercelular, os lípidos que a compõem são as ceramidas, os ácidos gordos livres e o colesterol numa relação de 3:1:1. (25) São responsáveis por manter a integridade do estrato córneo, modular a TEWL e agir como uma barreira às infeções. (43, 44)

Além do estrato córneo, as proteínas, como a claudina que constituem as *tigh junctions*, também são referidas como importantes na função de barreira. Encontram-se no espaço intercelular dos queratinócitos do estrato granuloso e pensa-se que contribuam significativamente para a barreira de difusão paracelular de água e solutos.(2, 45)

O sistema imunitário inato da pele depende, além dos queratinócitos, de células dendríticas da derme e da epiderme (células de Langerhans – LC), de macrófagos e de mastócitos. Podem também ser recrutadas para a pele neutrófilos, células inflamatórias dendríticas (IDEC), linfócitos T e eosinófilos que contribuem para a inflamação cutânea.(41)

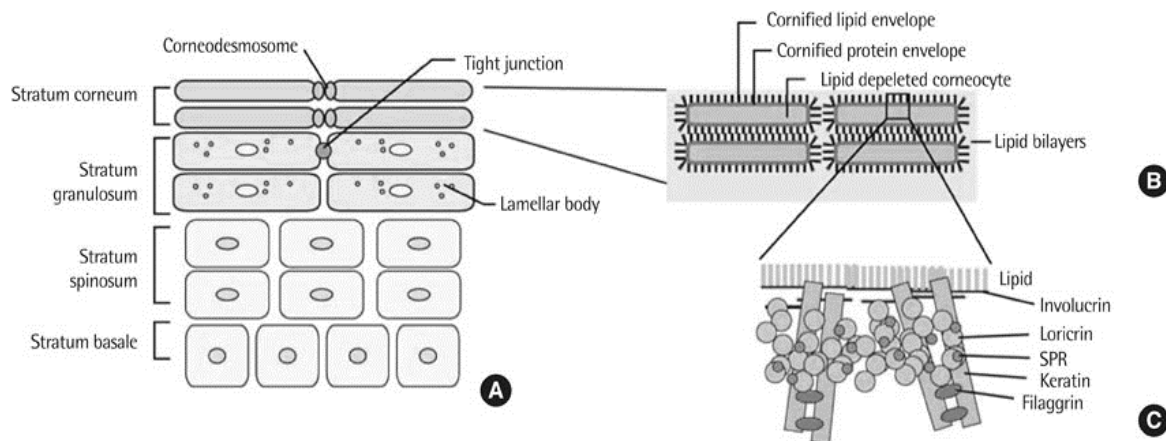


Figura 1. Estrutura normal da pele. A) Estrutura da pele. Estrato córneo e tigh junction são os principais responsáveis pela função de barreira. B) Modelo brick e mortar do estrato córneo. C) Envelope córneo constituído por proteínas.

Retirado de Hyunjung K.,Jung S. e Kwang L(46), com permissão de acordo com os termos da licença “Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 International License (CC-BY)” ; Copyright © 2013 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease.

ii. A disfunção da barreira cutânea no eczema atópico

A disfunção da barreira depende da combinação e acumulação variável de fatores endógenos e fatores exógenos. Por um lado, e em relação aos fatores endógenos, os

principais são as alterações no estrato córneo e nas *tigh junctions*. Por outro lado, relativamente aos fatores exógenos ou ambientais, são referidos o aumento do pH pela exposição a sabões e detergentes e a erosão repetida da pele em consequência do prurido associado à doença. (2)

No que concerne aos fatores endógenos relacionados com estrato córneo, as alterações mais citadas são particularmente nas suas proteínas estruturais, nomeadamente na FLG, nos seus lípidos, nos queratinócitos e nas enzimas. (35, 38)

As alterações da FLG conduzem à alteração da diferenciação, integridade e coesão dos queratinócitos, à disfunção na formação das *tigh-junction*, à diminuição da hidratação, ao aumento do pH, à alteração da formação dos lípidos e a disfunção dos AMP.(35, 38) Adicionalmente, parecem contribuir e ser influenciadas pela inflamação de perfil Th2, característica da doença e pelos micro-organismos, que colonizam a pele, por mecanismos ainda não totalmente compreendidos.(47)

O aumento de pH aumenta a função de serina-proteases e diminui a função das enzimas envolvidas na síntese de lípidos.(2, 48) Relativamente às serinas-proteases, o aumento irá induzir, conseqüentemente, a alterações na barreira através da destruição da desmogleína e da interferência com a síntese da matriz extracelular de lípidos, por aceleração da degradação de enzimas que sintetizam lípidos e ao aumento da inflamação local.(48) Alguns polimorfismos genéticos nas enzimas ou nos seus inibidores podem também aumentar a sua função.(35) Por outro lado, também estão descritos o contributo de proteases exógenas, provenientes, por exemplo, do *S.aureus* e de ácaros, para as lesões. (49)

Os lípidos, particularmente a ceramida, estão reduzidos em quantidade e em estrutura com a redução do comprimento das suas cadeias. Estas alterações traduzem-se

numa desorganização estrutural com diminuição da densidade lipídica e refletem-se fundamentalmente num aumento da TEWL. (39, 44)

Os queratinócitos estão alterados na sua diferenciação, numa diminuição da produção AMP e num aumento da produção de TSLP.(24)

As *tight junctions*, uma vez lesadas, facilitam diretamente a entrada de agentes irritantes, alergénios ou patogénicos e, indiretamente, através da interação com o estrato córneo. (45) Os antigénios de baixo peso molecular podem penetrar por entre as *tight junctions* frágeis e atingir mais facilmente as células apresentadoras de antigénios ou, os prolongamentos dessas mesmas células conseguem passar mais facilmente através dessas *tight junctions* não íntegras e captar os antigénios. (45)

Como resultado das alterações descritas, a barreira da pele está disfuncional. É uma pele com xerose e mais suscetível a fissuras, com um aumento na TEWL e mais permissiva ao contacto de antigénios, bacterianos e virais, (38) e de alergénios com o sistema imunitário. (10).

2. A disfunção do sistema imunitário

i. Polarização Th2

O contacto dos alergénios com o sistema imunitário dá-se, primordialmente, com as células apresentadoras de antigénios residentes na pele: as células dendríticas e as LC. (50) Posteriormente, estas migrarão para os gânglios linfáticos onde induzirão a diferenciação de células T *naïve* em linfócitos Th com polarização Th2 (Th2). (2, 51) Esta diferenciação Th2 induz o *switch* de isótipo nas células B e conseqüente produção de IgE

específica para aquele alérgeno que se ligará a células que apresentem recetores para a mesma, nomeadamente mastócitos e eosinófilos. (50, 51) Todo este processo é designado por sensibilização alérgica e poderá justificar a evolução da marcha atópica.(38)

Em contactos posteriores com o alérgeno, as células com recetores para a IgE serão ativadas. Além desta ativação, a resposta alérgica sistémica Th2 será amplificada - fase efetora, mecanismo comum à generalidade de doenças alérgicas.(51) As consequências desta resposta incluem, além da produção de IgE específica para aquele alérgeno, aumento da produção, no local do contacto, de citocinas Th2 e ativação e aumento da sobrevivência dos eosinófilos e basófilos. (45)

No eczema atópico, os fenómenos imunológicos e pró-inflamatórios, resultantes da ativação local deste perfil de resposta Th2 na pele irão, por um lado, agravar o dano da barreira e, por outro, iniciar ou exacerbar a inflamação subjacente à doença.

Não só a barreira está mais permissiva à estimulação de um perfil Th2, como também a lesão dos seus constituintes liberta mediadores pró-inflamatórios que amplificam a inflamação. (2, 24)

Consequentemente, o dano da barreira favorece o aumento da penetração de antígenos e mais inflamação crónica num ciclo vicioso. (52, 53)

ii. A inflamação cutânea no eczema atópico

As lesões de eczema caracterizam-se, histologicamente, por uma inflamação cutânea com aumento de células inflamatórias residentes e infiltradas. As células mais associadas ao eczema são LC, fibroblastos, células epidérmicas dendríticas da epiderme (IDEC), macrófagos, mastócitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, *group 2 innate linfoide*

cells (células do sistema linfóide inato produtoras de citocinas Th2 – ILC2), células *natural killer* e várias subpopulações de linfócitos T.(38)

A resposta inflamatória no eczema deve-se a uma resposta imunitário aberrante a antígenos que contactam com a pele. (2) As principais células que medeiam esta inflamação são os linfócitos T, que se acumulam de forma sequencial e progressiva na pele (figura 2). Esta caracteriza-se, numa primeira fase, pela infiltração de linfócitos particularmente Th2 e Th22 e células dendríticas que produzem mediadores inflamatórios indutores de respostas Th2, ou seja, mediadas por IL-13, Il-4 e Il-5. Numa segunda fase de lesão crónica o perfil de células T é misto com Th1/Th2/Th22 e menos Th17.

A acumulação de linfócitos T e o ambiente de citocinas pró-inflamatórias que se instala são, pois, os principais responsáveis pela inflamação cutânea do eczema.

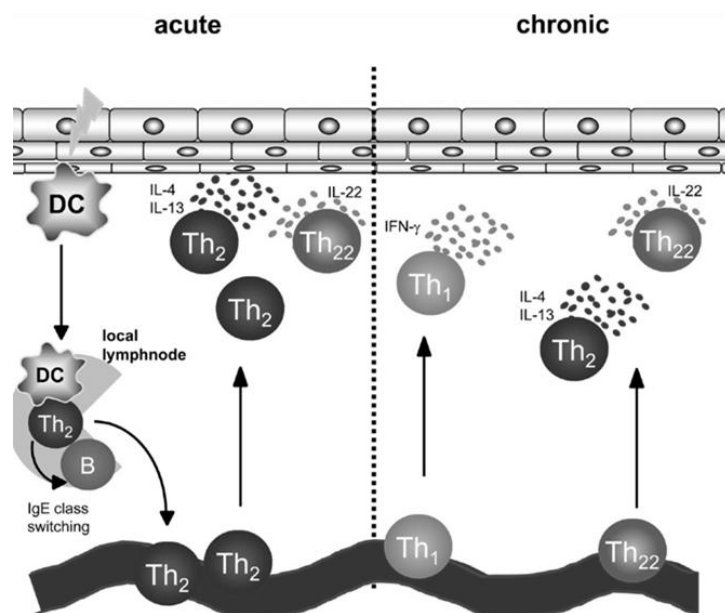


Figura 2 – Perfil de linfócitos na fase aguda e na fase crónica.

Retirado de Biedermann et al (54) com permissão de acordo com os termos da licença "Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC-BY)"; Copyright © 2015 Biedermann, Skabytska, Kaesler and Volz.

