

DERMATITE ATÓPICA: NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO

PINTO, Luana Soares
SOARES, Veronica Cristina Gomes

RESUMO

A dermatite atópica (DA) é uma doença crônica e hereditária que causa inflamação da pele, levando ao aparecimento de lesões e coceira. A causa exata da doença ainda é desconhecida. Este trabalho tem por objetivo abordar as características da DA e as novas perspectivas relacionadas ao seu tratamento. Trata-se de uma revisão bibliográfica, nas principais bases de dados. Os novos tratamentos, como o dupilumabe, outros anticorpos monoclonais e o crisaborol para uso tópico, representam um avanço importante ao oferecerem maior eficácia e melhor perfil de segurança em relação às terapias convencionais. No entanto, esses medicamentos apresentam custos elevados, o que pode limitar seu acesso para grande parte da população. Esse cenário ressalta a importância de estratégias que promovam a acessibilidade, incluindo programas de apoio ao paciente e políticas de saúde pública. Além disso, é imprescindível que o tratamento seja individualizado, considerando as características clínicas, a gravidade da doença e as condições socioeconômicas de cada paciente. Dessa forma, será possível alcançar melhores desfechos terapêuticos e uma gestão mais equitativa da DA.

Palavras-chave: Dermatite atópica; Patologia; Produtos biológicos.

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic and hereditary disease that causes inflammation of the skin, leading to the appearance of lesions and itching. The exact cause of the disease is still unknown. This work aims to address the characteristics of atopic dermatitis and new perspectives related to its treatment. This is a bibliographic review, in the main databases. New treatments, such as dupilumab, other monoclonal antibodies and crisaborole for topical use, represent an important advance by offering greater efficacy and a better safety profile compared to conventional therapies. However, these medications have high costs, which can limit their access for a large part of the population. This scenario highlights the importance of strategies that promote accessibility, including patient support programs and public health policies. Furthermore, it is essential that treatment is individualized, considering the clinical characteristics, severity of the disease and socioeconomic conditions of each patient. In this way, it will be possible to achieve better therapeutic outcomes and more equitable management of atopic dermatitis

Keywords: Dermatitis; atopic; Pathology; Biological products.

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença crônica e hereditária que causa inflamação da pele, levando ao aparecimento de lesões e coceira. A causa exata da doença ainda é desconhecida, o que se sabe é que não é contagiosa e costuma ocorrer entre pessoas da mesma família, juntamente com a asma ou a rinite alérgica. Pode surgir ou ser desencadeada por substâncias que provocam reações alérgicas, como as substâncias presentes nos pelos de animais de estimação; condições ambientais, como roupas que provocam coceira; ou emoções, como o estresse. Embora o problema permaneça durante toda a vida, os sintomas podem desaparecer à medida em que a pessoa envelhece, mas a pele continuará seca e sensível. Os sintomas variam de acordo com a fase da doença, podendo ocorrer em três estágios: fase infantil (3 meses a 2 anos de idade), fase pré-puberal (2 a 12 anos de idade) e fase adulta (a partir de 12 anos de idade) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Uma das hipóteses que sugere a fisiopatologia da doença de DA é a hipótese imunológica, e ela argumenta que o estado alérgico resulta em aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), IL-1 e IL-6 (interleucina-1 e 6), que afeta a expressão do gene *RETN* em células mononucleares do sangue periférico humano causando lesões de pele (BANIHANI, *et al.*, 2018).

Além da adesão ao tratamento, a exposição a fatores ambientais, incluindo alérgenos e estímulos no local de trabalho e no domicílio, fatores decorrentes do estilo de vida e temperatura, além da desregulação da fisiologia da pele, estão associados à manutenção e exacerbação da DA. Uma sensação de calor, sudorese, fibras de lã, estresse psicológico, comida, ingestão de álcool e o resfriado comum são considerados particularmente importantes como fatores de indução e exacerbação do prurido na DA (KATOH, *et al.*, 2020).

O uso regular de emolientes é a base do tratamento para todos os pacientes com DA, independentemente da gravidade. Os emolientes ajudam a restaurar a barreira cutânea, prevenindo a perda de água e a entrada de alérgenos, além de reduzir a necessidade de medicamentos anti-inflamatórios (SIMPSON *et al.*, 2014). Em casos leves a moderados, o tratamento tópico com corticosteroides continua sendo a principal terapia anti-inflamatória, devido à sua eficácia em reduzir a inflamação e o prurido (WEFEL, *et al.*, 2016).

