



Adriana Maria Ferreira Rodrigues

## Uma aproximação farmacêutica à Dermatite Atópica

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Margarida Caramona e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Adriana Maria Ferreira Rodrigues

# Uma aproximação farmacêutica à Dermatite Atópica

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,  
orientada pela Professora Doutora Maria Margarida Caramona e apresentada à  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

A Tutora

---

(Professora Doutora Maria Margarida Duarte Ramos Caramona)

A Aluna

---

(Adriana Maria Ferreira Rodrigues)

## **AGRADECIMENTOS**

À Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Margarida Caramona, pela orientação, pelo paciente trabalho de revisão da redação e pelas pertinentes sugestões.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional.

À minha irmã, pelo apoio e amizade, pela ajuda e pela presença em todos os momentos.

Ao meu namorado, pela paciência e pelo carinho.

Às minhas amigas de faculdade, pelo estímulo nos momentos mais difíceis.

Eu, Adriana Maria Ferreira Rodrigues, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número 2011146779, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, de 29 Junho 2016.

(Adriana Maria Ferreira Rodrigues)

# ÍNDICE

|                                                    | Página |
|----------------------------------------------------|--------|
| Abreviaturas                                       | 3      |
| Resumo                                             | 4      |
| Introdução                                         | 5      |
| 1. Atopia                                          | 6      |
| 2. Dermatite Atópica                               | 6      |
| 3. Prevalência                                     | 7      |
| 4. Fisiopatologia                                  | 8      |
| 4.1. A epiderme                                    | 8      |
| 4.1.1. A filagrina                                 | 8      |
| 4.1.2. Proteases                                   | 9      |
| 4.1.3. Matriz lipídica                             | 10     |
| 4.2. O sistema imunitário                          | 10     |
| 5. Fatores externos e internos                     | 11     |
| 6. Sinais clínicos                                 | 12     |
| 7. Diagnóstico clínico                             | 14     |
| 8. Complicações                                    | 16     |
| 9. Tratamento                                      | 18     |
| 9.1. Tratamento tópico                             | 18     |
| 9.1.1. Emolientes e hidratação da pele             | 18     |
| 9.1.2. Corticosteroides tópicos - Dermocorticoides | 19     |
| 9.1.3. Inibidores da calcineurina tópicos          | 20     |
| 9.2. Tratamento complementar                       | 21     |
| 9.2.1. Anti-histamínicos                           | 21     |

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| 9.2.2. Antimicrobianos                                 | 21 |
| 9.3. Outros tratamentos possíveis                      | 22 |
| 9.3.1. Fototerapia                                     | 22 |
| 9.3.2. Tratamentos com imunossuppressores              | 22 |
| 9.4. Investigação em curso                             | 23 |
| 10. O farmacêutico na dermatite atópica                | 24 |
| 10.1. Aconselhamento e orientações                     | 24 |
| 10.1.1. Habitação e ambiente                           | 24 |
| 10.1.2. Higiene e hidratação                           | 25 |
| 10.1.3. Aliviar o prurido                              | 26 |
| 10.1.4. Terapêutica anti-inflamatória - Corticoterapia | 27 |
| 10.2. Educação terapêutica aos doentes                 | 27 |
| Conclusão                                              | 29 |
| Referências bibliográficas                             | 30 |

## **ABREVIATURAS**

DA – Dermatite atópica

DC – Dermatite de contacto

FHN – Fator humectante natural

FLG – Filagrina

HSV – Vírus *Herpes simplex*

IgE – Imunoglobulina E

IL – Interleucina

OMS – Organização Mundial de Saúde

Th1 – Célula T *helper* do tipo I

Th2 – Célula T *helper* do tipo II

SC – *Stratum corneum*

UV – Ultravioleta

UV-A – Ultravioleta do tipo A

UV-B – Ultravioleta do tipo B

## RESUMO

A dermatite atópica é um distúrbio pruriginoso e inflamatório da pele, que surge habitualmente na infância, e que se relaciona com outras doenças atópicas como asma ou rinite alérgica. Sabe-se que é uma doença com forte tendência familiar apesar de não se conhecerem padrões específicos de hereditariedade. A atopia é uma doença complexa na qual se encontram associados desequilíbrios imunológicos e uma base inflamatória com a função de barreira cutânea comprometida. A prevenção e o tratamento focam-se na reestruturação da função de barreira cutânea através da hidratação. Os corticosteroides tópicos são o tratamento de primeira linha para episódios agudos da patologia. Apesar de ser uma doença com prevalência crescente na população industrializada, são poucas as noções esclarecidas acerca da dermatite atópica. Assim, é necessário entender a heterogeneidade da doença para garantir eficácia e segurança das terapêuticas através da implementação de estratégias de aconselhamento e de educação terapêutica.

**Palavras-chave:** dermatite atópica, eczema, “marcha” atópica, fisiopatologia, tratamento, terapêutica tópica, educação.

## ABSTRACT

Atopic dermatitis is a pruritic and inflammatory skin disorder which usually appears in infancy and is associated with other atopic diseases such as asthma or allergic rhinitis. It is known that it is a disease with a strong familiar tendency however, the specific heredity's patterns are not known yet. The atopic disease is a complex disease which is associated with an inflammatory and immunological imbalances and skin barrier function is also compromised. Prevention and treatment are focus on the restructuring of the skin barrier function by hydration. Topical corticosteroids are first-line treatment for acute episodes of the pathology. Despite being a disease with increasing prevalence in industrialized population there are few notions about the atopic dermatitis. Thus it is necessary to understand the heterogeneity of the disease to ensure efficiency and safety of therapeutics through the implementation of counseling strategies and therapeutic education.

**Keywords:** atopic dermatitis, eczema, atopic march, pathophysiology, treatment, topical therapy, education.

## INTRODUÇÃO

Considerando a Dermatite Atópica (DA) uma doença do mundo atual sem uma solução terapêutica ou profilática eficaz e definitiva, com uma prevalência que triplicou durante os últimos 30 anos nos países industrializados e que apresenta um forte impacto na vida pessoal e familiar dos indivíduos, surgiu o interesse para a realização da presente monografia intitulada: “Uma aproximação farmacêutica à Dermatite Atópica”.

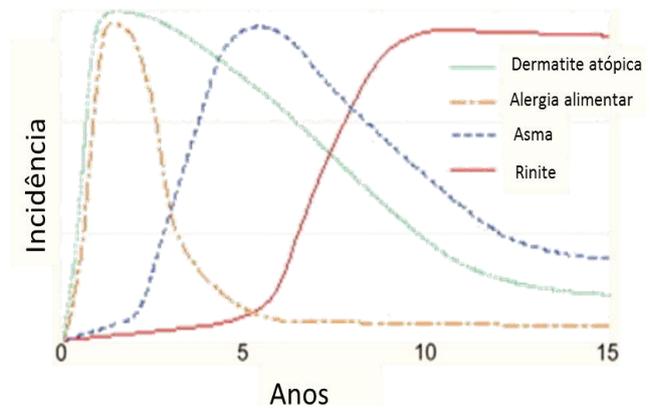
De modo a compreender e a esclarecer qual o papel do farmacêutico comunitário na gestão e orientação da dermatite atópica, serão apresentadas, nesta monografia, a fisiopatologia da doença, os seus sinais e sintomas bem como as complicações associadas e os fatores que influenciam o seu aparecimento e desenvolvimento. Serão também descritas as abordagens terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas atualmente mais aceites para o controlo e tratamento da doença e ainda os seus fundamentos. O processo da atopia, “marcha atópica”, e os métodos de diagnóstico clínico serão também assuntos de importância relevante para o tema em análise.

Assim, e só perante a abordagem destes aspetos, será possível compreender o papel da indicação farmacêutica na dermatite atópica, ao nível do aconselhamento dado nos diferentes aspetos da patologia, nomeadamente, nas formas de minimizar a gravidade da sintomatologia. A eficácia na gestão e controlo da doença apenas será possível com o cumprir, por parte dos doentes, das indicações dadas por uma equipa multidisciplinar, onde o farmacêutico comunitário está inserido e tem um papel fundamental como um dos principais pontos de contacto com o doente. As indicações farmacêuticas no uso racional dos medicamentos e nas ações complementares à terapêutica – indicações não-farmacológicas, que sejam uma ajuda indispensável para os doentes atópicos, bem como o conhecimento de métodos de educação terapêutica, são assuntos analisados de forma extensa na presente monografia. A revisão bibliográfica, que se inclui no final, tem como objetivo a contextualização dos tópicos referidos.