1) Fase aguda

Na pele dos doentes com eczema, a disfunção da barreira, quer por defeitos endógenos quer por *triggers* ambientais, permite uma maior penetração de antigénios e alérgenos e a resposta inflamatória local é potenciada. São vários os mecanismos descritos que levam a esta resposta inflamatória. O aumento da captação de antigénios pelas células dendríticas conduz à sua subsequente estimulação e produção de linfócitos Th2 de memória efectoras e células B produtoras de IgE, nos gânglios linfáticos.(2) Estas células de memória, além de circularem no sangue, ficam em pools na pele e são ativadas no contacto com os antigénios. Ao serem ativadas, as células dendríticas libertam também quimiocinas, como CCL17 e CCL22, que promovem o recrutamento e a proliferação de linfócitos Th2 pela ligação ao seu recetor CCR4. (24)O recrutamento depende não só destas quimiocinas, mas também de moléculas de adesão *skin-homing* como o antígeno linfocitário cutâneo (CLA), cuja expressão está aumentada nos linfócitos Th2 que circulam no sangue dos doentes com eczema. (2)

A proliferação de células Th2 e conseqüentemente a produção de citocinas de perfil Th2 nomeadamente IL-4, IL-13 e IL-5 e quimiocinas terão vários efeitos locais.(50) Nesta fase aguda do eczema, as respostas dependem fundamentalmente da ação das citocinas IL-13 e IL-4.(36)

As citocinas IL-4 e IL-13 atuam num recetor comum, o recetor IL-4 α (IL-4R α), pelo que muitas das suas funções são sobreponíveis. (24) Estas citocinas são fundamentais na fisiopatologia da doença, uma vez que estão envolvidas na mediação da inflamação e na disfunção da barreira. Na barreira da epiderme, estas citocinas promovem a supressão da expressão de genes *major* do EDC, nomeadamente a filagrina, a loricrina, e a involucrina. (37) Além disso, alteram a diferenciação de queratinócitos pela ativação da via STAT3,

promovem o recrutamento de eosinófilos e basófilos ao produzir quimiocinas como a CCL26 e CCL11 que atuam no recetor CCR3 daquelas células. Adicionalmente, estimulam os queratinócitos a sobreexpressar a TLSP(50), aumentam a produção de IgE, a diferenciação dendrítica e a ativação de células Th2.(38)

A IL-4 está associada ainda particularmente à diminuição da produção de ceramida e ao aumento da expressão e função da serina-proteáse (37), contribuindo para o defeito de barreira. Induz, de igual modo, a diminuição da produção de AMP (36) (41).

As células Th2 produzem também Il-31. (1) Esta última interfere nos eixos fisiopatológicos da doença ao nível da diferenciação dos queratinócitos e das proteínas do envelope córneo, diminuindo a expressão de filagrina e modulando a secreção de citocinas pró-inflamatórias. Relaciona-se clinicamente com o prurido. (50)

Simultaneamente ao perfil Th2, as células dendríticas promovem a diferenciação da subpopulação de linfócitos Th22, que produzem IL-22.(55) A IL-22 induz nos queratinócitos o aumento da produção de moléculas pró-inflamatórias, como a S100A7, a S100A8, a S100A9 e a quimiocina CXCL5, importante no recrutamento de neutrófilos. (36)Inibe ainda a diferenciação correta dos queratinócitos, aumenta a sua migração e induz hiperplasia da epiderme. (36)

Além das respostas moduladas por este perfil de linfócitos, também as células residentes desempenham um papel importante na fisiopatologia da doença. Os queratinócitos, os mastócitos e células dendríticas libertam citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Estas citocinas, o TNF- α e a IL-1 induzem a expressão de moléculas de adesão ao endotélio, fundamentais para a migração transendotelial de células inflamatórias.(2, 36) Após se infiltrarem na pele, as células inflamatórias respondem aos gradientes quimiotáticos orquestrados pelas citocinas e quimiocinas produzidas no local da lesão. As quimiocinas CCL17, CCL18, CCL19, CXCL9, CXCL1, CXCL11 promovem o

recrutamento de outras células inflamatórias, nomeadamente macrófagos, basófilos, eosinófilos e neutrófilos. (24, 38)

Os queratinócitos, além do papel atribuído na quimiotaxia de células inflamatórias, produzem, como já referido, a TSLP cujo papel na fisiopatologia do eczema cada vez é mais compreendido e valorizado. (47) Esta produção é estimulada por diversos mecanismos, sendo os mais referidos o contacto com antígenos e as citocinas de perfil Th2. (47) A principal função da TSLP é induzir fortemente respostas inflamatórias de perfil Th2, através de diferentes mecanismos, de entre os quais se destacam os seguintes: atua diretamente em várias células (linfócitos T, *natural killer T cell* (iNKT) eosinófilos, basófilos e mastócitos), potenciando a produção de citocinas de perfil Th2(7); favorece a migração, maturação e a ativação de células dendríticas (DC)/células de *Langerhans* (LC) e interfere na sua interação com os linfócitos Th, no sentido de uma polarização Th2 (7) ; promove a proliferação e diferenciação de linfócitos B(7); estimula as células dendríticas a produzirem quimiocinas, como a CCL17 e a CCL22 que recrutam mais linfócitos Th2 para as lesões(35); promove o recrutamento de basófilos(56) (41) e suprime a expressão de proteínas do EDC, contribuindo para a disfunção da barreira (7, 37) .

Além da TSLP, os queratinócitos produzem IL-33 e IL-25 que promovem o recrutamento para a pele de ILC2, que amplificam a resposta Th2(37). Adicionalmente, estas células são estimuladas por prostaglandinas PGD2, libertadas por mastócitos e outras células. (57)

Nas lesões agudas, são também recrutadas para a pele um subtipo de células dendríticas que não existe na pele de indivíduos saudáveis, as IDEC. (38, 55) Estas apresentam uma expressão aumentada de FcεRII para a IgE, sendo, portanto, capazes de se ligar a uma maior quantidade de moléculas de IgE e, conseqüentemente, a alérgenos

amplificando o processo inflamatório. (2, 55) A expressão destes recetores é tanto maior quanto maior a gravidade das lesões (50). Esta ligação constitui um mecanismo alternativo, pelo qual a IgE pode estar envolvida na inflamação da pele, além das clássicas interações antígeno- anticorpo nos recetores dos mastócitos. (50) Estas interações nos mastócitos conduzem a um processo de desgranulação com libertação de mediadores inflamatórios como a histamina, as prostaglandinas e outras citocinas pró-inflamatórias como IL-4, IL-5, IL13, que amplificam a resposta Th2.(51) Contudo, o papel da IgE, como agente *major* na fisiopatologia do eczema, não é consensual, uma vez que a inflamação cutânea parece depender essencialmente de reações mediadas por linfócitos T e suas citocinas.(38)

Quanto ao prurido, sintoma transversalmente presente em lesões agudas de eczema, os mecanismos ainda não se encontram totalmente compreendidos, uma vez que envolvem uma interação complexa de substâncias secretadas, células inflamatórias, células residentes e fibras nervosas.(58) Dividem-se em mecanismos dependentes e independentes de histamina. (58)

No primeiro caso, o prurido depende da libertação de histamina subjacente, por exemplo, à ativação dos mastócitos. (58) O segundo depende de outros mecanismos, nomeadamente da ação das citocinas IL-4, IL-9, IL-13 e IL-31. Particularmente, a IL-4 e a IL-13 estão associadas à proliferação de fibras nervosas aferentes na derme. Estas fibras secretam neuropeptídeos indutores de prurido. (50) Quanto à IL-31, o aumento dos seus níveis correlaciona-se com o prurido. Mecanismos como a estimulação direta da proliferação de neurónios sensoriais e um efeito indireto mediado pelos queratinócitos são propostos para explicar esta relação.(24) Além das células do sistema imunitário, também os queratinócitos libertam moléculas indutoras de prurido como as proteases, a substância P entre outros. (7).

O prurido contribui para o agravamento do eczema, uma vez que contribui para o *scratching* com erosão da pele e maior dano da barreira. O dano possibilita a penetração de alérgenos e irritantes que conduz à libertação de mediadores inflamatórios e indutores do prurido. Estes agravam o prurido e as lesões, num ciclo vicioso (figura 3).

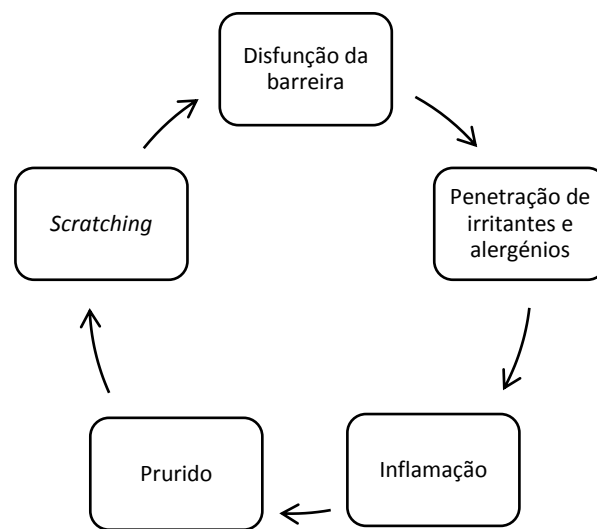


Figura 3. Ciclo prurido-scratching-prurido.