Além dos corticosteroides, os inibidores de calcineurina, como tacrolimus e pimecrolimus, são indicados como alternativas nas áreas mais sensíveis da pele,

como a face e as dobras, onde o uso prolongado de corticosteroides pode causar efeitos colaterais, como atrofia cutânea (EICHENFIELD *et al.*, 2014) e a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, particularmente em crianças, o que representa uma preocupação significativa no manejo da DA pediátrica (CARVALHO, *et al.*, 2020). Para casos mais graves de DA, em que os tratamentos tópicos não são suficientes, são indicados imunossuppressores sistêmicos, como ciclosporina, ou tratamentos com produtos biológicos, como o dupilumabe, que atuam diretamente na modulação da resposta imunológica desregulada característica da doença (RING, *et al.*, 2018).

Um dos principais avanços no tratamento da DA, como já citado anteriormente tem sido o uso do dupilumabe, um produto biológico e anticorpo monoclonal que bloqueia as vias inflamatórias da interleucina-4 (IL-4) e da interleucina-13 (IL-13). Em um estudo multicêntrico conduzido em diversas regiões do Brasil, pacientes tratados com dupilumabe demonstraram uma melhora significativa dos sintomas, com redução expressiva do prurido e das lesões eczematosas, além de uma melhora na qualidade de vida (SILVA, *et al.*, 2021).

Outra área de investigação inclui o uso de terapias que modulam o microbioma cutâneo. Pesquisas nacionais estão explorando o papel dos probióticos e tratamentos tópicos que restauram o equilíbrio da flora bacteriana da pele, especialmente em pacientes com DA resistente ao tratamento convencional. Resultados iniciais propostos por essas pesquisas, sugerem que a modulação do microbioma pode reduzir as exacerbações da doença e melhorar a função de barreira da pele (SANTOS, *et al.*, 2020).

JUSTIFICATIVA

Segundo a Associação de Apoio à Dermatite Atópica (AADA), pesquisas indicam que a DA atinge entre 10% e 25% da população geral. De acordo com um estudo feito pelo Instituto Ipsos, pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (Asbai) e pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), os pacientes com DA sofrem com sintomas por 90 dias ao ano, em média, sendo que 24% dos respondentes sofrem crises mensais. Além disso, 35% declararam que já sofreram preconceito e 70% buscaram apoio psicológico (CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO PARANÁ, 2024).

A DA é uma condição inflamatória crônica da pele, caracterizada por coceira intensa, ressecamento e lesões que afetam a qualidade de vida dos pacientes. Ela

ocorre devido a uma combinação complexa de fatores genéticos, ambientais e imunológicos, o que torna seu tratamento desafiador.

OBJETIVO

Este trabalho tem por objetivo abordar as características da dermatite atópica e as novas perspectivas relacionadas ao seu tratamento. Compreendendo as causas, os sintomas e principalmente os atuais tratamentos da DA que são essenciais para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes, e que possam minimizar o desconforto e melhorar o bem-estar dos indivíduos acometidos.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma pesquisa descritiva exploratória realizada através de um levantamento bibliográfico com abordagem qualitativa, em que foram utilizados livros, publicados entre os anos de 2014 à 2024, obtidos a partir do acervo bibliográfico da presente instituição e artigos encontrados nas bases de dados Unites State National Library of Medicine (Pubmed), Google Acadêmicos, Scientific Eletronic Library Online (Scielo). Foram selecionados 5 artigos, devido aos critérios de inclusão: artigos completos, compreendidos entre os anos de 2014 a 2024, gratuitos, estudos clínicos em humanos. Os artigos foram encontrados utilizando os seguintes descritores (DeCs): Dermatite atópica; Patologia; Produtos biológicos.

A tabela abaixo apresenta a comparação entre os sites de busca quando os critérios de inclusão metodológico foram aplicados a busca.

Tabela 1. Comparação entre os sites de busca acadêmicos quando os critérios de inclusão foram aplicados.