## I. ATOPIA

A atopia é, por definição, a propensão pessoal e/ou familiar para a produção aumentada de anticorpos do tipo IgE e para uma maior sensibilização na resposta a fatores desencadeantes de respostas inflamatórias mediadas, maioritariamente, por células T *helper* do tipo 2 (Th2). É considerada crucial na relação entre as doenças atópicas: dermatite atópica, rinite alérgica, asma e mesmo alergias alimentares. O risco de desenvolvimento de doenças atópicas é complexo e pensa-se ser fortemente influenciado por fatores genéticos e ambientais [1,2]. O importante papel atribuído às IgE, aos fatores ambientais e ainda ao processo de inflamação relacionado com ação das células Th2 e outros fatores imunológicos levam a considerar, nas manifestações atópicas, uma componente de doença alérgica [1,3]. A incidência de atopia tem vindo a aumentar ao longo das últimas décadas, principalmente, ao nível das populações dos países desenvolvidos [2].

A “marcha atópica” é o conceito que reflete a evolução/progressão da atopia, demonstrando a relação entre as perturbações atópicas e o seu desenvolvimento [1,3]. Este conceito tem sido apoiado e confirmado através da análise de dados de múltiplos estudos nos últimos anos [2]. Várias investigações têm sido realizadas com intuito de



**Figura I.** Progressão da “marcha” atópica. (Traduzido e adaptado de Spergel, 2010) [5]

contribuírem para uma melhor compreensão da “marcha atópica”, mas também a fim de desenvolver estratégias eficazes de prevenção e tratamento das doenças atópicas [4]. Pensa-se que será a dermatite atópica (DA) o ponto de partida para a progressão da “marcha atópica” e que esta evoluirá para situações de asma e/ou rinite alérgica. No entanto, não é a única forma de progressão da atopia, pois esta nem sempre se mostra numa evolução [1].

## 2. DERMATITE ATÓPICA

A dermatite atópica (DA), ou eczema atópico, é uma doença multifatorial e inflamatória da pele [6] caracterizada pelo intenso prurido, lesões eritematosas com distribuição característica da idade, perda aumentada de água transepidérmica, xerose e por uma hiperreatividade cutânea [7,8,9]. Está frequentemente associada a diversas alterações ao nível das funções da barreira cutânea acopladas a desregulações do sistema imunitário [10]. É dos principais problemas de saúde não fatal associada a doenças de pele, que inflige uma carga

psicossocial elevada sobre os doentes e familiares, aumentando o risco para incidência de outras patologias inflamatórias bem como de outras complicações. A DA, caracterizada por ciclos de recaídas e remissões, apresenta maior taxa de incidência durante a infância, apresentando também uma elevada prevalência em adultos [9]. Estudos de 2014 indicam uma componente genética - história familiar ou pessoal de atopia, no risco de desenvolvimento de DA que, acoplada a fatores ambientais, são responsáveis, respetivamente, por cerca de 82% e 18% dos casos de DA [3].

Como indicado anteriormente, várias publicações indicam e assumem que crianças com DA têm maior predisposição para o desenvolvimento de asma e rinite alérgica por comparação com crianças que não desenvolvem a doença [4]. Os principais fatores de risco para a progressão e persistência de asma ou rinite alérgica são: o início precoce de DA, a sensibilização mediada por IgE e a gravidade da doença. Cerca de 70% dos indivíduos com DA grave desenvolve asma em comparação com 20-30% de doentes com DA suave [2].

A DA requer uma gestão de doença individual, que envolve medidas de manutenção do estado de hidratação da pele, restauração da função de barreira cutânea, terapêutica anti-inflamatória e evicção de fatores desencadeantes baseados na história detalhada de cada doente [8].

### **3. PREVALÊNCIA**

A prevalência da DA tem aumentado nos últimos 30 anos, e é ao nível dos países desenvolvidos que esse aumento é mais significativo, devido ao meio ambiente, às alterações de estilo de vida e ao aumento das condições de higiene das populações industrializadas. Pensa-se que afete entre 10 a 20% das crianças e cerca de 1 a 3% dos adultos em todo o mundo. Cerca de metade dos casos diagnosticados de DA manifestam-se antes do primeiro ano de vida podendo, contudo, ocorrer em qualquer fase da vida. Os sinais clínicos mais precoces da patologia - xerose e prurido, podem aparecer de imediato, contudo as lesões eritematosas surgem apenas em fase mais tardia (normalmente após o segundo mês de vida), sendo que essa evolução poderá ser contínua ou alternada com períodos de melhoria aparente do estado da pele [9].

A DA assume um estado menos grave de doença em cerca de 80% das crianças afetadas e vários ensaios clínicos realizados desde o nascimento têm sugerido que cerca de 70% dos casos melhoram ou fica solucionados até ao final da infância. Evidenciando-se ainda que, um início de doença precoce e grave, uma história familiar de atopia e uma sensibilização aumentada a alérgenos são fatores de risco para uma doença de longo curso. Há também

evidências de que mesmo quando a situação de DA se resolve, os indivíduos permanecem com um elevado estado de sensibilidade ao nível da pele, podendo ter recidivas mesmo após um longo tempo sem sintomatologia [9,11].

## **4. FISIOPATOLOGIA**

### **4.1. A epiderme**

A pele, o maior órgão do corpo humano, apresenta, entre outras funções, a função de barreira físico-química, protegendo o organismo de agentes externos (microrganismos, alérgenos, agentes oxidantes, radiações), evitando a perda excessiva de água que garante a manutenção do estado de hidratação, além de possuir um papel importante a nível sensorial e imunogénico. Averiguando a constituição e estrutura da pele, a epiderme é a camada da pele com maior e mais importante papel no que à função de barreira diz respeito. Contudo, é de realçar a importância do *stratum corneum* (SC), bem como de outros componentes estruturais nessa função. O SC, camada mais externa da epiderme, resulta de um processo de diferenciação dos queratinócitos. Estas células passam a apresentar um envelope rico em queratina ficando muito resistentes à abrasão, numa matriz rica em lípidos e proteínas, formando a principal barreira física da pele. A integridade deste tecido está ainda dependente da adesão e da coesão entre as células que é feita por um conjunto de proteínas que constituem, principalmente, as junções de coesão (*tight-junctions*) e os desmossomas [9,10].

#### **4.1.1. Filagrina**

A DA é uma doença que apresenta uma desorganização na estrutura e função da epiderme, principalmente, uma perda agravada da função barreira da pele, caracterizada por um defeito na sua permeabilidade e na sua função antimicrobiana, levando à perpetuação do estado inflamatório da pele [10,12].

A filagrina (FLG) é uma proteína polifuncional, presente na epiderme, que incorpora um complexo proteolítico que atua no final da diferenciação dos queratinócitos, ou seja, ao nível da descamação, estando assim envolvida, entre outras funções, na coesão entre as células da epiderme e na formação do SC. A perda acentuada de FLG traduz-se numa epiderme disfuncional, levando a alterações na integridade e coesão dos queratinócitos, dificuldades na diferenciação destes, perda de água acentuada devido a uma menor capacidade de retenção, bem como uma aumentada predisposição à infeção, ou seja, representa um aumento da permeabilidade da pele [9,12]. A deficiência em FLG pode advir de uma mutação ao nível do gene que a codifica e em 27% dos casos de DA essa mutação verifica-se. No entanto, e na maioria dos casos, a mutação não está presente em indivíduos com disfunção atópica, assim,

a mutação constitui um fator de risco para a DA mas não é essencial para o aparecimento/desenvolvimento da doença [12].

Outro papel de relevo atribuído à FLG é o de substrato para a síntese de componentes do Fator Humectante Natural (FHN) no SC. O FHN é essencial para garantir a hidratação das células, pois é responsável pela retenção de água no seu interior. À medida que a água ao nível do SC diminui, a FLG sofre proteólise dando origem a aminoácidos e ácidos policarboxílicos que contribuem para a formação do FHN, responsável pela hidratação dos queratinócitos e pela manutenção do pH da pele. A deficiência em FLG nos indivíduos com DA contribui para uma redução da hidratação das células do SC, aumentando a perda de água transepidérmica [10,13].