2) Fase crónica

Nas lesões crónicas, observa-se, associadamente à inflamação e ao dano da barreira, uma remodelação da pele e fibrose. A alteração do perfil de resposta inflamatória para um fenótipo misto de Th1 e Th2 e, em menor quantidade, Th17 e Th22. (1, 2) parece contribuir para estas lesões. Os mecanismos subjacentes à alteração deste perfil ainda não estão devidamente elucidados, mas um dos mais consensuais é a de que as células dendríticas secretem IL-12 e IL-18 que induzem a polarização Th1. (41, 50)

Estas células Th1 caracterizam-se por produzirem IL-2, IL-12, TGF- β 1, IFN- γ , e outras citocinas, as quais estimulam os queratinócitos a produzir quimiocinas que facilitam a migração de macrófagos, eosinófilos e células Th1.(24) O IFN- γ é responsável também pela apoptose dos queratinócitos (50) através de um mecanismo que depende também da IL-4 (37). Como resultado, há uma intensificação da libertação de mediadores inflamatórios e espongiose tecidual. Além deste papel, o IFN- γ é um estimulador potente da remodelação do tecido através da regulação do inibidor do ativador do plasminogénio tipo 1 (PAI-1) e do ativador do plasminogénio tecidual (tPA). (25)A IL-12, que apenas está elevada nestas lesões crónicas, aumenta a proliferação das células T e *natural killer* e a produção de IFN- γ .(25)

A citocina IL-22, produzida essencialmente pelos linfócitos Th22, induz diretamente a hiperplasia da epiderme, típica das lesões crónicas. (2) Estes linfócitos, juntamente com os Th17, com as quimiocinas e citocinas, derivadas de fibroblastos e queratinócitos, induzem a remodelação da pele e a fibrose, característica das lesões crónicas. (2) Também a IL-13, produzida pelas células Th2, tem sido associada à fibrose, num processo reforçado pela TSLP.(7, 35)

Nas lesões crónicas, além do papel dos linfócitos, outras células do sistema imunitário participam ativamente na resposta inflamatória, das quais se destacam os eosinófilos. Estes, quando ativados, libertam não só proteínas citolíticas e mediadores lipídicos que danificam diretamente o tecido, como também citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, que modulam a adesão das células e recrutam mais células imunitárias efetoras. (24, 59)Produzem ainda TGF-b e IL-11, consideradas as principais citocinas indutoras de fibrose. (24) A infiltração de eosinófilos também está associada um aumento de fibras nervosas e ao prurido. (50)

3) Pele sã

A pele sã dos doentes com eczema atópico apresenta várias alterações, apesar da clínica fruste ou inexistente. (2, 36) Além das alterações na barreira, que já foram previamente descritas, esta pele apresenta também uma inflamação subclínica, (36, 50) caracterizada pela infiltração de linfócitos T, particularmente Th2 e Th22, e aumento da expressão de mediadores inflamatórios indutores de respostas Th2.(2, 36) Concomitantemente, verifica-se um aumento sérico de eosinófilos e da quimiocina CCL17.(10, 51). Esta situação traduz uma resposta inflamatória que não é apenas cutânea, mas também sistémica.(10)

3. A alteração da colonização da pele e o papel do *S.aureus*

O microbioma da pele é a comunidade ecológica de micro-organismos comensais, simbióticos e patogénicos que habitam no corpo. É considerada cada vez mais relevante a sua interação com a barreira cutânea e as respostas epiteliais inatas.(36)

Na pele dos doentes com eczema, verifica-se um aumento da colonização por micro-organismos patogénicos associado a um aumento do número de infeções que constitui uma comorbilidade importante e, por sua vez, conduz a um agravamento das lesões. Estima-se que 90% das infeções sejam causadas pela bactéria Gram positiva *S. aureus*. (36, 42) e ainda que esta bactéria colonize 90% dos doentes, quer (36, 49) em áreas de pele saudável, quer em áreas de pele lesada, mas com contagens superiores nesta última e com relação direta com a gravidade das manifestações.(53)Inversamente a esta colonização, existe uma redução da diversidade de flora microbiana, sugerindo que a

diversidade bacteriana possa ter um papel preventivo no desenvolvimento da doença e na melhoria da sintomatologia. (10)

Outro fator diferencial, desta vez na localização(41) das lesões e não na gravidade, é a existência de microbiomas em zonas particularmente afetadas pelo eczema, como os cotovelos e as fossas poplíteas diferentes daqueles característicos de outras zonas de pele.(42)

No eczema, a colonização e a infeção pelo *S.aureus* parece depender da disfunção da barreira (13), de anomalias no sistema imunitário inato e do perfil de inflamação Th2. (10) (28).

A disfunção da barreira permite que esta bactéria penetre mais facilmente a epiderme e contacte com o sistema imunitário.(36)

Em relação ao sistema imunitário inato, em particular aos AMP, não é consensual que exista uma diminuição da sua produção, com aumento da invasão microbiana. Enquanto alguns artigos sugerem que de facto esta diminuição existe, outros concluem que os níveis de AMP estão aumentados nos doentes com eczema, sendo que essa produção ou mobilização e libertação não são suficientes para responder à colonização bacteriana anómala. (60) Além destes AMP também são encontrados nos doentes mutações em recetores PRR que reconhecem padrões moleculares associados a patogénicos (PAMP) dos micro-organismos e protegem o organismo contra estes. (36)

Quanto ao perfil Th2, este parece explicar a maior aderência de *S.aureus* à pele dos doentes com eczema, uma vez que a IL-4 e a IL-13 conduzem a uma síntese aumentada de fibronectina por parte de fibroblastos e exsudação de fibrinogénio a partir do plasma, estruturas que tipicamente se ligam às adesinas do *S.aureus*. (49)

Após colonização, o *S.aureus* sobrevive na pele e está envolvido nos mecanismos de fisiopatologia da doença, uma vez que lhe são atribuídos vários papéis que influenciam quer a barreira quer o sistema imunitário. (28)

O *S.aureus* está relacionado com a indução da secreção de IgE específica, a ativação de basófilos, a ruptura mecânica da integridade da epiderme nomeadamente pela ação das suas proteases, a inibição de síntese de FLG e loricrina pela secreção de IL-6 e ativação direta dos eosinófilos, comprometendo a integridade da barreira cutânea e promovendo a inflamação.(36) Por outro lado, o *S. aureus* parece influenciar diretamente a cronicidade do eczema. Um dos mecanismos sugeridos é a ativação de células dendríticas da pele, através de ligandos, como o ácido lipoteicoico, para o *toll like receptor receptor-2* (TLR2). (49)A ativação desta via e da via do recetor de IL4 pelo ambiente local rico em IL-4 leva à maturação da célula dendrítica e produção de IL-12. Como resultado, nos gânglios linfáticos, as células Th *naïve* são polarizadas preferencialmente para Th1, células que, ao atingir a pele, estão associadas à persistência da inflamação e à cronicidade das lesões, como já referido. (41)

Também a libertação de produtos estafilocócicos, nomeadamente as toxinas com propriedades citolíticas, como a alfa toxina e as toxinas com propriedades de superantigénio como a toxina-1 do choque tóxico estafilocócico e as enterotoxinas estafilocócicas (SE-A, B, C, D, E e G) e as enterotoxinas-like (H, I e J-X) interferem com a fisiopatologia do eczema. (49)

A alfa-toxina, por ser uma toxina citolítica, induz a morte celular dos queratinócitos, que agrava o dano da barreira. (38) Esta morte é potenciada pelas ações de IL-4 e IL-13 através da via STAT 6.(36) Esta via conduz à diminuição da

esfingomielinase, enzima que, em condições normais, protege as células da alfa-toxina ao impedir a sua internalização (49).

Em relação às toxinas com propriedades de superantigénio, produzidas pela maioria das estirpes, estas parecem ter um papel acrescido na exacerbação e na persistência da doença. Em concordância, a gravidade da doença tem correlação com a quantidade de *S.aureus* produtores de superantigénios que colonizam a pele.(41, 49) Estes superantigénios conduzem a uma ativação e proliferação policlonal maciça de linfócitos T(41) e suas citocinas, atuando através de uma ligação cruzada entre o recetor das células T e o complexo de histocompatibilidade Tipo II das APC, sem necessidade de apresentação de antigénio.(49, 61) Parecem estar também relacionados com a exacerbação da doença, uma vez que os superantigénios aumentam a expressão nos linfócitos T do CLA podendo, deste modo, potenciar o recrutamento de linfócitos T para a pele.(41, 49, 61). Por outro lado, estas toxinas conduzem a uma sensibilização alérgica com níveis aumentados de IgE específica, contribuindo para a inflamação. Correlacionam-se ainda com um aumento de IL-4 e como o aumento de IL-31, contribuindo diretamente para a inflamação e para o prurido, respetivamente. (36)

Além deste micro-organismo, também a bactéria *Staphylococcus epidermidis* e o fungo *Malassezia sympodialis* encontram-se mais frequentemente como colonizadores nos doentes com eczema. Correlacionam-se com a exacerbação da doença, embora por mecanismos ainda não compreendidos. (62) O *S. epidermidis* está aumentado nas lesões de eczema. (62) A *M.sympodialis* é responsável por níveis elevados de IgE específica face a doentes sem eczema, verificando-se que o seu tratamento com antifúngico parece melhorar as lesões.(62)

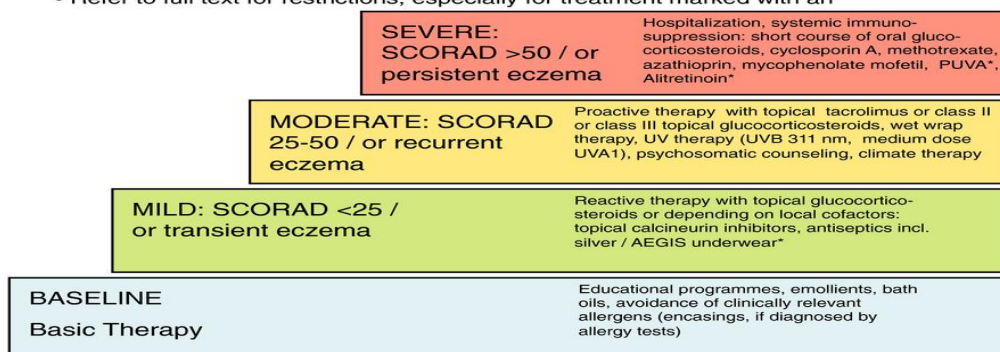
Tratamento

O eczema atópico é uma doença sem cura tendo, por isso, o seu tratamento como objetivos principais a remissão das lesões agudas, a prevenção da sua recorrência e o tratamento de comorbilidades associadas, nomeadamente o prurido e as infeções cutâneas. (26) Os alvos do tratamento atual são a disfunção da barreira, a inflamação cutânea e, em casos de infeção, os agentes microbianos, antivirais e antifúngicos. (16) Por ser uma doença crónica, a sua estratégia terapêutica deve ser ponderada tendo em atenção o uso a longo prazo dos medicamentos e os seus efeitos secundários. (16, 26)

A orientação terapêutica é feita com base na avaliação das lesões e dos sintomas dos doentes e da sua idade (figura 4). (26) Através do recurso a escalas como a SCORAD, os doentes são agrupados em categorias de acordo com a gravidade da sua clínica - ligeira, moderada e severa - (26) devendo todos ter cuidados básicos com a sua pele. Estes dependem fundamentalmente de medidas não farmacológicas de hidratação e higiene da pele. A estas medidas, acrescem fármacos tópicos ou sistémicos, numa escalada terapêutica que depende da gravidade da clínica e da idade dos doentes. (26)

Treatment of atopic dermatitis: adult

- For every phase, *additional* therapeutic options are given
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has no effect
- Refer to full text for restrictions, especially for treatment marked with an *



Treatment of atopic dermatitis: children

- For every phase, *additional* therapeutic options are given
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has no effect
- Refer to full text for restrictions, especially for treatment marked with an *

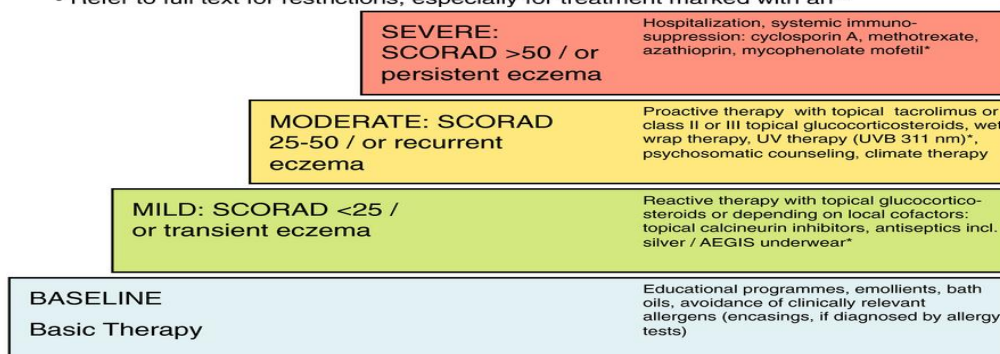


Figura 4. Abordagem escalonada do eczema atópico.