Descritor – Dermatite atópica			
Site de Busca	Pubmed	Google Acadêmico	Scielo
Artigos Completos	38.891 artigos	13.100 artigos	101 artigos
Primeiro ano de publicação	Primeiro 1945	N/E*	Primeiro 2003
Descritor – Dermatite atópica, patologia, produtos biológicos			
Site de Busca	Pubmed	Google Acadêmico	Scielo
Artigos Completos	127	16	66
Primeiro ano de publicação	1999	N/E*	2003
Limite de período (5 anos)	96	13	47
Estudo clínico	3	4	28
Estudo Duplo Cego Randomizado	2	N/E*	N/E*
Após leitura crítica	3	0	2

*N/E: Não Encontrado o critério de inclusão no site de busca (Fonte: Próprio autor).

DESENVOLVIMENTO

Fisiopatologia da DA e impacto na qualidade de vida

A imunidade celular é responsável pelas defesas do hospedeiro contra microrganismos patogênicos intracelulares, embora a regulação anormal desse sistema também possa causar dermatite de contato alérgica (p. ex., respostas de hipersensibilidade retardada do tipo IV). A história pessoal ou familiar de outras doenças alérgicas, como asma ou DA, reforça o diagnóstico de alergia. Os sinais físicos sugestivos desse diagnóstico são edema infra-orbital bilateral (“olheiras alérgicas”), uma prega nasal horizontal, mucosas nasais pálidas e congestionadas, obstrução nasal e eczema das superfícies flexoras dos membros. A evidência de eosinofilia ou basofilia no esfregaço ou raspado nasal também pode reforçar essa hipótese diagnóstica. A confirmação da rinite alérgica depende da demonstração de anticorpos IgE específicos contra alérgenos comuns por testes *in vitro* (como o teste radioalergoadsorvente) ou *in vivo* (como os testes cutâneos) em pacientes com

história de sintomas depois de exposições significativas (GANONG; MCPHEE, 2011).

Os pacientes com DA têm barreira cutânea suscetível à xerose, um estado de ressecamento patológico da pele ou das membranas mucosas, fazendo com que a exposição a irritantes ambientais e alérgenos levem à inflamação e prurido. As alterações da barreira cutânea podem ocorrer pela diminuição dos níveis de ceramidas, que desempenham um papel na função de barreira da pele e previnem a perda de água transepidérmica. A barreira cutânea defeituosa permite que irritantes e alérgenos penetrem na pele e causem inflamação devido a uma resposta Th2 hiperativa (com aumento de IL-4 e citocinas IL-5) em lesões agudas e resposta Th1 (com IFN- γ e IL-12) em lesões crônicas. A filagrina é uma proteína epidérmica decomposta em fator de hidratação natural, de modo que a deficiência dessa proteína também é considerada um dos principais determinantes para alteração da barreira cutânea (LI; ZHANG, 2021).

A natureza hereditária da DA é bem conhecida há vários anos, com diversos estudos de *linkage* relacionando regiões do cromossomo humano com algum aspecto da DA e outras doenças alérgicas. As novas tecnologias de sequenciamento genético têm sido cada vez mais utilizadas, particularmente as análises de exoma. A maior parte dos genes associados à DA são o da filagrina e os genes da via de sinalização da resposta imune tipo Th2 (BIN; LEUNG, 2016).

São muitos os conhecimentos atuais que envolvem a fisiopatogenia da DA, mas os mais relevantes parecem ser aqueles envolvendo as desordens genéticas, barreira cutânea alterada, desregulação imunológica e alterações do microbioma cutâneo. Há alguns anos se admitia que a DA era uma doença "inside-out", isto é, o processo inflamatório iniciava na derme acarretando como consequência uma lesão de barreira. Com o conhecimento atual de que a inflamação é decorrente ou se inicia a partir das alterações na barreira cutânea, passou então a ser reconhecida como uma doença predominantemente "outside-in" (SHAKER, *et al.*, 2018).

Prevalência e custo de tratamento de pacientes com DA

No Brasil, a prevalência e a incidência da DA aumentaram nas últimas décadas, sendo 25% entre crianças e até 10% entre adultos. É a 15ª doença não fatal mais comum, segundo dados da Health Tech PEBMED. Os distúrbios de pele também estão ligados ao contato com produtos de limpeza doméstica e poluição do ar (CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO PARANÁ, 2024).