#### **4.1.2. Proteases**

A renovação da pele é um processo contínuo que garante a manutenção da sua espessura, ao qual se dá o nome de descamação. As células da epiderme são produzidas na camada mais profunda da epiderme - camada basal ou germinativa, por mitoses sucessivas. À medida que as novas células se formam, estas empurram as células mais velhas para as camadas mais superficiais onde são perdidas para o exterior - descamam. No processo de descamação é essencial o equilíbrio entre a clivagem das ligações que mantêm as células da epiderme unidas, com a formação e manutenção dessas ligações, para garantir a função barreira e impedir a penetração de agente externos. As proteases são enzimas produzidas e segregadas pelos queratinócitos da camada granulosa para os espaços extracelulares do SC e apresentam um papel muito importante na descamação, nomeadamente, na quebra de ligações das proteínas constituintes dos desmossomas, enfraquecendo a adesão entre os queratinócitos. Os desmossomas são complexos juncionais que se encontram ancorados ao citoesqueleto de queratina das células da epiderme garantindo a adesão entre células e a sua resistência mecânica [6].

Vários estudos (2006 e 2009), demonstraram predisposição para a DA nos indivíduos que apresentam modificações fenotípicas ao nível da ação das proteases, nomeadamente, no aumento excessivo da sua atividade proteolítica, levando à clivagem prematura dos desmossomas, o que se traduz numa diminuição da espessura do SC e no maior comprometimento da barreira epidérmica - a descamação ocorre mais rapidamente. Por outro lado, a ação destas proteínas é contrabalançada por inibidores das proteases, que garantem a taxa de descamação normal (40-50 dias). Nos indivíduos com DA há evidências de alterações genéticas que se refletem na estrutura destes inibidores, ficando impossibilitados de equilibrar a ação das proteases, o que leva a uma descamação mais rápida [6,14].

### 4.1.3. Matriz lipídica

Durante o processo de diferenciação, na camada granulosa da epiderme, os corpos lamelares das células deslocam-se para a membrana celular e libertam o seu conteúdo lipídico para o espaço intracelular, dando origem à matriz lipídica da pele. Essa matriz é constituída, maioritariamente, por ceramidas, colesterol e ácidos gordos cujo papel principal na pele é evitar a perda de água, evitar a entrada de compostos hidrossolúveis e ainda conferir-lhe flexibilidade. Perturbações neste mecanismo levam à redução do teor lipídico do SC e, consequentemente, ao aumento do estado de xerose da pele e a alterações da função barreira. Anomalias funcionais na matriz lipídica estão associadas à gravidade da DA e vários estudos indicam que não há uma relação clara entre estas alterações e as mutações que envolvem a FLG, descritas anteriormente [3,6].

### 4.2. O sistema imunitário

A DA pode ser vista como a combinação entre a diminuição da função barreira da pele, por diversos fatores já referenciados, e uma imunidade comprometida neste tecido.

As células chave na imunidade das doenças atópicas são os linfócitos T ou células T, principais responsáveis pela imunidade adaptativa mediada por células linfocíticas. Na DA há uma tendência para respostas imunológicas mediadas por células T *helper* do tipo 2 (*Th2*). Estas células produzem um conjunto de interleucinas - IL-4, IL-5 e IL-13, que têm um papel de grande importância nas respostas inflamatórias da pele que caracterizam a doença.

As células de *Langerhans*, na epiderme, e as células dendríticas desempenham o papel de apresentação de antígenos às células *Th2* que, por sua vez, estimulam os linfócitos B a produzirem anticorpos do tipo IgE [12]. Como consequência do desequilíbrio das respostas mediadas pelas células T na DA e do aumento da libertação de IL-4 e IL-13, há um aumento na produção das IgE. Assim, a apresentação de antígenos às IgE é facilitada, sendo esta uma das características da patogénese da DA com maior importância, levando a que seja considerada uma doença de hipersensibilidade, verificando-se uma sensibilização anormal a alérgenos [13].

O papel da IL-5 relaciona-se com o desenvolvimento e sobrevivência dos eosinófilos, que também se encontram em níveis séricos elevados nos doentes com DA, o que evidencia a componente alérgica da patologia [15]. Outra interleucina com papel relevante será a IL-31, expressa pelas células *Th2*, que se pensa ser causadora de intenso prurido quando libertado. A sua expressão encontra-se aumentada em indivíduos com DA. O prurido intenso associado às lesões eczematosas, pode levar ao aumento da ativação e libertação de citocinas pelos queratinócitos que atraem as células T, culminando no ambiente inflamatório que caracteriza a doença [9,16].

## 5. FATORES EXTERNOS E INTERNOS

Sendo a DA uma doença multifatorial, nela intervém diversos fatores: genéticos, ambientais e psicológicos. Vários estudos revelam que os fatores genéticos são os que apresentam maior relevância no desenvolvimento de doenças atópicas, sendo a história familiar de atopia o maior fator de risco para a DA em particular. Descreve-se, em vários ensaios clínicos, uma contribuição da hereditariedade acima dos 80%. A mutação nula no gene que codifica a FLG é o maior fator de risco genético, causando alterações ao nível da barreira cutânea, como aliás já foi referido. Contudo a maioria dos doentes com DA não apresentam estas mutações, ou seja, as mutações não são necessárias nem suficientes para desenvolver a doença. A maioria de outros genes de risco são os que têm responsabilidades nos mecanismos e funções do sistema imunitário (sinalização inata, ativação e diferenciação das células T). A suscetibilidade hereditária é muitas vezes desencadeada por diversos fatores de risco ambiental e de estilo de vida - alimentação, habitação em zonas urbanas com pouca exposição solar, melhoria das condições de higiene, entre outros [9,16].

Um número significativo de indivíduos com DA tem alergias alimentares, com maior incidência nas idades mais jovens e com maior gravidade da doença. O impacto de alérgenos dos alimentos na DA ainda não está bem estabelecido, mas pensa-se que possa ser um fator exacerbador da doença, quer diretamente através da ativação de células imunes quer, indiretamente, através do aumento do prurido. É por isso importante uma correta avaliação de alergias alimentares [17]. As sensibilizações a alimentos manifestam-se, habitualmente, por urticária, angiodema, vômitos e náuseas, inchaço de pálpebras, face, língua e anafilaxia (dificuldades respiratórias principalmente). Há alimentos mais propícios a alergias e, por conseguinte, que medeiam a DA como leite, ovos, frutos secos entre outros exemplos. Contudo há alimentos que poderão ser protetores. Alguns estudos de 2014 apontam que aleitamento materno, a longo prazo, poderá ser protetor ao desenvolvimento de DA [1].

A prevalência da DA tem crescido continuamente nos países desenvolvidos. Com as condições domésticas e de higiene melhoradas, a ocorrência de infeções em crianças nestes países diminuiu. Isto leva ao desenvolvimento anormal do sistema imune, uma vez que não é estimulado, permanecendo imaturo, com pouca memória imunológica e com capacidade de resposta diminuída perante alérgenos ambientais que de outra forma seriam inócuos. Assim, o desencadear da doença fica facilitado e estudos realizados em 2014 provam que as crianças que são resguardadas da exposição a alérgenos ou microrganismos apresentam maior taxa de incidência de desordens atópicas [12].

Na doença atópica a irritação cutânea é facilitada, sendo importante identificar e evitar agentes irritantes responsáveis pelo desencadear de prurido. Os fatores de irritação são

numerosos - sabões, detergentes, produtos químicos - e estão muitas vezes presentes nas formulações dos produtos de higiene.

Na DA é importante controlar os extremos de temperatura, a humidade e a sudorese pois são desencadeantes de prurido que leva ao aparecimento de lesões ou ao seu agravamento. Poeiras, ácaros, pelos de animais e pólenes são exemplos de alguns alérgenos responsáveis por exacerbações de lesões de DA. Assim torna-se importante a identificação de potenciais alérgenos através de realização de uma história rigorosa de alergias e a realização cuidadosa e controlada de testes cutâneos. É, por isso, importante controlar os fatores desencadeantes de modo individualizado [18].