Retirada de Wollenberg et al (26), com permissão de JOHN WILEY & SONS, INC

1. Tratamento não farmacológico

A abordagem não farmacológica é o tratamento base de todos doentes. Este engloba a hidratação e limpeza da pele, o uso regular de emolientes, a evicção de fatores desencadeantes específicos e não específicos e a educação dos doentes. O cumprimento deste tratamento está associado à diminuição da frequência e gravidade das agudizações da doença (26) e à diminuição do recurso a agentes farmacológicos.(16)

Os doentes devem ser aconselhados a um cuidado diário com a sua pele. Pela disfunção da sua barreira e consequências que podem advir do seu contacto com antigénios e micro-organismos, a pele deve ser cuidadosamente hidratada e limpa. (26)

A hidratação inicia-se com o banho de água morna e de curta duração (média 5-10 minutos), para evitar o efeito paradoxal de desidratação da pele. (26, 63) O banho, além de hidratar o estrato córneo, é útil para eliminar crostas, suor, irritantes e alergénios da pele. (63) O número de banhos semanais não é consensual. Alguns autores recomendam a sua restrição e outros defendem que, independentemente do número de banhos, o fundamental é a correta hidratação após o banho. (26, 63) Esta hidratação deve ser feita com emolientes e ainda na pele húmida. (26, 63)

i. Emolientes

Os emolientes são agentes terapêuticos basilares no eczema. O seu papel na melhoria da disfunção da barreira tem uma eficácia documentada. (16, 64) Devem ser aplicados diariamente na pele sem lesão dos doentes com eczema. (26)

Os emolientes são constituídos por água, substâncias ativas (ceramidas, humidificantes, ácidos gordos essenciais e vitaminas) e excipientes (conservantes, e fragâncias).(65)

Agrupam-se de acordo com a sua forma farmacêutica e com as suas substâncias ativas. Em relação à sua forma farmacêutica podem ser divididos em pomadas, cremes e loções, de acordo com a sua proporção lípidos/água. As primeiras, com maior conteúdo lipídico, têm um maior efeito hidratante e devem, de uma forma geral, ser preferidas. (66) Contudo, climas extremamente quentes e húmidos(16) e o desconforto pessoal com textura da pomada, justificam frequentemente o uso de cremes. (65)

Em relação às substâncias ativas, são utilizados vários emolientes distintos.(64) Os emolientes à base de ureia são os que têm maior eficácia documentada (64)e, como tal, podem ser preferidos como primeira linha.(26) Contudo, são precisos melhores estudos comparativos entre os diferentes emolientes (26, 64). Devem ser evitados os emolientes com constituintes potencialmente alergénicos, como amendoim, aveia e trigo, particularmente em crianças com idade inferior a dois anos. (26) Não devem ter fragrâncias e devem ter a menor quantidade de conservantes. (16, 66)

Os emolientes atuam fundamentalmente melhorando a disfunção da barreira por vários mecanismos. Os principais são a formação de uma barreira à perda de água, a promoção da hidratação da pele e a diminuição da xerose. (16, 26) O efeito de barreira deve-se fundamentalmente ao papel dos lípidos que formam uma camada oclusiva que diminui a TEWL.(65) Esta diminuição depende do tipo de lípido e da quantidade de emoliente aplicada. (65) A hidratação da pele, nomeadamente do estrato córneo, é promovida a curto prazo pela água, mas o seu efeito é de curta duração uma vez que se evapora. (65) Daí a importância de conterem humidificantes, como a ureia, que aumentam a retenção de água pelo estrato córneo. (65) Adicionalmente, os emolientes reduzem o prurido e a necessidade de intervenções farmacológicas. (16) Estão também diretamente associados a uma diminuição do número de recorrências e a uma melhoria na qualidade de vida. (65)

Pela sua importância, o desenvolvimento de novos emolientes é uma área de grande interesse. Estão em estudo emolientes com novos componentes ativos, como lisados bacterianos de espécies não patogénicas como *Aquaphilus dolomiae* ou *Vitreoscilla filiformis*(26) Estes, além de promoverem a reparação da barreira(26) influenciam o microbioma da pele (26, 67). Num estudo recente, *Seite et al* comprovou a eficácia clínica de *Vitreoscilla filiformis*, ao associar o seu tratamento a uma diminuição do número e

gravidade das exacerbações e da proliferação de *S.aureus*, quando comparados com outros emolientes(67).

ii. Limpeza da pele

A limpeza da pele particularmente com lesões de crostas ou sinais de infecção deve ser feita de forma cuidadosa e através de uma remoção mecânica das crostas ou do uso de cremes de limpeza, com ou sem antissépticos e com fórmulas hipo-alergénicas. (26)

iii. Evicção de desencadeantes

Os doentes devem ser aconselhados a evitar desencadeantes inespecíficos, como o vestuário (materiais irritativos para a pele ou então peças de vestuário muito apertadas e muito quentes. (26) , os detergentes e sabões, fragâncias, temperaturas extremas, suor e stress. (68)

A evicção de desencadeantes específicos, nomeadamente alérgenos clinicamente relevantes, pode ser recomendada. (26)

iv. Abordagem educacional

A abordagem educacional dos doentes com eczema é importante para garantir o sucesso e a adesão terapêutica e tem benefícios particularmente no tratamento do eczema moderado-grave. (69) A má adesão é frequente e condiciona falência terapêutica (26, 70, 71), resultando aquela da complexidade do tratamento, da falta de conhecimento da doença, do impacto na qualidade de vida, da insatisfação com as estratégias terapêuticas,

de um deficiente seguimento e da corticofobia. (71) Neste sentido, os doentes devem ser acompanhados por uma equipa multidisciplinar que inclua dermatologistas, imunoalergologistas, psicólogos, enfermeiros, nutricionistas e pediatras, de modo a construir uma abordagem individualizada da doença. (72)

2. Farmacológicos

O uso de fármacos é habitualmente reservado para as agudizações da doença e para o tratamento das comorbilidades do eczema. (16, 26) Pode, contudo, ser usado em casos de eczema de maior gravidade como tratamento de manutenção.(16, 26) A maioria dos doentes não necessita de tratamento sistémico. (73)

i. Tópicos

Os agentes tópicos utilizados são anti-inflamatórios esteróides ou não-esteróides que suprimem o processo inflamatório local. (26) Frequentemente, são suficientes para o tratamento do eczema (26) e podem ser utilizados, numa estratégia reativa ou proactiva. (26, 63, 74) A estratégia reativa fundamenta-se na aplicação dos fármacos em esquemas de tratamento curtos, apenas nas zonas com lesão dos doentes, e na sua suspensão, aquando da resolução da clínica. (26, 74)É habitualmente utilizada nos casos de gravidade ligeira (26, 74) Por outro lado, a estratégia pró-ativa preconiza a utilização dos anti-inflamatórios num esquema de baixa dose, de forma intermitente (2 dias/semana por exemplo) e a longo prazo nas áreas clinicamente sem lesão, mas previamente lesadas (26, 74) Adicionalmente a estes anti-inflamatórios, aplicam-se emolientes e fazem-se reavaliações periódicas. (26, 74) Esta estratégia pró-ativa tem como fundamento a identificação de disfunção da barreira e inflamação subclínica na pele dos doentes com eczema (26, 74) e provou-se que não só

reduz o número de exacerbações(69) como também a gravidade das lesões e a aumenta qualidade de vida.(63) Por isso, pode ser usada nos casos de gravidade moderada ou de eczema recorrente. (26)

1) Corticosteroides

Os corticosteroides são classicamente os fármacos de primeira linha no tratamento do eczema.(75)

A sua eficácia está muito bem documentada em múltiplos ensaios clínicos randomizados. (69) Por isso, estes fármacos são muitas vezes o *gold standard* para comparação com potenciais intervenções farmacológicas. Apesar desta eficácia, o seu uso está associado a efeitos secundários, locais e sistémicos, que o podem limitar. (76)

Os corticosteroides atuam em várias vias envolvidas na inflamação. Ao serem captados pelas células ligam-se a recetores específicos no seu citoplasma e são transportados para o núcleo. (77) Aí afetam a transcrição de mediadores da inflamação, como quimiocinas, citocinas e moléculas de adesão. Esta supressão depende de dois mecanismos: um de ligação direta a recetores de elementos reguladores dos genes e o outro por inibir a ação do fator de transcrição nuclear kappa B (NF-κB) (77) Também diminuem a permeabilidade vascular, interferindo com infiltração de linfócitos nas lesões. (77) Ainda interagem com as células dendríticas, interferindo com a sua apresentação de antígenos. (78) Além deste efeito anti-inflamatório, têm também um efeito anti-proliferativo, suprimindo a proliferação dos linfócitos Th. (77)

Este grupo de fármacos tem várias substâncias ativas e várias formas farmacêuticas. Com base nessas características, são organizados de acordo com a sua potência em 4 ou 7 grupos, dependendo do sistema de classificação europeu e americano, respetivamente.(68)

A potência é um dos fatores que influencia a eficácia do tratamento.(68) Contudo, quanto maior a potência maior também a prevalência de efeitos secundárias. (75) É do equilíbrio entre esta relação risco/benefício que a escolha da potência deve resultar, adequando-se à gravidade da clínica, à localização das lesões, à duração do tratamento e à idade dos doentes. (16, 79) Genericamente, deve ser usada a menor potência possível que permita controlar a inflamação. (16, 80)

Os efeitos secundários principais são, a nível local, a atrofia da pele, as estrias e a rosácea e a púrpura e a nível sistémico, embora, muito menos frequente, a insuficiência adrenal. (76) A prevalência dos efeitos locais é superior com corticosteroides de maior potência, com maior duração do tratamento, em zonas de epiderme mais fina (como a face, pálpebras, pescoço e as pregas cutâneas) e com a menor idade dos doentes. (76) Nas crianças, a maior superfície corporal face ao peso aumenta a probabilidade de efeitos sistémicos.(76) Neste sentido, a escolha do corticosteroide deve ter em conta esses fatores, devendo ser preferidas outras alternativas terapêuticas, quando o risco for superior ao benefício (tabela 1).

