

O objetivo do tratamento deve ser o de reduzir os sinais e sintomas e prevenir recorrências e exacerbações. É necessária uma abordagem multifacetada, que inclua tanto terapêuticas farmacológicas como não farmacológicas.



Dermatite atópica II

Tratamento farmacológico

DATA 2019-01-22 AUTOR Ana Paula Mendes, *Farmacêutica do CIM*

A primeira parte deste trabalho focou o tratamento da dermatite atópica (DA) mediante medidas não farmacológicas. Nesta segunda parte será abordada a terapêutica farmacológica, com especial enfoque nos fármacos tópicos.

Tratamentos tópicos

Os fármacos tópicos são a base do tratamento da DA.⁴

Corticosteroides tópicos

Os corticosteroides tópicos (CT) constituem a primeira linha de tratamento farmacológico,^{1-4,7,9} quando a aplicação abundante

do hidratante e um cuidado adequado da pele se revela insuficiente.^{2,4,7} Os CT diminuem os sinais agudos e crônicos da DA, bem como o prurido, sendo utilizados tanto no tratamento da doença ativa, como na prevenção de recaídas.⁴

Os produtos disponíveis diferem relativamente à formulação, substância ativa e sua concentração. Apesar de existirem diferenças entre países, os corticosteroides tópicos são classificados de acordo com a sua atividade, desde ligeiros a muito potentes.^{1,3,12} Na Tabela 1 estão incluídos os corticosteroides tópicos registados na base de dados Infomed à data de dezembro de 2018.

Tabela 1. Potência dos corticosteroides tópicos^{1,12}

Potência ligeira	Potência moderada	Potência elevada	Potência muito elevada
<ul style="list-style-type: none"> Hidrocortisona (base) 1% 	<ul style="list-style-type: none"> Clobetasona, butirato 0,05% Desonida 0,1% Dexametasona, valerato 0,1% Hidrocortisona, buteprato 0,1% 	<ul style="list-style-type: none"> Betametasona, dipropionato 0,05% Betametasona, valerato 0,1% Difluocortolona, valerato 0,1% Fluocinolona, acetonido 0,025% e 0,05% Fluticasona, propionato 0,005% e 0,05% Hidrocortisona, butirato 0,1% Metilprednisolona, aceponato 0,1% Mometasona, furoato 0,1% 	<ul style="list-style-type: none"> Clobetasol, propionato 0,05%

Na escolha da formulação mais adequada devem ser considerados fatores como a idade,^{1,2,4,6} localização do eczema e extensão e gravidade da doença.^{1,2,6,9,11}

É importante ter em mente que a alteração do ambiente local, devido a hidratação e/ou oclusão,⁹ bem como alterações do veículo, podem modificar a absorção e a eficácia.^{9,11} As formulações em pomada favorecem a hidratação cutânea e a absorção do corticosteroide.^{7,11} As loções são formulações mais adequadas a zonas como o couro cabeludo e áreas pilosas. As espumas são cosmeticamente mais aceitáveis para alguns doentes, uma vez que

desaparecem facilmente na pele.⁹

Para minimizar o potencial de efeitos adversos, deve ser usado o CT de menor potência que permita controlar a doença.^{1,4,6,7} Porém, existe também a abordagem de utilizar um CT de potência elevada para controlar rapidamente a doença ativa, seguido por um rápido desmame para um CT de potência mais baixa.⁴

De uma forma geral, o tratamento deve ser iniciado com um CT de potência baixa, como a hidrocortisona (base) a 1%. Em regra, na face^{1,3,4,7,9,11} e nas flexuras,^{1-4,11} apenas deve ser usado este tipo de CT, devido ao aumento da absorção nestas

Dermatite atópica II

AUTOR Ana Paula Mendes, Farmacêutica do CIM | DATA 2019-01-22

áreas^{1,4} e elevado risco de atrofia cutânea.^{2,11} Estes são igualmente os CT de eleição em crianças.^{3,4,7,10,11} Contudo, para tratamento de exacerbações graves, podem ser usados CT de potência mais elevada por períodos curtos,^{2-4,11} de modo a obter uma resposta rápida e posterior retoma do CT de potência mais baixa.^{2,7}