Os fatores psicológicos têm um grande impacto e uma importância cada vez mais acentuada em qualquer doença atópica. A DA é muito sensível ao *stress* diário ou ocasional, responsável por muitas recidivas da doença. Sendo uma doença de longa duração, por vezes crónica, acaba por se repercutir no humor, na personalidade ou no grau de ansiedade, que por sua vez, são fatores que influenciam negativamente o decurso da doença.

## 6. SINAIS CLÍNICOS

Habitualmente, o início e o desenvolvimento progressivo da DA ocorre durante a infância. Aproximadamente 50% dos doentes apresentam sintomas durante o primeiro ano de vida e cerca de 30% desenvolvem a doença entre os 1 e os 5 anos de idade. Contudo em casos mais pontuais e normalmente com maior gravidade, poderá surgir apenas na fase adulta [8,15]. A DA apresenta características clínicas típicas que a identificam com facilidade e que se baseiam, principalmente, no aspeto das lesões cutâneas, indicativo da atividade da doença [18].



**Figura 2.** Aparência da pele nos diferentes estádios da doença: A. Saudável; B. Xerose; C. Lesão aguda; D. Lesão subaguda; E. Lesão crónica.

(Traduzido e adaptado de Weidinger e Novak, 2015) [9]

As lesões da DA distinguem-se de acordo com a sua cronicidade. As agudas são pruriginosas e eritematosas, as lesões subagudas, também eritematosas apresentam-se escoriadas e muitas vezes dão origem a vesículas exsudativas. As lesões crónicas são caracterizadas pela liquenificação ou espessamento da pele, com marcas acentuadas e pápulas fibrosas, além da escoriação [8,15,18].

No doente atópico, as lesões têm uma distribuição diferencial de acordo com a idade do doente [16]. A face, o couro cabeludo e as superfícies extensoras da pele estão, normalmente, envolvidas em lactentes e uma predominância nas zonas flexurais em crianças mais velhas. Nos adultos a distribuição das lesões predomina nas zonas flexurais, pescoço, pálpebras e mãos [9,15].



**Figura 3.** Distribuição das lesões da DA de acordo com a idade. (Traduzido e adaptado de Weidinger e Novak, 2015) [9]

O prurido intenso, a reatividade cutânea aumentada, bem como a xerose são as principais características da DA e são transversais a qualquer idade ou estágio da doença. O prurido apresenta um papel importante pois leva à ação de “coçar” que, por sua vez, favorece o estado inflamatório permanente da pele, levando ao aparecimento e/ou agravamento das lesões [15]. Há fatores, nos doentes atópicos, responsáveis pelo aumento da frequência e gravidade das recidivas, a título de exemplo, a sudorese excessiva, a ansiedade, o calor, a frustração ou até mesmo certos alimentos levam à exacerbação do prurido levando ao “coçar” permanente e ao conseqüente agravamento das lesões [15,16].

Além dos descritos atrás, há um outro conjunto de sinais que podem ser considerados num âmbito de complementaridade aos referidos, nomeadamente, a hiperlinearidade nas palmas das mãos, as linhas de *Dennie-Morgan* - dobras simples ou duplas sob as pálpebras inferiores, e ainda o sinal de *Herthoge* - desbaste ou ausência na porção lateral das sobrancelhas. Estes sinais, não sendo exclusivos de situações atópicas, podem ajudar e facilitar

o diagnóstico da DA [9]. Devido às diferentes aparências e à grande variedade que os sinais de DA podem ter, é importante um diagnóstico rigoroso e diferencial da doença.

A evolução fisiológica da DA apresenta um papel relevante na evolução dos sinais e sintomas da doença e na sua influência no bem-estar dos indivíduos. Após aparecimento da patologia, na maioria dos indivíduos haverá uma resolução espontânea após períodos de grandes manifestações e fortes recidivas que, quando bem diagnosticados e com o tratamento mais adequado, se tornam menos frequentes à medida que aumenta a idade dos doentes (normalmente após os cinco anos de idade há uma melhoria bastante significativa). Estudos de 2016 indicam que 84% dos casos que ultrapassam a infância têm um decurso positivo durante a adolescência, tornando-se menos graves em 65% dos casos ou até mesmo a sua completa resolução [15]. Menos de 10% dos casos de DA persistem após a adolescência, atingindo a idade adulta, sendo habitualmente as formas de DA mais preocupantes [19].

## 7. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico da DA é feito clinicamente, ou seja, baseia-se nas características clínicas da patologia. As principais características clínicas incluem o prurido e as lesões eczematosas que se encaixam numa representação típica em distribuição e morfologia podendo ocorrer de forma crónica ou em recidivas [18,19]. Existem outras condições clínicas associadas que podem ajudar a diagnosticar a DA, nomeadamente, a história familiar de asma ou de rinite alérgica e alguns resultados laboratoriais, como um aumento da concentração de IgE no soro destes indivíduos, eosinofilia periférica ou positividade ao teste cutâneo de reatividade imediata. Contudo, é importante salientar, que estes resultados estão presentes em modo variável nos indivíduos com DA, não sendo a sua presença obrigatória nem a sua ausência sinónimo de não ter a doença [15]. Como já foi evidenciado, a FLG tem um papel central e crucial na patogénese da DA, razão pela qual seria vantajoso atribuir-lhe uma função de diagnóstico, já reconhecida por alguns autores, contudo ainda não é utilizada em nenhum método com essa finalidade [8,18].

Não havendo resultados laboratoriais e/ou histológicos específicos que garantam o diagnóstico efetivo de DA, são muitas vezes utilizados e adaptados critérios de diagnóstico que permitem distinguir as características úteis no contexto clínico da doença [9]. Os critérios de *Hanifin* e *Rajka*, propostos à data de 1980, são os mais utilizados e com maior reconhecimento na prática clínica para a DA, servindo muitas vezes como base à elaboração de outros critérios mais recentes - os *UK Working Party's Diagnostic Criteria for AD* [19]. Os critérios de *Hanifin* e *Rajka* são constituídos por um conjunto de sinais e sintomas que se

agrupam na categorização de manifestações *major* e *minor* (Tabela I) devendo estar presentes pelo menos três de cada um destes grupos. Muitas vezes a aplicabilidade destes critérios complica-se devido às características próprias da patologia, que variam com a idade [20]. Os *UK Working Party's Diagnostic Criteria for AD* consistem numa organização de critérios mais simplificados, mas, no entanto, menos sensíveis que os de *Hanifin* e *Rajka*, o que levou a Academia Americana de Dermatologia a considerar estes últimos mais adequados para diagnóstico de DA em meio clínico, sendo aplicável a todas as idades [19].

**Tabela I.** Critérios de Hanifin JM e Rajka G.  
(Traduzido e adaptado de (Lyons, Milner e Stone, 2015) [16])

| <b>A. Major</b>                               |                                                      |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Prurido                                       |                                                      |
| Morfologia e distribuição típica              |                                                      |
| Cronicidade e recorrências                    |                                                      |
| Antecedentes familiares ou pessoais de atopia |                                                      |
| <b>B. Minor</b>                               |                                                      |
| Xerose                                        | Queilite                                             |
| Ictiose                                       | Catarata subcapsular anterior                        |
| Hiperlinearidade palmar                       | Escurecimento das pálpebras                          |
| Queratose                                     | Palidez facial ou eritema                            |
| Reatividade cutânea                           | Pitíriase alba                                       |
| Elevação sérica de IgE                        | Dobras no pescoço                                    |
| Começo em idade precoce                       | Prurido aquando sudorese                             |
| Aumento de infeções cutâneas                  | Acentuação perifolicular                             |
| Dermatite não específica nas mãos e pés       | Queratocone                                          |
| Eczema do mamilo                              | Intolerância a certos alimentos                      |
| Conjuntivites recorrentes                     | Evolução afetada por fatores emocionais e ambientais |
| Linhas de <i>Dennie-Morgan</i>                | Dermografismo branco ou branqueamento retardado      |

Um diagnóstico consistente de DA depende da exclusão de outras condições - doenças inflamatórias da pele, doenças infecciosas, doenças genéticas ou doenças malignas na pele - que partilham sintomatologia semelhante [15]. A dermatite de contato, por exemplo, corresponde a uma condição inflamatória da pele que pode muitas vezes ser confundida com DA pois apresenta uma base patológica semelhante, como seja, o comprometimento da barreira cutânea e as alterações imunológicas. Posto isto, são, pois, importantes as características que permitam fazer o diagnóstico diferencial entre as duas situações, como por exemplo a localização das zonas afetadas - na DC as lesões são mais delimitadas [18,19]. Não é comum realizarem-se biópsias à pele como método de diagnóstico de DA, embora pudessem ser benéficas para excluir condições que são semelhantes à DA principalmente quando a sintomatologia não responde de modo positivo aos tratamentos dirigidos à pele [21].