Em um estudo realizado por GALASTRI, *et al.*,2020., foram incluídos 115 pacientes (63M). No dia da prescrição médica referente ao estudo, 71 pacientes apresentavam DA moderada, 24 leves e 20 graves. O custo total dos 115 pacientes foi R\$ 45.621,44, sendo os hidratantes responsáveis por R\$16.385,41 (35,9%). O custo da Ciclosporina utilizada em 13 pacientes totalizou R\$ 6.545,00 (14,3%). O Tacrolimus em 51 pacientes totalizou R\$ 4.685,37 (10,2%). A corticoterapia tópica em 64 pacientes totalizou R\$ 1.018,96 (2,2%). A média de gastos diários foi de R\$ 13,28/paciente (DP \pm 10,2) e a média de gastos mensal foi R\$ 396,71/paciente (DP \pm 303,4). Os custos com tratamento da DA comprometeram em média 31,25% da renda mensal avaliada (mediana de 15,96%) (GALASTRI, *et al.*,2020).

Novos medicamentos para o tratamento de DA

O tratamento de DA realizado inicialmente incluía terapia imunossupressora, com muitos efeitos colaterais e pouca eficácia. Os medicamentos tradicionais como a ciclosporina, era recomendada para pacientes de 16 anos ou mais, sendo que o tempo de uso máximo, devido aos efeitos colaterais é de 2 anos. O metotrexato ou a azatioprina, também podem ser usados, porém como “off-label”, não sem excluir os efeitos colaterais associados ao tempo prolongado de uso (ANDREAS, 2023).

A busca de medicamentos que sejam eficazes e com menores efeitos colaterais tem sido prioridade pelo Ministério da Saúde (MS). Desde 2020, alguns, dos produtos derivados de DNA, denominados de medicamentos biológicos têm sido aprovados. A primeira indicação terapêutica quase sempre é para artrite reumatoide e com o uso clínico se expande a prescrição para o uso em DA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

O upadacitinibe é um medicamento, obtido por técnica de designer orientado pela estrutura (Structure-Based Drug Design – SBDD), aprovado para o tratamento de diversas condições inflamatórias. No Brasil, sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) foi oficializada pela Portaria SCTIE/MS nº 4, de 19 de fevereiro de 2021. Além disso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o registro do medicamento Rinvoq® (upadacitinibe) em fevereiro de 2020, indicando-o para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que não responderam adequadamente ou foram intolerantes a uma ou mais drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARD). Descoberto e desenvolvido pelos

cientistas da AbbVie, Rinvoq® é um inibidor oral da Janus Kinase 1 (JAK1), de dose única diária (15 mg) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

A via JAK1 (Janus Kinase 1) é parte essencial do sistema de sinalização intracelular que regula respostas inflamatórias, imunológicas e hematopoiéticas. Ela funciona como parte do sistema JAK-STAT (Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription), que transmite sinais de citocinas e fatores de crescimento da superfície celular para o núcleo (O'SHEA, *et al.*, 2014).

Em 2021, Andrew e colaboradores, fizeram um estudo comparativo entre o upadacitinibe e o dupilumabe, sendo que o primeiro foi muito superior em tratar a DA, em um tempo de tratamento de 16 semanas. O dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano que atua como um inibidor da via de sinalização das interleucinas IL-4 e IL-13, desempenhando um papel crucial no tratamento de doenças inflamatórias mediadas por linfócitos Th2 (ANDREW, 2021). A vantagem do tratamento com upadacitinibe, não se dá apenas pela via de administração, por ser via oral, mas também o seu valor que é de aproximadamente R\$7.350,00 (30 comprimidos), enquanto o dupilumabe (Dupixent®) é de administração subcutânea e seu valor chega a R\$11.460,00 a dose.

Medicamentos biológicos para tratamento de DA

A inovação tecnológica na farmacologia avançou consideravelmente com a introdução dos medicamentos biológicos, que representam uma mudança de paradigma no tratamento de diversas doenças complexas, especialmente condições autoimunes e cânceres. Diferentemente dos medicamentos tradicionais, que são compostos por pequenas moléculas químicas, os biológicos são derivados de organismos vivos e incluem anticorpos monoclonais, vacinas e proteínas de fusão, que agem de forma altamente específica em alvos celulares e moleculares. Isso proporciona tratamentos mais eficazes e personalizados, com potencial para reduzir efeitos colaterais e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (WANG, *et al.*, 2018).

Segundo Wang e colaboradores (2018), o desenvolvimento de terapias biológicas inovadoras possibilitou novas abordagens terapêuticas, levando a avanços significativos em áreas onde as opções terapêuticas eram limitadas ou inexistentes, ampliando o impacto da farmacologia moderna na medicina personalizada (WANG, *et al.*, 2018).