Os corticosteroides de potência média e elevada podem ser usados para o tratamento de curta duração das exacerbações,⁹ ou no tratamento da DA moderada.² Nos adultos é por vezes necessário recorrer a um corticosteroide de potência elevada ou muito elevada.^{7,9} São tipicamente reservados para tratamento de curta duração – 1 a 2 semanas, de áreas liquenificadas,^{2,9-11} após o que devem ser substituídos por preparações de menor potência até resolução das lesões.^{2,9}

Os CT são aplicados uma ou duas vezes por dia,^{2,11} existindo, contudo, evidência de que uma aplicação única diária seja eficaz.^{3,4,11} Para terapêutica de manutenção, são recomendados corticosteroides de potência baixa.⁹

Os efeitos adversos dos corticosteroides podem ser locais ou sistémicos.^{7,9} Os cutâneos são os mais frequentes e incluem estrias e atrofia cutânea, erupções acneiformes, rosácea,^{4,7,9,11} dermatite de contacto alérgica,^{2,4,7,9} muitas vezes relacionada com o veículo,^{4,9} e telangiectasias.^{2,4,9} Podem ainda causar atrasos na cicatrização^{4,7} ou infeções cutâneas, entre outros. Surgem por vezes manifestações de ricochete após interrupção súbita de um tratamento prolongado com um corticosteroide tópico, com um reaparecimento rápido das lesões.⁷

O potencial para efeitos adversos sistémicos depende do corticosteroide utilizado, da sua concentração, da forma farmacêutica e da sua absorção cutânea, o que depende do local e extensão da área de aplicação, e da duração do uso.^{7,9} A absorção pode ser particularmente importante ao nível do rosto e das pregas cutâneas, em pele irritada ou sob oclusão, sendo mais relevante nas crianças^{4,7} e idosos.⁷ Os efeitos sistémicos podem incluir supressão adrenal,^{2,4,7,9} hiperglicémia, atraso do crescimento em crianças,^{4,7,9} infeções,⁹ cataratas e glaucoma,^{7,9} devido a aplicação prolongada nas pálpebras.⁷

Uma elevada percentagem de doentes não adere adequadamente ao tratamento por receio dos efeitos adversos associados aos CT. Contudo, com uma seleção e uso apropriados os riscos são baixos, o que deverá ser transmitido aos doentes e cuidadores.⁴ Se a resposta ao CT for insuficiente, há que averiguar a adesão ao tratamento,^{6,10} a adequabilidade do veículo,⁶ a existência de hipersensibilidade ao CT ou a continuação da exposição a fatores de exacerbação.^{6,10}

Inibidores tópicos da calcineurina

Os inibidores tópicos da calcineurina (ITC) **tacrolímus** e **pimecrolímus** são agentes imunomoduladores e constituem uma opção terapêutica de 2.^a linha, a partir dos 2 anos de idade.^{1-4,9,11} A pomada de tacrolímus a 0,03% está indicada no tratamento da DA moderada a grave a partir dos 2 anos, e a 0,1% a partir dos 16 anos; o pimecrolímus creme a 1% está indicado para DA ligeira a moderada a partir dos 2 anos.^{1-4,9}

Revisões sistemáticas de ensaios aleatorizados e controlados mostraram que os ITC são seguros e eficazes.³ Os ITC mostraram reduzir a extensão, gravidade e os sintomas da DA

em adultos e crianças.⁹ São eficazes para doença persistente ou com exacerbações frequentes e podem ser usados aos primeiros sinais de recorrência,¹ bem como no controlo do prurido associado.^{2,9} Os ITC devem ser aplicados duas vezes por dia.^{2,4}

Estão indicados em alternativa aos CT quando estes estão contraindicados, ou em doentes que não responderam adequadamente,^{1,2,4,9} apresentaram efeitos adversos devido aos CT, possuem extensas áreas afetadas ou por outros motivos que desaconselhem o seu uso.⁹ Não causam atrofia cutânea e, conseqüentemente, podem ser usados em todas as áreas corporais, incluindo zonas sensíveis como a face, as pregas cutâneas,^{1-4,9-11} as pálpebras e o pescoço,^{1,2,9} por períodos prolongados, apesar de ser recomendado o uso episódico.^{1,9,11} Os ITC podem ser usados concomitantemente ou posteriormente aos CT, permitindo reduzir a quantidade de CT necessária.⁴