## 8. COMPLICAÇÕES

A pele atópica é propensa a infeções secundárias, sendo mais suscetível à colonização por microrganismos. Os desequilíbrios do sistema imunitário e a ineficácia da barreira cutânea que caracteriza estes indivíduos, mas também a existência de uma expressão anormal de peptídeos antimicrobianos, são responsáveis pelo maior risco de infeções cutâneas. A progressão das infeções está muitas vezes associada ao agravamento da doença [21,22].

O *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) é um dos principais agentes responsáveis pelas infeções, encontra-se presente de forma transitória na pele saudável e de forma permanente na pele de doentes com DA, agravando as lesões presentes [9]. As mãos são relevantes na transmissão de *S.aureus* e serão um reservatório importante para a colonização cutânea devido, principalmente, ao ciclo do prurido na DA [16]. Os sinais clínicos indicativos de infeção incluem pústulas, exsudatos, crostas cor de mel e foliculites, menos frequente são ainda os estados febris [9,21]. A inclusão de antibióticos, tópicos ou sistémicos, no esquema terapêutico de DA pode e deve ser ponderada consoante a gravidade da infeção [21]. Note-se, ainda que, a ligação de componentes da parede celular das bactérias a moléculas do tecido cutâneo leva a um aumento da libertação de citocinas e outros mediadores pro-inflamatórios agravando a componente inflamatória da DA [13].

O aumento da colonização por *S.aureus* é associado a uma perda de diversidade do microbioma cutâneo - conjunto de bactérias não patogénicas habitualmente presentes no tecido cutâneo com o papel de proteção contra bactérias patogénicas - da pele na DA. Evitar a alteração do microbioma da pele seria um método adequado para prevenir as infeções na DA, evitando a necessidade do uso de antibióticos que, por sua vez, evitaria o desenvolvimento de resistências bacterianas [13].

Na DA há, de igual modo, um risco aumentado de infeções virais ao nível da pele [21]. O eczema herpético é uma infeção severa que se relaciona com a disseminação do vírus *Herpes simplex* (HSV 1 ou 2) que ocorre em cerca de 3% dos indivíduos com DA [9]. Os sinais de infeção por HSV tendem a ser mais graves quando há um primeiro contacto com o vírus, sendo caracterizado por erupções dolorosas e vesículas perfuradas nas zonas eczematosas. Febre, linfadenopatias e mal-estar geral são comuns nestas situações [9,16]. O eczema herpético é uma situação grave que pode colocar a vida em risco quando a infeção se dissemina por múltiplos órgãos, exigindo, por isso, um diagnóstico rápido e precoce além de um tratamento sistémico com fármacos anti-víricos - aciclovir [16,21]. O “molusco contagioso” (*Poxvirus*) poderá ser um agente etiológico de infeções virais em indivíduos com DA. Vesículas

peroladas ou umbilicadas são características da infeção por este molusco, podendo aparecer em zonas de pele não lesionada [9,21].

Outra grande complicação associada à DA relaciona-se com o ciclo prurido- “coçar”, é importante evitar o desencadear deste ciclo que pode ter como causa diversos fatores - o *stress*, por exemplo. A intervenção psicológica poderá ser importante - gestão de situações de *stress*, sessões de relaxamento - mas acima de tudo formas de contornar o prurido, com técnicas de distração (em crianças), redirecionamento da atividade das mãos, colocar toalhas húmidas nas zonas de maior intensidade pruriginosa constituindo uma barreira física [18]. O ato de “coçar” é também responsável pelas cicatrizes na pele dos indivíduos com DA, derivadas das lesões, e que podem permanecer por toda a vida [7]. As lesões visíveis da DA podem ser motivo de mal-estar social e poderão ter repercussões importantes, não só no bem-estar psicossocial dos doentes, mas também dos familiares mais próximos. Assim, indivíduos com DA apresentam risco elevado para a ansiedade, para a depressão e para desordens do comportamento, entre outras perturbações da saúde mental [9].

A perturbação do sono causada pelo prurido é comum em indivíduos com DA e inclui dificuldades em adormecer, despertares frequentes, baixa qualidade de sono, dificuldades no despertar matinal e ainda cansaço e fadiga diurna. Em crianças, a privação de um sono tranquilo e eficiente prejudica a atenção e poderá ser responsável por fenómenos de hiperatividade. Habitualmente, o sono melhora com tratamento anti-inflamatório adequado e eficaz ou através das técnicas para controlo do prurido. A higiene do sono deve ser próxima da ótima e o uso de anti-histamínicos sedativos poderá ser vantajoso [18].

Relativamente ao esquema de tratamento para DA as principais complicações ligam-se ao uso de corticosteroides - primeira linha de tratamento - devido aos seus efeitos secundários, principalmente à atrofia cutânea, mas ainda aos custos associados dos produtos e medicamentos necessários e ao tempo prolongado que tem de ser dispensado para a rotina de tratamento e manutenção da doença [7,21].

## **9. TRATAMENTO**

A DA tem um grande impacto sobre a qualidade de vida dos doentes, mas também na sua família ou naqueles que o rodeiam e, por isso, deve ser tratada de forma contínua para garantir e proporcionar o alívio da sintomatologia e das suas diversas manifestações [18]. Atualmente sem cura, o tratamento da DA baseia-se em melhorar os sintomas e controlar a doença a longo prazo, com base em linhas orientadoras e em planos de tratamento especializado e individualizado [9]. As terapias dirigidas à pele devem ser a primeira aproximação à gestão da doença, gestão essa que deve assentar em quatro componentes principais, cada um deles focado numa manifestação específica de AD [9,21]:

- Reparação da barreira cutânea;
- Supressão da resposta inflamatória;
- Prevenção de fatores desencadeantes;
- Ação em situações mais graves ou de insucesso às terapêuticas de base.

### **9.1. Tratamento Tópico**

Os agentes tópicos são o pilar do tratamento da DA e são muitas vezes usados em terapêuticas combinadas, devido ao facto de envolverem diferentes aspetos da patologia [19].

#### **9.1.1. Emolientes e hidratação da pele**

A xerose, que resulta de uma barreira epidérmica disfuncional, representa uma das principais características da DA. Reparar e manter uma barreira cutânea funcional é importante nestes doentes, para ajudar a reduzir a frequência e a gravidade das recidivas. Os produtos hidratantes são usados para combater a secura de pele e a perda de água transepidérmica. Estes produtos contêm quantidades variáveis de componentes com propriedades emolientes, que lubrificam e suavizam a pele, compostos oclusivos, que retardam a evaporação da água na pele através da formação de uma camada protetora e/ou humectantes, que atraem e retêm água [19,21].

A escolha do hidratante deve basear-se nas necessidades individuais do doente, na idade, na área do corpo, nas zonas de agudização e, ainda, nas preferências individuais. Deve ter-se em conta que a qualidade destes produtos na DA está inteiramente relacionada com o teor lipídico de cada formulação. As formas farmacêuticas que apresentem maior teor lipídico em deterioração do teor em água (pomadas por exemplo), são as mais aconselháveis na DA, não devendo conter na formulação qualquer tipo de perfume ou fragâncias pois podem ser potenciais agentes irritantes [9]. Atualmente, uma nova geração de hidratantes tem sido prescrita. Além da sua capacidade de hidratação, esses produtos apresentam componentes

que fazem parte da estrutura normal da pele, como, por exemplo, as ceramidas, e assim têm uma ação de reparação cutânea mais vincada [7].