O dupilumabe foi aprovado inicialmente pela FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos em 28 de março de 2017 para o tratamento de DA moderada a grave em adultos. No Brasil, o dupilumabe (Dupixent) foi aprovado pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em 2018 para DA, com extensões de indicação em anos posteriores para outras condições (ANVISA, 2022).

Este medicamento é denominado biológico, pois é produzido utilizando-se a técnica de DNA recombinante, é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente à subunidade α do receptor da IL-4 (IL-4R α), compartilhada pelos receptores de IL-4 e IL-13. Essa subunidade é essencial para a sinalização de ambas as citocinas. IL-4 e a IL-13 são citocinas chave no desenvolvimento de respostas imunológicas do tipo Th2, responsáveis por processos inflamatórios em doenças como DA. O bloqueio inibe a sinalização da via JAK-STAT mediada por IL-4 e IL-13, reduz a ativação de células imunológicas (mastócitos, eosinófilos) e a produção de IgE por linfócitos B. A ação gera efeitos imunomoduladores, como: redução da inflamação tipo 2, diminui a produção de IgE e citocinas inflamatórias, reduz o recrutamento de eosinófilos para tecidos inflamatórios, melhora na barreira epitelial, promove menor liberação de mediadores que contribuem para o prurido, edema e hiper-reatividade (BECK, *et al.*, 2014).

Um estudo de caso com dois adolescentes, com DA grave, revelou que o tratamento com dupilumabe, no esquema geral para adultos e adolescentes com mais de 12 anos (≥ 60 kg), dose inicial de ataque 600 mg (duas injeções de 300 mg cada) no dia 0, doses de manutenção de 300 mg a cada 2 semanas trouxe melhora significativa aos pacientes, somente o custo é impeditivo para a utilização do medicamento (GIAVINA-BIANCHI, 2021).

Outros anticorpos monoclonais estão em estudo, visando principalmente a inflamação do tipo 2. Tralocinumabe e lebrikizumabe são anticorpos anti-IL-13 que se ligam à IL-13 solúvel, evitando assim a heterodimerização da IL-13R α com IL-4R α e consequente sinalização através do IL-4R. O tralocinumabe foi superior ao placebo às 16 semanas de tratamento e foi bem tolerado até às 52 semanas de tratamento. O lebrikizumabe foi eficaz na redução dos sintomas da DA. Um estudo de fase 2 do fezakinumabe, anticorpo monoclonal anti-IL-22, mostrou resultados promissores, especialmente em doentes com DA grave e particularmente naqueles com níveis elevados de IL-22 (SALVATI, *et al.*, 2021).

O nemolizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IL-31R α , foi eficaz no controle do prurido em doentes com DA. Um estudo de fase 3 com duração de 16 semanas demonstrou que o tratamento com nemolizumabe subcutâneo em adição a imunossuppressores tópicos resultou numa maior redução do prurido (RUZICKA, *et al.*, 2016).

Medicação tópica para DA

Normalmente os pacientes com DA, em momentos de crise utilizam muitas pomadas, cremes a base de corticoide, sendo as mais comuns com formulações de betametasona, dexametasona e desunida, entre outras. No entanto, não são suficientes para o controle da DA e tendem, em longo prazo piorar as crises (SALVATI, *et al.*, 2021).

Dentre os esteroides tópicos mais potentes, está o propionato de clobetasol, mas os mais utilizados na prática clínica são os de classe III, geralmente utilizados em aplicação única à noite (como dipropionato de beclometasona, valerato de betametasona, budesonida e desoximetasona). A terapia proativa (por exemplo, aplicação duas vezes por semana) é útil para manter o controle da doença ao longo do tempo e reduzir recaídas. Inibidores tópicos de calcineurina (creme de pimecrolimus 1% e pomada de tacrolimus 0,03% e 0,1%) também são antiinflamatórios importantes, especialmente para serem usados em áreas de pele mais sensíveis (face, sítios intertriginosos, região anogenital). A proteção solar eficaz é geralmente recomendada (SALVATI, *et al.*, 2021).