De uma forma geral, os corticosteroides baixa potência são, quando possível, preferidos para tratamentos a longo prazo, para uso nas crianças, para áreas de pele com epiderme mais fina e para lesões de menor gravidade. (81)Por oposição, os corticosteroides mais potentes devem ser reservados para lesões mais severas, áreas de epiderme mais espessa, tratamentos de curta duração e evitados nas crianças.(81)

Em relação à sua aplicação, os corticosteroides devem ser preferencialmente aplicados na pele hidratada, uma vez que aumenta a sua absorção. (26, 68)

Após o tratamento das lesões é importante que os doentes estejam alertados para o uso de emolientes e reaplicação precoce dos corticosteroides, no caso de recorrência das

lesões, para prevenir agudizações graves. (26, 68) Em situações mais graves, os corticosteroides podem ser usados como tratamento de manutenção, num esquema de tratamento pró-ativo como referenciado. (26, 75)

Fatores que influenciam a escolha do corticosteroide
Idade
Localização anatómica
Gravidade da lesão
Extensão da lesão
Duração do tratamento

Tabela 1. Fatores que influenciam a escolha do corticosteroide.

2) Terapia *Wet wrap*

Esta modalidade terapêutica usa camadas de ligaduras, vestuário de algodão ou gazes em duas camadas (uma húmida- *wet* sobre a pele e outra seca, sobre a húmida). Estão descritas dois métodos principais, iniciando-se ambos com um banho de água morna de 10-15 minutos. (82) A este banho segue-se, num dos métodos, a aplicação de corticosteroides tópicos ou emolientes nas áreas com lesão e sem lesão, respetivamente. Sobre estes coloca-se a primeira camada embebida com água morna. (82) No outro método, a primeira camada é embebida diretamente em corticosteroides diluídos e aplicada sobre a pele. Em ambos, sobre a camada húmida, coloca-se uma segunda camada seca. (82) Esta tem como função diminuir a evaporação da água e, consequentemente, manter a hidratação da pele. (82)

Esta terapia tem efeitos anti-inflamatórios, antipruriginosos e, ao nível da barreira cutânea, aumenta a hidratação da pele e a diminui a TEWL. (72)Adicionalmente protege a pele contra agentes externos. (72)

O maior estudo com este tratamento em crianças com eczema moderado-severo, em que os tratamentos tópicos falharam, teve resultados muito promissores. Foi associada uma redução significativa da gravidade (SCORAD), sem necessidade de recurso a medicação sistémica, mantendo-se esta 1 mês, após a suspensão do tratamento. (82) Assim, esta terapia pode ser uma alternativa ao tratamento sistémico em doentes com eczema de gravidade moderada-severa, mas são precisos mais estudos que validem a sua metodologia e com *outcomes* válidos que permitam comparação dos resultados. (72) Para além disso, esta é uma terapia que consome tempo na sua aprendizagem e aplicação. (72)

Os principais efeitos secundários da *Wet wrap* são os dos corticosteroides, acrescidos de sensibilização alérgica, maceração, aumento da taxa de complicações infecciosas e xerose. Esta última poderá ocorrer se não se aplicarem emolientes em quantidade suficiente após a sua remoção das camadas. (72)

3) Inibidores da calcineurina

Os inibidores da calcineurina são fármacos de segunda linha no tratamento de eczema.(16, 26)

São tão ou mais eficazes que o corticosteroides de média potência e igual ou ligeiramente menos eficazes que os de elevada potência para o tratamento do eczema(83), estando a sua eficácia documentada a curto e longo prazo. (69, 80, 83) Esta associada à menor incidência de efeitos secundários que os corticosteroides, faz com que sejam uma boa alternativa a estes fármacos (16, 26, 68), quando estes não podem ser utilizados ou

como forma de evitar os seus efeitos secundários, quer por um tratamento prolongado, quer pelo local a aplicar. (84, 85) Em relação ao local, têm muito interesse em locais do corpo, mais suscetíveis a estes efeitos como a pálpebra, a zona perioral, genital, axila ou a região inguinal (26, 84, 85)

Os principais fármacos deste grupo são o tacrolimus e pimecrolimus. Têm um efeito não só anti-inflamatório, como também antipruriginoso. Atuam na inflamação, ao inibirem a ativação dos linfócitos T e, conseqüentemente, a produção de citocinas pró-inflamatórias (85) e no prurido, ao inibirem a desgranulação dos mastócitos(26).

Uma revisão sistemática recente conclui que o tacrolimus é mais eficaz que o pimecrolimus, pelo que deve ser preferido. (86) Desta forma, o pimecrolimus pode ser considerado de segunda linha, quando o tacrolimus ou os corticosteroides tópicos não podem ser utilizados. (86)

Os efeitos secundários mais frequentes dos inibidores da calcineurina são a irritação cutânea, como eritema, ardor ou prurido que tende a desaparecer com a melhoria clínica das lesões.(85) A sua principal desvantagem é o elevado custo.(16, 26) Foram ainda associados a uma maior incidência de neoplasias malignas, contudo esta relação causal não está comprovada.(66, 86)

Além de poderem ser utilizados isoladamente, podem ainda ser administrados simultaneamente com os corticosteroides em diferentes localizações, reduzindo, desta forma, as quantidades dos dois fármacos a usar e, conseqüentemente, os seus efeitos secundários. (77, 85)

4) Preparações com alcatrão

A aplicação tópica de alcatrão de carvão é um dos tratamentos mais antigos para o eczema. (87)

Parece ser eficaz no tratamento do eczema, contudo devem ser feitos estudos maiores e randomizados para melhor estabelecer esta eficácia. (88) Apesar desta, as preocupações sobre o seu potencial carcinogénico, ainda que não comprovado, e a baixa adesão terapêutica pelos seus inconvenientes cosméticos, têm limitado o seu uso. (87)

Assim, pode considerada em casos selecionados por exemplo em lesões com liquenificação, mas o seu uso em crianças é muito controverso. (26)

Os mecanismos que estão base da sua eficácia não são totalmente compreendidos, mas parecem interferir na ação da barreira e na inflamação. Na barreira, associa-se a uma indução da expressão da FLG pelos queratinócitos. Na inflamação, interfere com a via de sinalização STAT6 implicada na maturação das células Th2, diminui a espongiose e a apoptose dos queratinócitos. (87)

ii. Tratamento sistémico

O tratamento sistémico do eczema inclui anti-inflamatórios, anti-histamínicos e fototerapia.

1) Anti-inflamatórios

Os anti-inflamatórios sistémicos estão globalmente indicados no tratamento do eczema atópico grave e/ou refratário ao tratamento tópico.(16, 26, 70) São utilizados maioritariamente nos adultos e devem ser evitados nas crianças.

Os agentes utilizados têm como alvo a inflamação da pele e atuam ao reduzir o número de células inflamatória e a expressão de citocinas pró-inflamatórias, embora por diferentes mecanismos. (70) Contudo, é fundamental não descuidar a hidratação da pele e a evicção de desencadeantes para máximo efeito do tratamento (16, 70) Estes fármacos podem ser associados aos agentes tópicos. (70)

Os mais usados são os corticosteroides sistêmicos (SCS) e os agentes imunossuppressores, nomeadamente ciclosporina (CyA), azatioprina (AZA), micofenolato de mofetil (MMF), metotrexato (MTX) e alitreonina, embora a sua recomendação não seja consensual. (26, 70, 89) Estes fármacos podem ser usados como tratamento da fase aguda (nomeadamente fármacos com rápido início de ação como CyA ou SCS) e em fase de manutenção (nomeadamente fármacos com ação tardia como AZA, MMF e MTX). (26)

Os SCS têm uma excelente eficácia a curto prazo, contudo pelos seus efeitos secundários têm uma má relação risco-benefício. (70, 89) Assim, não devem ser utilizados e, quando o forem, devem apenas ser utilizados em esquemas de tratamento curtos (3 dias a 3 semanas). (26, 89)

A AZA inibe a síntese de DNA e RNA, bloqueando a proliferação das células T e B e, como tal, tem efeitos anti proliferativos e anti-inflamatórios e melhoria da clínica (26, 69, 70) É utilizada nos casos em que a CyA está contraindicada, embora os dados para a sua utilização sejam limitados. (63, 89)

A CyA é o agente imunossupressor mais usado e o único aprovado em muitos países para o tratamento do eczema em adultos. (89) É um inibidor da calcineurina(63) que inibe a ativação e a proliferação dos linfócitos T e a produção de IL-2. (70, 89) É, habitualmente, a primeira linha em tratamento sistémico. Tem bons resultados a curto e longo prazo, mas

o tratamento máximo recomendado é de 1-2 anos para evitar efeitos secundários graves, nomeadamente a nefrotoxicidade e a hipertensão. (26, 89)

O MTX é um antimetabolito que interfere com o metabolismo do ácido fólico e tem efeitos anti-inflamatórios e anti proliferativos semelhantes à AZA. Adicionalmente inibe a quimiotaxia dos leucócitos, a função das LC e a libertação de citocinas pró-inflamatórias.(63) O seu uso é limitado pela frequência de efeitos secundários, nomeadamente gastrointestinais e cefaleias(70, 89).