A hidratação cutânea é aconselhável entre uma a duas vezes por dia e após o banho [9]. O banho é também um aspeto importante no que à gestão da hidratação da pele diz respeito [21]. Há poucos dados que permitam indicar qual ou quais as melhores estratégias para indivíduos com DA. As recomendações principais surgem de consensos de especialistas, indicando que os banhos devem ser curtos (5 a 10 minutos) com água tépida para assim evitar a desidratação e sempre que possível associar ao banho produtos emolientes, evitando produtos com sabão, detergentes ou com fragâncias, preferindo-se produtos com pH neutro [9,23].

A hidratação ajuda a melhorar a xerose e a reestruturar a barreira cutânea, mas também a melhorar a sensação de prurido e evitar o aparecimento das lesões eczematosas ademais que, a pele hidratada diminui a necessidade de intervenções farmacológicas [12]. Assim a hidratação pode ser o principal tratamento para a DA controlada e menos grave e deve fazer parte do esquema de tratamento em situações mais grave [23].

### **9.1.2. Corticosteroides Tópicos - Dermocorticoides**

Em muitos casos de DA, o uso correto e regular de hidratantes pode ser suficiente para acalmar a pele e evitar recidivas, garantindo uma boa gestão dos sintomas da doença [18]. No entanto, na maioria das situações, é necessária uma intervenção direcionada para a componente inflamatória da DA [16]. Os corticosteroides são considerados a primeira linha de tratamento no combate à inflamação na DA. O seu efeito anti-inflamatório verifica-se através da sua ação sobre as células do sistema imunitário (linfócitos T, monócitos, macrófagos, células dendríticas), o que influencia o processamento de antígenos e diminui a libertação de citocinas pro-inflamatórias [23].

A eficácia dos corticosteroides é conhecida há mais de 60 anos e foi demonstrada em diversos ensaios clínicos [9]. Proporcionam um alívio rápido do prurido, da inflamação e diminuem o risco de colonização por *S.aureus* [16]. Atualmente os corticosteroides são categorizados em sete grupos, de acordo com a sua potência anti-inflamatória. O grupo I inclui os corticosteroides de potência mais elevada e o grupo VII os de potência mais baixa. A escolha do corticosteroide tem que ver com a severidade da doença, sendo os de potência elevada direcionados para as situações clínicas mais graves [7].

Embora poderosos e eficazes na DA, os corticosteroides devem ser criteriosamente escolhidos e usados com cuidado uma vez que apresentam inúmeros efeitos secundários quando usados incorretamente. A incidência dos efeitos secundários relaciona-se com a

potência do corticosteroide, ou seja, há maior risco de efeitos colaterais com corticosteroides de alta potência, mas também se relacionam com a duração do seu uso [18]. Assim, para zonas do corpo onde a pele é mais fina e mais sensível, como na face, nas pálpebras, no pescoço ou em crianças deve optar-se por um corticosteroide de baixa potência a não ser que seja um tratamento de curto prazo ou em recidivas muito graves onde poderá justificar-se o uso de um fármaco com potência mais elevada [9]. Com o que foi exposto anteriormente, conclui-se que a escolha do corticosteroide deve incidir na idade do doente, na gravidade das lesões, na duração do seu uso, na área onde se vai aplicar e na extensão da lesão. Os principais efeitos secundários relacionados com a corticoterapia tópica a nível local são: a atrofia cutânea, o aparecimento de estrias, a hiperpigmentação, entre outras. Já a nível sistémico assume-se a supressão adrenal como o efeito principal [16,21]. Deve fazer-se ainda referência ao efeito *rebound*, que ocorre quando se abandona abruptamente a terapêutica, ou seja, no uso de corticosteroides é crucial, em qualquer situação, proceder à supressão gradual da medicação - o “desmame” farmacológico [12]. Muitas vezes, o conhecimento destes efeitos secundários leva à “corticofobia”, um fenómeno que resulta no receio excessivo e irracional dos efeitos secundários dos corticosteroides e que tem como principal consequência privar inúmeros doentes de um tratamento eficaz, o que se pode observar principalmente em crianças [24].

De acordo com os resultados de revisões sistemáticas de vários ensaios clínicos, está aceite que os corticosteroides devem ser usados uma a duas vezes por dia em camada fina sobre as lesões, quando é necessário acalmar o prurido e a inflamação, além de permitir a cicatrização da pele. Deve ainda, aplicar-se o emoliente nas zonas de pele não lesionada existindo a garantia do aporte de hidratação necessário. Após melhoria da fase aguda aconselha-se regressar de novo e apenas à manutenção da hidratação. No entanto, para quem apresente recidivas frequentes e de maior gravidade deverá ponderar-se a manutenção de corticoterapia. Existe demonstração de que a aplicação de corticosteroides duas vezes por semana complementando com emolientes, diminui de forma mais intensa as recidivas nestes indivíduos do que usar somente emolientes [7,9,18].

### **9.1.3. Inibidores da Calcineurina Tópicos**

Há situações em que os corticosteroides podem não ser o tratamento mais adequado para o controlo da inflamação da DA, nomeadamente, quando há risco elevado de desenvolver efeitos secundários, isto porque, está provado que os inibidores da calcineurina não causam atrofia, estrias ou supressão adrenal e assim podem ser aplicados em zonas mais sensíveis e de pele mais fina onde não é conveniente usar corticosteroides. Os inibidores da calcineurina são imunossuppressores que, inibindo a calcineurina, inibem ação das células T impedindo a

libertação de citocinas pro-inflamatórias, sendo considerados de segunda linha no tratamento da DA [18,21].

O tacrolímus e o pimecrolímus tópicos estão aprovados para o tratamento da DA na União Europeia em crianças a partir dos dois anos de idade e são vários os ensaios clínicos, a curto e a longo prazo, que demonstram a sua eficácia e segurança na DA [12,16]. Outros estudos demonstram que ambos, o tacrolímus e o pimecrolímus, diminuem a inflamação e o prurido associado às lesões eczematosas e que, o tacrolímus apresenta uma potência superior, semelhante a alguns corticosteroides [21]. Há, no entanto, um alerta em relação ao seu uso com um aumento da incidência de neoplasias quando os indivíduos são expostos à radiação UV (ainda que se necessite mais informação e evidencia nesta associação) [7].

## **9.2. Tratamento complementar**

### **9.2.1. Anti-histamínicos**

O prurido representa um componente importante da DA e o “coçar” provocado por este, leva ao agravamento das lesões e perpetua a inflamação cutânea [16,21]. A gestão do prurido centra-se em evitar os fatores que o promovem e na continuação dos tratamentos dirigidos à pele, para restituir a função barreira e diminuir o estado inflamatório. Assim, pode ser acrescida terapia sistémica adjuvante, nomeadamente, anti-histamínicos orais [22]. Tem-se verificado um aumento da sua prescrição na DA, contudo estudos recentes e controlados encontram poucas evidências para a eficácia destes medicamentos como parte do tratamento da DA, talvez porque a histamina não é a única citocina envolvida no prurido associado à doença. No entanto, podem ser úteis na doença uma vez que podem evitar fatores desencadeantes ou mesmo melhorar o ciclo de sono nestes indivíduos devido à ação anti-pruriginosa e sedativa de alguns grupos de anti-histamínicos [18,25]. Por outro lado, o uso de anti-histamínicos tópicos é totalmente desaconselhado uma vez que podem ser potenciais agentes irritantes nos indivíduos com esta patologia [21].

### **9.2.2. Antimicrobianos**

Devido a uma barreira cutânea comprometida e ao facto de serem produzidos menos peptídeos antimicrobianos na pele, os indivíduos com DA estão mais predispostos a infeções bacterianas e virais (principalmente *S.aureus* e HSV) [21,25]. Uma revisão sistemática de vários estudos, publicada em 2010, não demonstra relação de benefício na intervenção antimicrobiana na DA. Contudo antibióticos sistémicos são úteis em indivíduos que apresentem infeções secundárias, ou uma grande probabilidade de as contrair [9,12]. Os antibióticos, quando necessários, devem ser inseridos no tratamento primário para a DA, ou

seja, em simultâneo com emolientes e corticosteroides. Do mesmo modo os fármacos anti-víricos sistémicos devem ser usados quando há sobreinfecção viral [25].