O crisaborol é um inibidor tópico da enzima fosfodiesterase 4 (PDE-4), utilizado principalmente no tratamento de DA leve a moderada. A PDE-4 é uma enzima intracelular que degrada o AMP cíclico (AMPc), um regulador importante da resposta inflamatória. Ao inibir a PDE-4, o crisaborol aumenta os níveis intracelulares de AMPc, o que reduz a liberação de mediadores pró-inflamatórios, como citocinas e quimiocinas, associados à inflamação e coceira características da DA. Essa ação resulta na redução da inflamação, alívio do prurido e melhora da barreira cutânea, sem os efeitos colaterais sistêmicos associados a tratamentos orais ou injetáveis. Como tratamento tópico, ele é aplicado diretamente sobre as áreas afetadas,

oferecendo eficácia e segurança em pacientes de diversas idades, incluindo crianças (PALLER, *et al.*, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica que impacta significativamente a qualidade de vida dos pacientes, demandando avanços constantes em suas opções terapêuticas. Os novos tratamentos, como o dupilumabe, outros anticorpos monoclonais e o crisaborol para uso tópico, representam um avanço importante ao oferecerem maior eficácia e melhor perfil de segurança em relação às terapias convencionais. No entanto, esses medicamentos apresentam custos elevados, o que pode limitar o acesso para grande parte da população. Esse cenário ressalta a importância de estratégias que promovam a acessibilidade, incluindo programas de apoio ao paciente e políticas de saúde pública. Além disso, é imprescindível que o tratamento seja individualizado, considerando as características clínicas, a gravidade da doença e as condições socioeconômicas de cada paciente. Dessa forma, será possível alcançar melhores desfechos terapêuticos e uma gestão mais equitativa da DA. Vale salientar que o farmacêutico desempenha um papel fundamental no manejo da dermatite atópica, especialmente diante das novas perspectivas de tratamentos citadas nesta revisão. Além de orientar os pacientes sobre o uso correto destes medicamentos, também pode estar na linha de frente da produção dos mesmos. Sua atuação é essencial para promover a adesão ao tratamento, minimizar efeitos adversos e identificar possíveis interações medicamentosas, contribuindo para uma melhor qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ANVISA. (2022). **Dermatite tem tratamento inédito com produto biológico**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2017/dermatite-tem-tratamento-inedito-com-produto-biologico>>. Acesso em: 19 nov. 2024.

A. Wollenberg, A. Blauvelt, E. Guttman-Yassky, M. Worm, C. Lynde, J.-P. Lacour, L. Spelman, N. Katoh, H. Saeki, Y. Poulin, A. Lesiak, L. Kircik, SH Cho, P. Herranz, MJ Cork, K. Peris, LA Steffensen, B. Bang, A. Kuznetsova, TN Jensen, ML Østerdal, EL Simpson, em nome dos pesquisadores do estudo ECZTRA 1 e ECZTRA 2,

Tralokinumab para dermatite atópica moderada a grave: resultados de dois ensaios de fase III randomizados, duplo-cegos, multicêntricos e controlados por placebo de 52 semanas (ECZTRA 1 e ECZTRA 2), *British Journal of Dermatology*, Volume 184, Edição 3, 1 de março de 2021, Páginas 437–449. Acesso em: 09 out. 2024.

BANIHANI SA, Abu-Allia KF, Khabour OF, Alzoubi KH. **Association between Resistin Gene Polymorphisms and Atopic Dermatitis**. *Biomolecules*. 2018 Mar 27;8(2):17. doi: 10.3390/biom8020017. PMID: 29584687; PMCID: PMC6023010. Acesso em: 02 out. 2024.

BECK, L. A.; THACI, D.; HAMILTON, J. D.; et al. **Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis**. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 371, n. 2, p. 130-139, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1314768. Acesso em: 02 out. 2024.

BIN L, Leung DY. **Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis**. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016 Oct 19; 12:52. eCollection 2016 Oct 19. Acesso em: 05 out. 2024.

CARVALHO, C. S., et al. (2020). **Dermatite atópica em crianças: desafios no manejo dos corticosteroides tópicos**. *Jornal de Pediatria*, 96(1), 45-52. Acesso em: 02 out. 2024.

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO PARANÁ. **Impactos da dermatite na qualidade de vida (2022)**. Disponível em: <https://www.crmpr.org.br/Impactos-da-dermatite-na-qualidade-de-vida-13-57321.shtml>. Acesso em: 02 out. 2024.

EICHENFIELD, L. F., et al. (2014). **Guidelines of care for the management of atopic dermatitis**. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2), 338-351. Acesso em: 02 out. 2024.