O MMF é também um antimetabolito que inibe a proliferação de células B e células T. Não estão ainda publicadas muitas séries sobre o uso deste fármaco, pelo que deve ser utilizado como último recurso (26, 63, 89)

A Alitreionina é um antagonista da vitamina A que se liga aos seus recetores e tem feitos anti-inflamatórios e antiproliferativos. Os estudos com este fármaco realçam a sua eficácia no tratamento do eczema atópico da mão do adulto. (63, 70, 89)

Os agentes sistémicos têm vários problemas, nomeadamente uma eficácia limitada (só melhoria máxima de 50 % no score de gravidade), a falta de especificidade para alvos da fisiopatologia do eczema, induzindo uma imunossupressão sistémica, e os efeitos secundários. (73)

2) Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos utilizados atualmente no eczema atuam nos recetores H1 da histamina (H1R) e são muito prescritos. Contudo, não só estes recetores não parecem ser fundamentais no prurido do eczema, como também não há evidência do seu efeito terapêutico no tratamento das lesões. (90) Assim, o seu uso em monoterapia não está

recomendado.(91) Por outro lado, a longo prazo o seu uso deve ser mesmo evitado nas crianças pelo risco de efeitos secundários neurotóxicos. (90)

Em suma, devem ser apenas usados em combinação com outros tratamentos e em casos selecionados. (26, 90)

3) Fototerapia

A fototerapia consiste na aplicação controlada de radiação UV artificial, podendo esta ser antecedida da ingestão ou aplicação tópica de químicos adjuvantes (psoralenos) - quimiofototerapia. A forma mais frequente é, contudo, a fototerapia. (26, 70, 89)

No caso do eczema atópico, a radiação recomendada é a UVB banda estreita e UVA1. (26, 70, 89, 92). É um tratamento de segunda linha, utilizado frequentemente em adultos com eczema moderado a grave (26, 89) com eficácia.(69) Tem indicações particulares no tratamento de lesões crónicas e no tratamento do prurido e das perturbações de sono. (26, 89) A radiação UVA1 pode ser uma opção no tratamento das lesões agudas. (26, 89)

A fototerapia pode ser uma alternativa ao tratamento tópico ou usado em associação. Como alternativa, pode ser uma opção nas lesões refratárias ao tratamento com anti-inflamatórios tópicos, de forma a protelar o uso de anti-inflamatórios sistémicos.(89) Como associação, pode ser adicionada ao uso de corticosteroides tópicos e emolientes, diminuindo o risco de recorrência do eczema. Não deve ser associado a inibidores da calcineurina pelo seu risco carcinogénico. (89)

A sua utilização deve-se ao seu papel anti-inflamatório, anti-prurítico e de redução da colonização por micro-organismos patogénicos, nomeadamente *S. Aureus* e

M.symphodialis. (26, 63) Em relação ao seu papel anti-inflamatório, suprime a função das LC (26, 89), induz a apoptose dos linfócitos T infiltrados(26, 89) e inibe a proliferação dos queratinócitos(89). Por outro lado, está associada a uma redução do número de fibras nervosas na epiderme e a diminuição da expressão de moléculas de condução axonal, reduzindo o prurido.(89) Por fim, em relação à colonização da pele, parece estar associada à indução da expressão de AMP.(26)

As desvantagens deste tratamento, e que limitam o seu uso, são o risco carcinogénico e de envelhecimento da pele, a indisponibilidade de equipamento e as frequentes deslocações ao hospital – pode implicar em média 3-5 deslocações semanais, 6-12 semanas. (92)

iii. Tratamentos adjuvantes

1) Antimicrobianos e antibacterianos

O *S. Aureus* está associado ao eczema pelos mecanismos descritos no capítulo anterior. Neste sentido, o uso de antissépticos como tratamento adjuvante nas lesões de eczema, principalmente as que apresentam sinais de infeção, pode ajudar à melhoria clínica. (26, 70) O uso de antibióticos orais deve ser reservado para lesões clinicamente sugestivas de infeção grave, uma vez que o seu uso abusivo está associado a um aumento de estirpes de *S. Aureus* metilino-resistentes (MRSA). (63, 70)

Estão também descritos banhos com hipoclorito de sódio, *bleach baths*, prescritos duas vezes por semana, associados à aplicação intranasal de mupirocina em crianças entre os 6 e os 17 anos com eczema moderado a severo e evidência de infeção por *S. Aureus*, que

se associaram a uma diminuição da gravidade das lesões.(16) Não existe, contudo, evidência sólida que permita recomendar estes tratamentos. (69)

2) Antifúngicos

O eczema da cabeça e pescoço, pela sua associação com *M.symptodialis*, justifica muitas vezes o uso de antifúngicos com resultados muito significativos na melhoria clínica. (26, 70) Na maioria dos casos, o uso de ciclopirox olamina tópica é suficiente, mas, (26) nos casos mais severos, pode ser necessário recorrer a antifúngicos sistémicos, como o cetoconazol e ciclopirox olamina.(26, 70)

3) Antivíricos

As infeções virais são mais frequentes e graves nestes doentes, pelo que devem ser tratadas assim que diagnosticadas com antivirais sistémicos, como o aciclovir. (70)

4) Imunoterapia específica

Esta terapêutica tem como objetivo a indução de tolerância a um alérgénio podendo ser útil no subgrupo de doentes com história clínica e sensibilizações documentadas. (90, 93). A imunoterapia subcutânea nos doentes com eczema atópico grave, que se suspeita que seja desencadeado por exposição a aeroalérgénios, é a que tem melhores resultados. (26, 90)

Contudo, uma revisão recente conclui que há pouca evidência que seja um tratamento eficaz no eczema, ainda que os estudos existentes sejam de baixa qualidade.

(93) Tal situação pode dever-se ao facto de os mecanismos subjacentes à doença ultrapassarem os mecanismos alérgicos básicos. (90, 93).

iv. Perspetivas terapêuticas

Uma vez que os agentes terapêuticos utilizados no eczema não dão respostas convenientes a esta patologia, quer pelos seus efeitos secundários, quer pela sua eficácia limitada, têm-se procurado novos agentes terapêuticos tópicos e sistémicos. (73) Serão abordados os agentes mais referenciados na literatura.

1) Inibidores da fosfodiesterase-4

Estes fármacos pertencem ao grupo de anti-inflamatório não esteroide e têm como papel principal a inibição da enzima fosfodiesterase-4 (PDI-IV). Esta enzima encontra-se nos leucócitos, nomeadamente linfócitos B e T, macrófagos, monócitos, neutrófilos e eosinófilos. A sua inibição leva a uma diminuição da produção de moléculas pró-inflamatórias como a PGDE2 e a Il-4. (90)

Têm sido estudados inibidores PDI IV tópicos e sistémicos. Os agentes de aplicação tópica são particularmente promissores, uma vez que a maioria dos doentes com eczema não precisa de recorrer a medicação sistémica. (73) Dentro destes, o mais testado é o crisaborole na formulação de pomada a 2% que tem apresentado melhores resultados com um bom perfil de segurança e eficácia. (94) Como tratamento sistémico, o apremilast, já utilizado no tratamento de psoríase, é o mais estudado. Um ensaio multicêntrico randomizado de fase II em adultos já foi realizado com resultados promissores. (90) Por

ser um fármaco com eficácia e com poucos efeitos secundários pode ser uma boa opção terapêutica nas crianças com eczema moderado-severo. (95)

2) Anti-histamínicos H4

Devido à evidência de ineficácia dos anti-histamínicos H1(91), têm-se procurado identificar fármacos que atuem noutros recetores para a histamina, provavelmente mais relevantes na fisiopatologia do eczema(26, 90). É o caso do recetor H4, presente nos linfócitos Th2, Th17, queratinócitos e neurónios sensitivos. (90)

Os estudos realizados realçam os efeitos, não só antipruriginosos mas também anti-inflamatórios, do antagonismo seletivo daqueles recetores com ZPL-389. São necessários, no entanto, mais estudos para melhor caracterizar o risco-benefício e definir o grupo de doentes que mais beneficiaria com este tratamento. (90)

3) Agentes biológicos

Os agentes biológicos têm como alvos terapêuticos células, produtos ou recetores envolvidos na inflamação. (26, 70) Têm interesse particular nos casos mais graves, não controlados e refratários ao tratamento convencional. (26)

Apesar de serem amplamente utilizados em várias dermatoses, a sua recomendação no eczema atópico ainda não foi realizada. (26)

Vários estudos têm sido feitos para identificar e aprovar agentes biológicos, nomeadamente antagonistas de respostas Th2, sendo os são anticorpos monoclonais os mais abordados. De entre estes distingue-se a eficácia comprovada e a segurança do anticorpo monoclonal anti recetor IL-4: o dupilumab. (90, 96) Este bloqueia as vias de

sinalização das citocinas IL-4 e IL-13, de extrema importância no processo inflamatório do eczema. (96) À data deste trabalho, este agente estava em fase III de ensaios clínicos com resultados muito promissores no tratamento da doença. (90, 96) Foi associado à melhoria de comorbidades e de pelo menos 75% no EASI e apresentou um excelente perfil de segurança(97). (96) São, contudo, necessários estudos com maior duração para se avaliarem a eficácia e segurança a longo prazo. (96) Em suma, é o fármaco mais promissor e mais avançado para o tratamento do eczema moderado-severo. (73)

O rituximab é um anticorpo anti-CD20 que inibe a proliferação de linfócitos B. (16, 70, 90) Apesar de teoricamente promissor, os estudos feitos com este anticorpo não corroboram a sua eficácia nem a segurança no tratamento do eczema.(90) A sua utilização em ensaios clínicos está interrompida. (90)

O mepolizumab é um anticorpo anti-IL-5 interferindo com a proliferação e recrutamento de eosinófilos. (26) Embora se associe a uma diminuição de eosinofilia, esta não se repercute numa melhoria significativa da clínica. (26)

O tocilizumab é um anticorpo que bloqueia a via mediada por IL-6 associada à ativação de linfócitos T e produção de IgE. (98) Ainda que o tocilizumab contribua para a melhoria da clínica também se relaciona com aumento da incidência de infeções cutâneas severas. (26)

O omalizumab é um anticorpo anti recetores Fc de alta afinidade para a IgE. Nalguns estudos, este fármaco induziu reduções significativas dos níveis séricos de IgE. Contudo, os seus resultados não são consistentes com uma melhoria significativa da clínica. (26, 90) Há, inclusive, estudos que reportam um efeito nulo ou mesmo agravamento dos sintomas. (99) Assim, a sua eficácia é comprovada apenas numa minoria de doentes, sugerindo que o seu efeito varie com características dos doentes. (73, 90) Neste

sentido, não há, até à data, evidência sólida da sua eficácia no eczema (100), sendo necessários estudos randomizados maiores.(99)

O lebrizumab e o tralokinumab são anticorpos anti – IL 13 que se encontram em estudos de fase II, mas os seus resultados ainda não são conhecidos. (73, 90)

O fezakinumab, um anticorpo anti IL-22, também se encontra em estudo, procurando-se não só compreender a patogénese da doença, como também avaliar a sua eficácia como agente terapêutico.(73)

O anticorpo anti recetor IL-31, nemolizumab, está em fase II de ensaios clínicos. Os resultados de fase I sugeriram tratar-se de um fármaco bem tolerado e associado à redução do prurido. (101) Contudo, ainda não se sabe se o seu efeito poderá estar limitado ao prurido ou também à melhoria das lesões. (73, 101)

O anticorpo anti TSLP tezepelumab está também em fase II. (73) Pela sua importância potencial no prurido e inflamação, é um agente identificado como potencialmente relevante. (73)

4) Têxteis biofuncionais

Dado que o vestuário contacta com a pele quase permanentemente a escolha adequada do mesmo torna-se essencial aos doentes com eczema. (102) Além das características previamente referidas para não irritar a pele, o vestuário pode ser ainda utilizado como agente terapêutico adjuvante no tratamento do eczema.