### **9.3. Outros tratamentos possíveis**

Na maioria dos casos de DA, os indivíduos com programas de tratamento adequado e personalizado, baseados em intervenções não-farmacológicas (como uso de emolientes), tratamentos tópicos convencionais (corticosteroides e/ou inibidores da calcineurina) e alterações ambientais adequadas, conseguem controlar a doença, bem como melhorar a gestão individual desta [25]. No entanto, nas situações em que não é possível controlar os sinais e sintomas da DA com as medidas anteriormente apontadas, são indicados e recomendados outros métodos que a seguir se referem.

#### **9.3.1. Fototerapia**

Vários estudos apontam para a melhoria da DA de forma sazonal, nomeadamente, uma melhoria nos períodos de temperatura mais elevada - verão, e um agravamento nos períodos de menor temperatura. Foi esta sazonalidade da DA que permitiu a descoberta do papel vantajoso da radiação no tratamento da sintomatologia da doença [17]. São usadas radiações UVA e UVB, ou apenas no espectro das UVB, em protocolos de tratamento individualizados, estritamente produzidos e orientados por profissionais com conhecimentos nas técnicas utilizadas. A fototerapia pode ser usada em monoterapia ou como parte de um regime combinado com emolientes e corticosteroides tópicos, mas não com inibidores da calcineurina tópicos, devido ao risco acrescido de efeitos adversos. Pode ainda ser usada em terapêutica de manutenção nos doentes com DA crónica [17,25]. O mecanismo de ação deste método baseia-se no uso da radiação UV transformando-a em efeitos biológicos ao nível da pele, nomeadamente, na apoptose das células inflamatórias, na inibição das células de *Langerhans* e na alteração da produção de citocinas, ou seja, apresenta uma ação imunomoduladora. Além disso, a radiação UV tem um efeito antimicrobiano reduzindo a colonização das lesões por microrganismos [25].

#### **9.3.2. Tratamento com imunossupressores**

Os agentes imunomoduladores sistémicos são indicados quando os indivíduos com DA não respondem a regimes de tratamento convencionais ou à fototerapia [25] e são fármacos direcionados para a correção da resposta imune que caracteriza a patologia [12]. Poucos são os estudos descritos na literatura que comparam diferentes terapêuticas a nível sistémico e, sendo assim, é difícil determinar a eficácia relativa das opções disponíveis [25]. Contudo, as moléculas ativas mais utilizadas e mais descritas na literatura para a DA são a ciclosporina, metotrexato e azatioprina, onde à exceção da ciclosporina, são usados em regime *off-label* e

vários estudos controlados demonstram a sua efetividade em crianças e adultos, com melhoria na gravidade da doença em cerca de 50% [9]. Nos protocolos de tratamento - posologia, dosagem ideal e duração do tratamento, com estes fármacos é necessário um ajuste individual com base no estado da DA de cada doente pois não há recomendações específicas quanto à forma mais eficaz de tratamento [25]. Note-se que, nenhuma destas moléculas tem ação ao nível da barreira cutânea sendo por isso importante inserir, em complementaridade, um tratamento tópico adequado [16].

O uso de corticosteroides sistémicos, reguladores do sistema imunitário, deve ser evitado na DA devido aos inúmeros efeitos adversos, sendo a relação benefício-risco desfavorável. Contudo o seu uso poderá ser reservado para exacerbações agudas graves e por curtos períodos de tempo [25].

#### **9.4. Investigação em curso**

Atualmente nos regimes de tratamento para a DA, havendo inclusive algumas alternativas terapêuticas para os casos mais graves ou para aqueles que são refratários aos tratamentos tradicionais, um dos aspetos negativos mais apontados pelos doentes são os inúmeros efeitos secundários [26]. Existe assim, uma necessidade ainda por satisfazer de tratamentos cada vez mais seguros e eficazes. Os probióticos - microrganismos vivos que modificam a composição da flora intestinal [27] - têm sido alvo de alguns estudos, devido ao seu papel no sistema imunitário do hospedeiro (ativação de respostas Th1, regulação de Th2, diminuição de IgE), na prevenção e tratamento da DA [12]. Em 2015, uma meta-análise de 16 estudos demonstrou que a suplementação de probióticos é vantajosa quer na gravidez ou na amamentação para evitar o desenvolvimento de DA principalmente em bebés com baixa biodiversidade na flora intestinal (durante o primeiro mês de vida), havendo mais evidências da sua ação preventiva do que propriamente terapêutica [28]. Outra perspetiva de tratamento segue em linha com a fototerapia, da ação benéfica da radiação, mas baseada no papel potencial da vitamina D na regulação da síntese de peptídeos antimicrobianos envolvidos no controlo de infeções bem como, na redução de respostas inflamatórias ao nível da pele [15]. A *Regeneron Pharmaceuticals, Inc./Sanofi* está, neste momento, a desenvolver um anticorpo monoclonal, Dupilumab, concebido para o tratamento de doenças atópicas que se encontra em fase II de desenvolvimento. O seu mecanismo de ação baseia-se na modulação da via de sinalização da IL-4 e da IL-13, por bloqueio dos seus recetores, implicadas na fisiopatologia da atopia. Este último fármaco, apresenta-se bastante promissor no avanço do tratamento da DA [26].

## 10. O FARMACÊUTICO NA DERMATITE ATÓPICA

A DA, apresentando-se uma doença de decurso crónico, caracterizada por ciclos de recaídas e remissões, tem um grande impacto na vida pessoal, familiar e social dos doentes. Estes, por sua vez, requerem um acompanhamento empenhado, personalizado e competente de todos os profissionais de saúde no que à manutenção e controlo da doença diz respeito, garantindo-lhes melhoria na qualidade de vida. A prevalência significativa desta doença, os impactos sociais que provoca, assim como os incómodos para o doente, faz com que o farmacêutico comunitário intervenha frequentemente, não só no apoio e esclarecimento do doente já medicado pelo seu médico, como também para estabelecer medidas terapêuticas de prevenção de recaídas e controlo da doença. Não esquecendo que, a maioria das vezes o farmacêutico comunitário é o último ponto de contato entre o doente e um profissional de saúde que possa esclarecer as suas dúvidas. A relação farmacêutico-doente tem uma importância primordial no esclarecimento de informações e dúvidas sobre a doença que muitas vezes não ficam elucidados na consulta médica, que apresenta um tempo limitado.

### 10.1. Aconselhamento e orientações

#### 10.1.1. Habitação e ambiente

**Vestuário:** em indivíduos com DA deve evitar-se vestuário que confira muito isolamento térmico, pois, a transpiração é dos principais desencadeantes do prurido, além de que, se devem evitar tecidos sintéticos ou de lã pelo mesmo motivo. Deverá aconselhar-se o uso de roupas de algodão e de modelos não muito apertados. Na lavagem da roupa deve optar-se por um detergente comum, de preferência líquido e não em pó, e executar dois ciclos de lavagem, garantindo a remoção completa do detergente, pois resíduos deste na roupa poderá favorecer a irritação [8].

**Habitação:** os compartimentos da casa, particularmente o quarto, não devem estar com temperaturas muito elevadas. Deve aconselhar-se o arejamento dos compartimentos durante todo o ano e a remoção de possíveis irritantes ambientais como animais domésticos (devido ao pêlo, pó e ácaros) alcatifas, cobertores, tapetes, cortinas, entre outros. Evitar sempre o fumo do tabaco no tabagismo quer ativo quer passivo [24].

**Sol:** o doente com DA deve ser informado que de facto é comum, e encontra-se cientificamente comprovado, que a sintomatologia melhor significativamente nos períodos de verão devido ao efeito anti-inflamatório das radiações UV e à sua influência na produção de vitamina D, como, aliás, já foi referido no texto. Contudo devem ser dados todos os conselhos e precauções a ter com o sol na DA, principalmente a importância de usar protetores solares adequados, com fator de proteção solar 50+ e evitar a exposição ao sol nas horas de maior intensidade de radiação pois poderá causar queimaduras solares e aumentar a sudorese, que

leva ao agravamento do prurido. Existe uma vasta gama de protetores solares e o doente, em conjunto com o farmacêutico, deve encontrar aquele que melhor se adequa à patologia e também ao seu gosto pessoal. Considera-se que será mais adequado o uso de protetores solares com filtros físicos por serem mais toleráveis e garantirem uma proteção mais eficaz por refletirem os raios solares [8].