Os efeitos adversos mais comuns dos ITC são desconforto transitório (ardor) no local de aplicação,^{1,4,9-11} eritema e prurido.² Os estudos até agora realizados sugerem que estes fármacos sejam seguros a curto prazo.^{1,2} Contudo, suprimem os linfócitos T1 e, apesar de a sua absorção sistémica ser mínima, existe a possibilidade de imunossupressão, cancros cutâneos^{1,9,11} e infeção bacteriana,^{1,9} tendo surgido alertas de uma possível relação entre o seu uso e o surgimento de linfomas e leucemia. Apesar de estes riscos não se encontrarem definitivamente estabelecidos,^{2,4,6,11} as entidades reguladoras indicam que estes fármacos sejam evitados em crianças com idade inferior a 2 anos, aplicados apenas por curtos períodos e na quantidade mínima necessária para controlar os sintomas, evitar o uso contínuo,^{1,2} e em doentes com compromisso imunitário.^{2,9} É recomendada a aplicação de protetor solar nas áreas de pele expostas ao sol.^{6,9,10}

Manutenção e prevenção de recaídas

Após o controlo de uma exacerbação aguda, a manutenção da remissão deve ser procurada através da continuação do tratamento hidratante.^{1,3,4,7,11} Em doentes com DA moderada a grave que respondam a tratamento tópico,^{2,11} ou em doentes com exacerbações frequentes na mesma zona corporal,^{3,4} a aplicação intermitente de CT^{2-4,6,10,11} ou de ITC^{3,4,6,10} em dois dias consecutivos por semana em zonas de lesões previamente ativas, pode diminuir ainda mais as exacerbações.^{2-4,10,11}

Os hidratantes podem ser usados em qualquer quantidade diversas vezes ao dia.^{2,11} A ocorrência de uma exacerbação durante o tratamento de manutenção pode ser tratada retomando o uso contínuo do CT ou ITC que tenha sido anteriormente eficaz.²

A ausência de ensaios controlados que tenham investigado a **ordem e intervalo de aplicação** mais favoráveis entre produtos tópicos é um aspeto importante na prática clínica.³ Alguns referem que os hidratantes podem ser aplicados antes ou depois dos fármacos tópicos;² outros referem que devem ser aplicados primeiro, deixando decorrer pelo menos uma hora até à aplicação da medicação, ou que a aplicação deve decorrer a diferentes alturas do dia, para evitar a diluição dos medicamentos.³

Fototerapia

Se a DA não for controlável com medidas tópicas, deve ser considerado o uso de fototerapia.^{2,3,9,11} Esta consiste na aplicação de luz ultravioleta (UV), só ou associada a terapêutica farmacológica.^{1,9}

É geralmente administrada 3 vezes por semana;² os CT podem ser continuados sempre que necessário^{2,10} e o uso de hidratantes pode ter de ser incrementado, uma vez que a fototerapia pode aumentar a secura cutânea.² Devem ser considerados os possíveis efeitos a longo prazo, como envelhecimento cutâneo prematuro¹ e risco aumentado de neoplasias cutâneas.¹⁻³ Por este motivo, a fototerapia não deve ser combinada com ITC, com ciclosporina sistémica^{3,6} ou com qualquer imunossupressor sistémico.¹⁰

Terapêuticas sistémicas

São utilizadas em casos graves e recalcitrantes.^{9,10} Incluem corticosteroides sistémicos, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetilo,^{1,3,6,9,10} interferão- δ ,^{1,3,9} imunoglobulina i.v.^{1,9} e, mais recentemente, modificadores da resposta biológica.^{6,9,10}

Entre estes, a ciclosporina por via oral é o único fármaco aprovado para esta indicação.^{3,10} É uma opção terapêutica de curto prazo em doentes com DA moderada a grave que não se consiga controlar com fármacos tópicos, quando a fototerapia esteja indisponível ou seja contraindicada.²

Tratamentos adjuvantes

Prurido. Os anti-histamínicos são amplamente utilizados como tratamento adjuvante no controlo do prurido.² Os anti-histamínicos sedativos podem ser utilizados para alívio do prurido quando este provoca perturbações do sono.^{1,2,7} Os não sedativos são geralmente ineficazes na DA,^{1,11} mas podem ser benéficos se ocorrer urticária^{1,2} ou rinoconjuntivite alérgica concomitantes. Podem ser necessárias doses superiores às habituais.² Os anti-histamínicos tópicos não estão recomendados, devido ao risco de absorção e dermatite de contato.⁴

Infeções. Como já foi referido, os doentes com DA encontram-se em maior risco de infeções cutâneas, que podem ser bacterianas, virais ou fúngicas.