Neste sentido têm sido desenvolvidos e testados vários têxteis com capacidade para funcionar biologicamente sobre a pele, com propriedades antimicrobianas e

antipruriginosas, os têxteis biofuncionais.(74) Estes têm como principais objetivos melhorar o prurido, a gravidade das lesões e a colonização por *S.aureus*.(103)

Os têxteis biofuncionais podem ser constituídos por diferentes materiais e por diferentes princípios ativos que lhes conferem propriedades distintas (103). Ao nível dos princípios ativos, temos, por exemplo, a prata, o óleo de borragem, a seda e etileno-álcool vinílico (EVOH) de fibras. Foram testados em vários formatos de roupa, nomeadamente lençóis, roupa interior, camisas, *leggings*, luvas e bodies. (103)

Uma análise sistemática avaliou a eficácia e a segurança destes têxteis no eczema, concluindo que o seu uso se associa a uma melhoria, ainda que ligeira, dos sintomas, da qualidade de vida e a uma diminuição da gravidade das lesões. (103) A sua constituição confere-lhes diferentes propriedades físicas e antimicrobianas, que podem orientar a sua utilização para subgrupos específicos de doentes. (103) Por exemplo, os têxteis com prata parecem ser mais eficazes a diminuir a gravidade das lesões (103) , podendo esta dever-se às suas reconhecidas propriedades antimicrobianas. (104) Já os têxteis de seda tiveram resultados superiores no alívio dos sintomas. (103) O EVOH e o óleo de borragem estão menos estudados. O primeiro melhora apenas o eritema das lesões e o segundo, teoricamente útil para restaurar os lípidos da pele, apresenta resultados discordantes. (103) Todavia, a qualidade dos estudos avaliados não é suficiente para os recomendar, pelo que são requeridos mais estudos, com maior qualidade e maior duração. Os seus resultados poderiam identificar o subgrupo de doentes que beneficiaria mais do uso dos têxteis. Além disso, poderiam também identificar os mais adequados aos diferentes fenótipos da doença, nomeadamente em termos de colonização por *S.aureus* e melhorar os seus resultados. (103))

Outros compostos têm sido testados, como é o caso do quitosano que tem propriedades antissépticas e inibitórias do *S.aureus*. Os seus resultados demonstram que este composto tem um papel modulador no microbioma da pele, particularmente da comunidade de estafilococos. Verificou-se um aumento de *Staphilococcus* coagulase negativos, sugerindo que esta substância inibe especificamente a população de *S.aureus* e permite a proliferação de outras espécies de estafilococos. Por modular este perfil, o quitosano pode interferir com a gravidade da doença. Pela sua conveniência, perfil de segurança e potencial de eficácia é um alvo terapêutico a investir. (105)

Outros estudos corroboram a eficácia dos têxteis pela proteção contra agentes externos e interrupção do ciclo prurido-*scratching*-prurido. Juntamente com eficácia aliam-se à segurança e à comodidade no seu uso. Esta última uma vez que após um período inicial de uso contínuo, podem ser utilizados apenas durante o período noturno para controlo da doença. (104)

A eficácia, segurança e comodidade destes têxteis são promissores para a sua indicação, no mínimo, como adjuvantes no tratamento do eczema. Contudo, são precisos mais estudos para que a recomendação ocorra. (69, 102, 103, 105)

Conclusão

O eczema atópico é uma dermatose cuja prevalência está a aumentar em particular nos países menos desenvolvidos. O seu fenótipo é variável, contudo o prurido e a xerose são transversais. O diagnóstico é clínico e a avaliação da sua gravidade deve fazer-se com recurso a escalas validadas como a SCORAD e a EASI. É uma doença com etiologia complexa, que parece resultar de fatores genéticos e ambientais.

A disfunção da barreira é transversal aos doentes e depende da combinação e acumulação variável de fatores endógenos, nomeadamente alterações no estrato córneo e nas *tigh junctions* e fatores exógenos - exposição agentes irritantes, lesões de *grattage* devido ao prurido e protéases exógenas. (2) No estrato córneo, a disfunção da FLG é o fator mais associado, no entanto existem outros fatores, como as alterações dos lípidos da epiderme, o aumento da função das protéases e a alteração da diferenciação dos queratinócitos. Como resultado desta disfunção surge uma pele com xerose, com aumento da TEWL e mais suscetível ao contacto de antigénios (38) e alergénios com o sistema imunitário. (10). O contacto com estes antigénios desencadeará uma cascada de respostas imunológicas que culminam na inflamação cutânea que caracteriza as lesões. Um ciclo vicioso estabelece-se com o dano da barreira a favorecer o aumento da penetração de antigénios e mais inflamação crónica. (52, 53)

A inflamação cutânea inicia-se com um infiltrado de linfócitos que pode já existir na pele sã dos doentes. Posteriormente, serão recrutadas outras células que contribuem para o processo inflamatório. Estudos mais recentes sugerem que o perfil de linfócitos infiltrados seja distinto na fase aguda e na crónica e realçam a importância de outras subpopulações de linfócitos T. Desta forma, na fase aguda da doença o perfil dominante será Th2/Th22 e na fase crónica Th1/Th2/Th22 e menos Th17. Na fase aguda da doença, o

papel das citocinas IL-13 e IL-4 parece ser preponderante para a potenciação da resposta inflamatória e para o agravamento da disfunção da barreira. A IL-22 parece ser particularmente importante na indução da hiperplasia da epiderme. As células da epiderme, nomeadamente os queratinócitos também contribuem para a fisiopatologia do eczema não só pela quimiotaxia de células inflamatórias mas pela produção de TSLP. Esta TSLP parece ser capaz de induzir fortemente as respostas inflamatórias de perfil Th2.

O microbioma cutâneo dos doentes com eczema está alterado com um aumento da colonização por *S.aureus*, que se associa a um aumento do número de infeções, à gravidade das lesões e a uma ação direta na disfunção da barreira e do sistema imunitário. Inversamente, observa-se uma diminuição da diversidade microbiana. (28)

Para o tratamento do eczema é importante atuar na disfunção da barreira, na inflamação e, potencialmente, na colonização microbiana. A educação dos doentes é importante para garantir o sucesso terapêutico, principalmente nos casos de eczema moderado-grave.

Na disfunção da barreira, é importante uma correta hidratação da pele nomeadamente através do recurso a emolientes e a evicção do contacto com fatores desencadeantes específicos e não específicos. Os emolientes, a aplicar na pele sem lesão, atuam não só na disfunção da barreira como também reduzem o prurido, a necessidade de intervenções farmacológicas, o número de recorrências e a uma melhoria na qualidade de vida, pelo que são consensualmente recomendados. (65)

Na inflamação, utilizam-se anti-inflamatórios, na maioria dos doentes de aplicação tópica. Os corticosteroides são os fármacos de primeira linha, contudo os seus efeitos secundários podem limitar o seu uso. Os inibidores da calcineurina são uma alternativa nesses casos. Em doentes com eczema mais grave estes fármacos podem ser usados numa

estratégia pró-ativa que se associa a uma redução do número de exacerbações, diminuição da gravidade das lesões e aumento da qualidade de vida. (69)

A terapia *Wet wrap* apresenta-se como uma importante arma terapêutica para o tratamento as lesões agudas de gravidade moderada-severa, que pode protelar o uso tratamento sistémico, contudo são precisos mais estudos (72)

O eczema grave, particularmente nos adultos, pode implicar o recurso a agentes sistémicos com má relação benefício/risco que, muitas vezes, compromete o seu uso. O desenvolvimento de tratamentos dirigidos às alterações moleculares e celulares do eczema aumentaria a eficácia e diminuiria os efeitos secundários. Neste sentido, os agentes biológicos destacam-se com vários estudos a serem feitos para os identificar e aprovar. De entre estes agentes, distingue-se a eficácia comprovada e a segurança do anticorpo monoclonal anti recetor IL-4 dupilumab. (90, 96), o qual requer ainda estudos de maior duração para se avaliar a eficácia e segurança a longo prazo.(96) Têm também sido estudados outros agentes anti-inflamatórios, os inibidores PDI IV tópicos (crisaborole) e sistémicos (apremilast) com um bom perfil de segurança e eficácia e que poderão ser uma alternativa terapêutica.

A modulação do microbioma parece ter um papel promissor no tratamento do eczema. O uso de antibacterianos de aplicação tópica e os *bleach bath*, como tratamento adjuvante nas lesões de eczema, podem ajudar à melhoria clínica. (26, 70) A aplicação de emolientes com lisados bacterianos de espécies não patogénicas demonstrou eficácia clínica com uma diminuição do número e gravidade das exacerbações e da proliferação de *S.aureus*, quando comparados com outros emolientes. (67) Os têxteis biofuncionais, para além de um papel modulador do microbioma, têm efeitos antipruriginosos e na melhoria das lesões. Esta eficácia, aliada à segurança e comodidade, torna promissora a sua

indicação, no mínimo como adjuvantes no tratamento do eczema. Contudo, são precisos mais estudos para os recomendar. (69, 102, 103, 105)

Referências bibliográficas

1. Auriemma M, Vianale G, Amerio P, Reale M. Cytokines and T cells in atopic dermatitis. *Eur Cytokine Netw.* 2013;24(1):37-44.
2. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10023):1109-22.
3. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8-16.
4. Filanovsky MG, Pootongkam S, Tamburro JE, Smith MC, Ganocy SJ, Nedorost ST. The Financial and Emotional Impact of Atopic Dermatitis on Children and Their Families. *J Pediatr.* 2016;169:284-90.e5.
5. Lifschitz C. The impact of atopic dermatitis on quality of life. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:34-40.
6. Biagini Myers JM, Khurana Hershey GK. Eczema in early life: genetics, the skin barrier, and lessons learned from birth cohort studies. *J Pediatr.* 2010;157(5):704-14.
7. Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(11):1463-74.
8. Hoffjan S, Stemmler S. Unravelling the complex genetic background of atopic dermatitis: from genetic association results towards novel therapeutic strategies. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(8):659-70.
9. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* 2014;69(1):17-27.
10. Darlenski R, Kazandjieva J, Hristakieva E, Fluhr JW. Atopic dermatitis as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32(3):409-13.
11. Leung DY. Clinical implications of new mechanistic insights into atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(4):456-62.

12. Siracusa MC, Kim BS, Spergel JM, Artis D. Basophils and allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(4):789-801; quiz 788.
13. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):681-7.e11.
14. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1132-8.
15. Tanei R, Hasegawa Y. Atopic dermatitis in older adults: A viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16 Suppl 1:75-86.
16. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):161-83.
17. Berke R, Singh A, Guralnick M. Atopic dermatitis: an overview. *Am Fam Physician*. 2012;86(1):35-42.
18. Simpson ELMM, Irvine ADM, Eichenfield LFM, Friedlander SFM. Update on Epidemiology, Diagnosis, and Disease Course of Atopic Dermatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 2016;35(5 Suppl):S84-8.
19. Napolitano M, Megna M, Patrino C, Gisondi P, Ayala F, Balato N. Adult atopic dermatitis: a review. *G Ital Dermatol Venereol*. 2016;151(4):403-11.
20. Watson W, Kapur S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7 Suppl 1:S4.
21. Silverberg JI, Simpson EL. Associations of childhood eczema severity: a US population-based study. *Dermatitis*. 2014;25(3):107-14.
22. Silverberg NB. A practical overview of pediatric atopic dermatitis, part 2: triggers and grading. *Cutis*. 2016;97(5):326-9.