GALASTRI, João Victor Rossi; JARDIM e JARDIM, Victoria Maria; MOREIRA, Luciana de Souza; MENDONÇA, Najla Rocha Ximenes de; GOUDOURIS, Ekaterini; PRADO, Evandro; BARBOSA, Simone Saintive; PASTORINO, Antonio Carlos; DORNA, Mayra

de Barros; CASTRO, Ana Paula Moschione. **O custo mensal médio do tratamento em paciente com dermatite atópica e impacto na renda familiar**, 2020. Acesso em: 02 out. 2024.

GANONG, W. F.; MCPhee, S. J. **Fisiopatologia da doença: uma introdução à medicina clínica**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2011, p.45. Acesso em: 02 out. 2024.

GIAVINA-BIANCHI, M.; GIAVINA-BIANCHI, P. Efficacy and safety of dupilumab in two adolescents with severe atopic dermatitis. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 19, 2021. Acesso em: 02 out. 2024.

KATOH N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. **Japanese guidelines for atopic dermatitis** 2020. *Allergol Int.* 2020;69(3):356-69. doi: 10.1016/j.alit.2020.02.006. Acesso em: 09 out. 2024.

LI H, Zhang Z, Zhang H, et al. **Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis**. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 61: 324-338. 20210802. DOI: 10.1007/s12016-021-08880-3. Acesso em: 05 out. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Dermatite Atópica. (2021)**. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/dermatite-atopica/>. Acesso em: 02 out. 2024.

Ministério da Saúde. **Portaria SCTIE/MS nº 4, de 19 de fevereiro de 2021**. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br>. Acesso em: 10 nov. 2024.

O'SHEA, J. J., & Plenge, R. (2014). **JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease**. *Immunity*, 36(4), 542-550. Acesso em: 19 nov. 2024.

PALLER, A. S.; TOM, W. L.; LEBWOHL, M. G.; et al. **Efficacy and safety of crisaborole ointment, a nonsteroidal phosphodiesterase 4 inhibitor, for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children and adults**. *JAMA Dermatology*, Chicago, v. 152, n. 8, p. 950-958, 2016. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.0246 Acesso em: 10 nov. 2024.

RING, J., et al. (2018). **Dupilumab: a review of its use in the treatment of atopic dermatitis**. *Drugs*, 78(2), 215-222. Acesso em: 02 out. 2024.

RUZICKA, T.; PATERSON, N. J.; FERRANDIZ, C.; et al. **Efficacy and safety of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial**. *JAMA Dermatology*, Chicago, v. 153, n. 5, p. 401-408, 2017. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.5662. Acesso em: 10 nov. 2024.

SALVATI L, Cosmi L, Annunziato F. **From Emollients to Biologicals: Targeting Atopic Dermatitis**. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 26;22(19):10381. doi: 10.3390/ijms221910381. PMID: 34638722; PMCID: PMC8508966. Acesso em: 09 out. 2024.

SANTOS, A. P., et al. (2019). **Corticosteroides tópicos no tratamento da dermatite atópica: limitações e efeitos adversos**. *Revista Brasileira de Dermatologia*, 94(3), 295-301. Acesso em: 02 out. 2024.

SANTOS, M. A., et al. (2020). **Modulação do microbioma cutâneo como tratamento adjuvante da dermatite atópica: uma revisão dos estudos clínicos brasileiros**. *Cadernos de Dermatologia*, 34(3), 215-222. Acesso em: 05 out. 2024.

SHAKER M, Murray RGP, Mann JA. **The ins and outs of an 'outside-in' view of allergies: atopic dermatitis and allergy prevention**. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(4):576-81. doi: 10.1097/MOP.0000000000000646. Acesso em: 09 out. 2024.

SIMPSON, E. L., et al. (2014). **Emollient enhancement of the skin barrier function in atopic dermatitis**. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(4), 818-823. Acesso em: 02 out. 2024.

WANG, J.; LI, Y.; SMITH, A.; et al. **Advances in biologics and their impact on pharmaceutical innovation**. *Journal of Pharmacology and Therapeutics*, v. 34, n. 2, p. 123-135, 2018. Acesso em: 09 out. 2024.

WEIDINGER S, Gupta AK. **Atopic dermatitis**. Lancet. 2016;387(10023):1109-22. Acesso em: 09 out. 2024.

WERFEL, T., et al. (2016). **Position paper of the EAACI: Atopic dermatitis**. Allergy, 71(5), 626-648. Acesso em: 02 out. 2024.