Em doentes com infeção por *S. aureus* clinicamente localizada, pode ser aplicada a mupirocina em creme a 2%.^{2,11} Outros indicam que, em áreas pequenas, pode ser suficiente a aplicação de antissépticos, com menor risco de desenvolvimento de resistências.^{3,10} Formas mais extensas de infeção necessitam do tratamento com antibióticos sistémicos,^{2,3,6,11} como cefalosporinas ou penicilinas resistentes à penicilinase.²

Os doentes com infeção por *Herpes simplex* devem receber tratamento sistémico imediato.¹⁻³ O molusco contagioso é geralmente autolimitado, mas as lesões muitas vezes desaparecem lentamente e têm tendência a disseminar em doentes com DA.³

As infeções por dermatófitos são também frequentes, podendo ser tratadas com os regimes habituais de antifúngicos tópicos ou orais.² Diversas observações indicam que, em doentes com DA sem infeção clinicamente evidente, existe uma relação entre a densidade de *S. aureus* na epiderme e a gravidade, ou frequência de exacerbação da DA.^{2,9} Contudo, não foi demonstrado de forma clara o benefício clínico de intervenções antiestafilocócicas, como sabões ou aditivos de banho antissépticos, a adição de agentes antimicrobianos a terapêuticas tópicas em doentes sem infeção,³ ou a utilização de banhos com hipoclorito de sódio diluído.²

Terapêuticas alternativas

Tem existido muito interesse na utilização de terapêuticas alternativas.¹ Contudo, não existe evidência que sustente a recomendação de uso de suplementos alimentares, fitoterapia e homeopatia.^{3,11}

Os óleos de onagra e de borragem, ricos em ácido gama-linolénico, têm sido experimentados, não existindo evidência de benefício,^{1,2,6} bem como para vitaminas e óleos de peixe.^{2,11}

Os probióticos, de diversos tipos, têm sido estudados no tratamento, mas principalmente na prevenção da DA em bebés e crianças, com resultados limitados.^{2,9} A evidência atual não permite a recomendação de probióticos no tratamento da DA.^{3,6,11}

Referências bibliográficas

1. Brayfield A. ed. Martindale The Complete Drug Reference, 39th ed. London, The Pharmaceutical Press, 2017.
2. Weston WL, Howe W. Treatment of atopic dermatitis (eczema). UpToDate®, topic last updated: May 22, 2018 [acedido a 30-11-2018]. Disponível em: www.uptodate.com
3. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016 Mar 12; 387(10023): 1109-1122.
4. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, Bergman JN, Chamlin SL, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Margolis DJ, Silverman RA, Simpson EL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. 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 [acedido a 30-11-2018] Jul; 71(1): 116-32. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4326095/pdf/nihms598590.pdf>
5. Weston WL, Howe W. Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate®, topic last updated: Nov 07, 2018 [acedido a 30-11-2018]. Disponível em: www.uptodate.com
6. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gielier U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roekken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennsen T, Staab D, Worm M. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis - short version. Allergo J Int. 2016 [acedido a 30-11-2018]; 25: 82-95. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4861742/pdf/40629_2016_Article_110.pdf

7. Eczéma atopique. Rev Prescr. 2017; 37(402): 286-90.
8. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, Berger TG, Bergman JN, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014 [acedido a 30-11-2018] Feb; 70(2): 338-51. Disponível em: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(13\)01095-5/pdf](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(13)01095-5/pdf)
9. DiPiro JT. et al. eds. Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 2014.
10. Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. Dtsch Arztebl Int. 2014 [acedido a 30-11-2018] Jul 21; 111(29-30): 509-20. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4150028/pdf/Dtsch_Arztebl_Int-111-0509.pdf
11. Berke R, Singh A, Guralnick M. Atopic Dermatitis: An Overview. Am Fam Physician. 2012 [acedido a 30-11-2018]; 86(1): 35-42. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2012/0701/p35.pdf>
12. 13.5. Corticosteroides de aplicação tópica. Prontuário Terapêutico Online, Infarmed, 2016 [acedido a 07-12-2018]. Disponível em: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>