23. Ortiz de Frutos FJ, Torrelo A, de Lucas R, Gonzalez MA, Alomar A, Vera A, et al. Patient perspectives on triggers, adherence to medical recommendations, and disease control in atopic dermatitis: the DATOP study. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(5):487-96.
24. Kim JE, Kim JS, Cho DH, Park HJ. Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8).
25. D'Auria E, Banderali G, Barberi S, Gualandri L, Pietra B, Riva E, et al. Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34(2):98-108.
26. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(5):729-47.
27. Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, Thomas K, et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(6):1337-47.
28. Hill MK, Kheirandish Pishkenari A, Braunberger TL, Armstrong AW, Dunnick CA. Recent trends in disease severity and quality of life instruments for patients with atopic dermatitis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(5):906-17.
29. de Bruin Weller MS, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(3):352-62.
30. Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin.* 2016:1-7.

31. Heindel D, Prinsen CA, Drucker AM, Ofenloch R, Humphreys R, Sach T, et al. Measurement properties of quality of life measurement instruments for infants, children and adolescents with eczema: protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2016;5:25.
32. Heindel D, Prinsen CA, Deckert S, Chalmers JR, Drucker AM, Ofenloch R, et al. Measurement properties of adult quality-of-life measurement instruments for eczema: a systematic review. *Allergy*. 2016;71(3):358-70.
33. Strom MA, Fishbein AB, Paller AS, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children and adults. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):920-9.
34. Billeci L, Tonacci A, Tartarisco G, Ruta L, Pioggia G, Gangemi S. Association Between Atopic Dermatitis and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(5):371-88.
35. Liang Y, Chang C, Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):315-28.
36. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):371-9; quiz 80-1.
37. Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy*. 2013;68(8):974-82.
38. Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):566-74.
39. Engebretsen KA, Thyssen JP. Skin Barrier Function and Allergens. *Curr Probl Dermatol*. 2016;49:90-102.

40. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol.* 2012;30(3):257-62.
41. Skabytska Y, Kaesler S, Volz T, Biedermann T. The role of innate immune signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis and consequences for treatments. *Semin Immunopathol.* 2016;38(1):29-43.
42. Fyhrquist N, Salava A, Auvinen P, Lauerma A. Skin Biomes. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(5):40.
43. van Smeden J, Bouwstra JA. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. *Curr Probl Dermatol.* 2016;49:8-26.
44. van Smeden J, Janssens M, Gooris GS, Bouwstra JA. The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1841(3):295-313.
45. De Benedetto A, Kubo A, Beck LA. Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization? *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):949-63.
46. H yunjung K, Jung US, Kwang HL. Atopic dermatitis and skin barrier dysfunction. *korean: Allergy, asthma and respiratory disease; 2013.* p. 20-8.
47. Ong PY. New insights in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Pediatr Res.* 2014;75(1-2):171-5.
48. Kezic S, Jakasa I. Filaggrin and Skin Barrier Function. *Curr Probl Dermatol.* 2016;49:1-7.
49. Hepburn L, Hijnen DJ, Sellman BR, Mustelin T, Sleeman MA, May RD, et al. The complex biology and contribution of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis, current and future therapies. *Br J Dermatol.* 2016.

50. Wang AX, Xu Landen N. New insights into T cells and their signature cytokines in atopic dermatitis. *IUBMB Life*. 2015;67(8):601-10.
51. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35-50.
52. Le Lamer M, Pellerin L, Reynier M, Cau L, Pendaries V, Leprince C, et al. Defects of corneocyte structural proteins and epidermal barrier in atopic dermatitis. *Biol Chem*. 2015;396(11):1163-79.
53. Basler K, Bergmann S, Heisig M, Naegel A, Zorn-Kruppa M, Brandner JM. The role of tight junctions in skin barrier function and dermal absorption. *J Control Release*. 2016;242:105-18.
54. Biedermann T, Skabytska Y, Kaesler S, Volz T. Regulation of T Cell Immunity in Atopic Dermatitis by Microbes: The Yin and Yang of Cutaneous Inflammation. *Front Immunol*. 2015;6:353.
55. Novak N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):879-86.
56. Schwartz C, Eberle JU, Voehringer D. Basophils in inflammation. *Eur J Pharmacol*. 2016;778:90-5.
57. Salimi M, Ogg G. Innate lymphoid cells and the skin. *BMC Dermatol*. 2014;14:18.
58. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):263-92.
59. Noh JY, Shin JU, Park CO, Lee N, Jin S, Kim SH, et al. Thymic stromal lymphopoietin regulates eosinophil migration via phosphorylation of l-plastin in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2016;25(11):880-6.

60. Kopfnagel V, Harder J, Werfel T. Expression of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and possible immunoregulatory functions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(5):531-6.
61. Xu SX, McCormick JK. Staphylococcal superantigens in colonization and disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:52.
62. Powers CE, McShane DB, Gilligan PH, Burkhart CN, Morrell DS. Microbiome and pediatric atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2015;42(12):1137-42.
63. Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol.* 2012;24(3):253-60.
64. Lindh JD, Bradley M. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(5):341-59.
65. Loden M. Effect of moisturizers on epidermal barrier function. *Clin Dermatol.* 2012;30(3):286-96.
66. Tollefson MM, Bruckner AL. Atopic dermatitis: skin-directed management. *Pediatrics.* 2014;134(6):e1735-44.
67. Seite S, Zelenkova H, Martin R. Clinical efficacy of emollients in atopic dermatitis patients - relationship with the skin microbiota modification. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:25-33.
68. Sathishkumar D, Moss C. Topical Therapy in Atopic Dermatitis in Children. *Indian J Dermatol.* 2016;61(6):656-61.
69. Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Smith S, Rogers NK, et al. What is the evidence-base for atopic eczema treatments? A summary of published randomised controlled trials. *Br J Dermatol.* 2016.
70. Simon D, Bieber T. Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy.* 2014;69(1):46-55.

71. Sokolova A, Smith SD. Factors contributing to poor treatment outcomes in childhood atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*. 2015;56(4):252-7.
72. Nicol NH, Boguniewicz M. Wet Wrap Therapy in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):123-39.
73. Lauffer F, Ring J. Target-oriented therapy: Emerging drugs for atopic dermatitis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016;21(1):81-9.
74. Chase EP, Armstrong AW. Advances in management of atopic dermatitis: new therapies and novel uses of existing treatments. *Semin Cutan Med Surg*. 2012;31(1):17-24.
75. Galli E, Neri I, Ricci G, Baldo E, Barone M, Belloni Fortina A, et al. Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis. *Ital J Pediatr*. 2016;42:26.
76. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):1-15; quiz 6-8.
77. Norris DA. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(1 Suppl 1):S17-25.
78. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116-32.
79. Lebwohl MG, Del Rosso JQ, Abramovits W, Berman B, Cohen DE, Guttman E, et al. Pathways to managing atopic dermatitis: consensus from the experts. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(7 Suppl):S2-s18.
80. Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr*. 2016;16:75.

81. Rathi SK, D'Souza P. Rational and ethical use of topical corticosteroids based on safety and efficacy. *Indian J Dermatol.* 2012;57(4):251-9.
82. Nicol NH, Boguniewicz M, Strand M, Klinnert MD. Wet wrap therapy in children with moderate to severe atopic dermatitis in a multidisciplinary treatment program. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(4):400-6.
83. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(7):Cd009864.
84. Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis - an update on safety issues. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(3):167-72.
85. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs.* 2013;15(4):303-10.
86. Chia BK, Tey HL. Systematic review on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2015;26(3):122-32.
87. van den Bogaard EH, Bergboer JG, Vonk-Bergers M, van Vlijmen-Willems IM, Hato SV, van der Valk PG, et al. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2013;123(2):917-27.
88. Slutsky JB, Clark RA, Remedios AA, Klein PA. An evidence-based review of the efficacy of coal tar preparations in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(10):1258-64.
89. Megna M, Napolitano M, Patruno C, Villani A, Balato A, Monfrecola G, et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016.
90. Heratizadeh A, Werfel T. Anti-inflammatory therapies in atopic dermatitis. *Allergy.* 2016;71(12):1666-75.

91. van Zuuren EJ, Apfelbacher CJ, Fedorowicz Z, Jupiter A, Mattered U, Weisshaar E. No high level evidence to support the use of oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema: a summary of a Cochrane systematic review. *Syst Rev.* 2014;3:25.
92. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):501-13.
93. Tam H, Calderon MA, Manikam L, Nankervis H, Garcia Nunez I, Williams HC, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:Cd008774.
94. Jarnagin K, Chanda S, Coronado D, Ciaravino V, Zane LT, Guttman-Yassky E, et al. Crisaborole Topical Ointment, 2%: A Nonsteroidal, Topical, Anti-Inflammatory Phosphodiesterase 4 Inhibitor in Clinical Development for the Treatment of Atopic Dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(4):390-6.
95. Saporito RC, Cohen DJ. Apremilast Use for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Pediatric Patients. *Case Rep Dermatol.* 2016;8(2):179-84.
96. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335-48.
97. Tsianakas A, Stander S. Dupilumab: a milestone in the treatment of atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10013):4-5.
98. Koryurek OM, Kalkan G. A new alternative therapy in dermatology: tocilizumab. *Cutan Ocul Toxicol.* 2016;35(2):145-52.
99. Holm JG, Agner T, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for atopic dermatitis: case series and a systematic review of the literature. *Int J Dermatol.* 2017;56(1):18-26.

100. Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1719-22.e1.
101. Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shiramoto M, Hanada R, Matsuki S, et al. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2016;174(2):296-304.
102. Park KY, Jang WS, Yang GW, Rho YH, Kim BJ, Mun SK, et al. A pilot study of silver-loaded cellulose fabric with incorporated seaweed for the treatment of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(5):512-5.
103. Lopes C, Silva D, Delgado L, Correia O, Moreira A. Functional textiles for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(6):603-13.
104. Araujo CP, Gomes J, Vieira AP, Ventura F, Fernandes JC, Brito C. A proposal for the use of new silver-seaweed-cotton fibers in the treatment of atopic dermatitis. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013;32(4):268-74.
105. Lopes C, Soares J, Tavarina F, Duarte A, Correia O, Sokhatska O, et al. Chitosan Coated Textiles May Improve Atopic Dermatitis Severity by Modulating Skin Staphylococcal Profile: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142844.