**Mar e piscinas:** pessoas com DA poderão usufruir de banhos em piscinas ou no mar sem qualquer problema. Deve, no entanto, ser aconselhado um duche após a saída do local do banho, garantindo a remoção do cloro ou do sal, pois podem irritar a pele e agravar o prurido [24]. No mar é necessário ter precauções quando o doente apresenta lesões ativas, pois estas em contato com a água salgada darão uma sensação de ardor que pode ser dolorosa. Na presença de feridas em fase de cicatrização indicar o uso de um creme barreira antes de entrar na água como forma de proteção - aplicado após protetor solar.

**Desporto:** a prática de desporto pode ser adotada sem problema nos indivíduos com DA deverá, no entanto, optar-se por desportos que não levem a uma transpiração exagerada (natação por exemplo) sob risco de aumentar o prurido que por sua vez agravará a doença[8].

### **10.1.2. Higiene e hidratação**

Os cuidados com a pele são o alicerce da gestão da DA. O seu objetivo é reparar e manter uma barreira cutânea funcional. Os doentes devem ser instruídos pelos profissionais de saúde e em particular pelo farmacêutico, a desenvolver estes hábitos de higiene e hidratação e a realizá-los diariamente, pois há evidências da importância destes cuidados com a pele para reduzir a frequência e a gravidade das recidivas [21].

**Higiene:** é essencial garantir, principalmente em crianças, as unhas das mãos curtas a fim de evitar as escoriações na pele, bem como a sobreinfecção de lesões existentes.

Relativamente ao banho, a frequência ideal na DA não apresenta consenso entre os especialistas, mas assume-se que deve ser ajustada para cada doente. Uso de água morna (32°C - 34°C) e uma duração limitada de cada banho (cerca de 5-10 minutos) para prevenir a desidratação da pele [21]. Relativamente a banhos de imersão poderão ser benéficos desde que se adicione um produto emoliente líquido na água e que seja por períodos limitados (10-15 minutos). Os produtos de banho e lavagem de pele não devem conter sabão, perfumes ou fragâncias na sua composição e devem apresentar um pH próximo do pH da pele, que respeite a camada hidrolipídica (gel ou sabonete dermatológico) [9]. O corpo deve lavar-se preferencialmente com as mãos e de forma suave. O rosto deve ser limpo sem fricção tocando levemente para não irritar a pele nem agravar o prurido.

**Hidratação:** O farmacêutico comunitário tem um papel central no que diz respeito ao aconselhamento na hidratação, o mesmo se verifica em patologias mais específicas como a DA. Na DA é importante a restauração e manutenção da barreira epidérmica e isso consegue-se com o uso frequente e eficiente de emolientes. A massagem com um emoliente permite uma maior flexibilidade cutânea, suaviza, hidrata e protege a pele, proporcionando uma boa aceitação ao tratamento. O produto hidratante deve ser aplicado em quantidade suficiente, aquecendo-o entre as mãos, previamente higienizadas, e distendido sobre a pele com movimentos largos e circulares, sem friccionar para evitar a irritação cutânea. A frequência aconselhável é entre uma a duas vezes por dia em todo corpo e após o banho, mesmo quando a pele tem uma aparência saudável [9,24]. Nunca aplicar o emoliente na pele lesionada ou exsudativa. Nestes casos poderá aconselhar-se cremes e loções de cobre e zinco para ajudar na cicatrização. A escolha do emoliente deverá ser acordada entre o doente e o farmacêutico com base na patologia e nas preferências individuais, devendo optar-se por produtos hipoalergénicos - minimizam o risco de alergias. É ainda importante referir que, o farmacêutico tem elevadas competências na indicação de produtos de hidratação e adjuvantes disponíveis na farmácia. Os produtos que são específicos para a DA apresentam muitas vezes no nome comercial 'Xer', de xerose, ou mesmo 'A.D.', *Atopic Dermatitis*, como forma de facilitar a compreensão por parte do doente. Na aplicação do hidratante deve ter-se em conta alguns gestos para garantir uma correta aplicação e uma melhor absorção do produto [24]. Em complementaridade, deve aconselhar-se a ingestão de água regularmente para contribuir para um bom estado de hidratação.

### **10.1.3. Aliviar o prurido**

O prurido é dos sintomas mais prevalentes na DA e o responsável pela ação de "coçar". As suas consequências são múltiplas, como os arranhões, o risco de sobreinfecção, o agravamento de lesões já existentes e mesmo o espessamento da pele. O ciclo prurido-"coçar" é um ciclo vicioso, ou seja, quanto mais o indivíduo se coça mais aumenta a vontade de coçar. É por isso crucial, no tratamento de DA, indicar alternativas para o prurido e de algum modo evitar fatores que o agravem - a secura da pele ou o stress. O farmacêutico deverá instruir o doente a realizar a hidratação cutânea diariamente, pois previne e alivia a comichão, a usufruir de *sprays* de água termal, com propriedades calmantes, e do frio, como sacos de gelo indiretamente na pele ou colocar a água termal no frigorífico, uma vez que aliviam o prurido. Nas crianças é importante redirecionar a atividade das mãos através de objetos de distração para evitar que se cocem. À noite, período em que há agravamento deste sintoma, deve ter-se na mesa-de-cabeceira um emoliente e um *spray* de água termal ou optar por um banho noturno com um produto emoliente. Poderá ainda cobrir-se a pele formando uma barreira

física ao “coçar”, com o uso de pijamas de manga cumprida e de calças. Em qualquer situação deverá controlar-se o *stress* e estados de ansiedade, através de técnicas de relaxamento, por forma a evitar o agravamento do prurido [18,24].

#### **10.1.4. Terapêutica anti-inflamatória – Corticoterapia**

A utilização de corticosteroides tópicos é a terapêutica mais comum nos indivíduos com atopia e, como tal, é obrigatória a informação e aconselhamento dados aos doentes aquando da sua dispensa pelo farmacêutico. Devem adequar-se os conselhos ao tipo e à potência do corticosteroide prescrito pelo médico. Os corticosteroides devem ser aplicados em camada fina, uma a duas vezes por dia apenas nas zonas inflamadas, com lesões eczematosas, avermelhadas e com prurido associado [18,21]. A hidratação deve ser feita continuamente. Deve ser revisto o plano de tratamento indicado pelo médico fazendo sempre referência aos limites de tempo e à importância do “desmame” farmacológico qualquer que seja a duração do tratamento. Um outro aspeto importante, que poderá preocupar os doentes, é a quantidade de corticosteroide a aplicar nas lesões. Não existe nenhum método para a quantidade a aplicar nas lesões, embora um método a sugerir seja o uso do “método da unidade da falange”. A unidade da falange corresponde à quantidade de produto - corticosteroide - colocado em linha contínua ao longo da falange distal do dedo indicador do adulto que corresponde a cerca de 0,5g do produto. Essa é a quantidade necessária para tratar uma área de pele semelhante à área de duas palmas das mãos de um adulto [17]. Deve aplicar-se o produto com toques espaçados e em seguida espalhar e massajar suavemente até completa absorção. Muitas vezes são utilizados “quadros” que relacionam a área afetada, em percentagem, com a idade e com o local do corpo a tratar e perante isso calculam o número de “falanges” necessárias ao tratamento [17,24].

O aconselhamento correto quanto ao uso dos corticosteroides, aos seus efeitos adversos e às precauções a ter durante o tratamento, são importantes para garantir a eficácia e efetividade do tratamento e até a sua segurança, pois quando usados adequada e racionalmente os efeitos secundários são minimizados [17].

#### **10.2. Educação terapêutica aos doentes**

Segundo a OMS, a educação terapêutica tem como objetivo melhorar o tratamento do doente permitindo-lhe autonomizar-se, adquirir e conservar competências com a finalidade de viver melhor com a sua patologia [24]. O tratamento e a gestão eficaz da DA requerem competências que os doentes, e mesmo os seus familiares, devem adquirir. Muitos receios com certos tratamentos - corticofobia - estão na origem de um grande número de insucessos terapêuticos. Quer o doente quer a sua família desejam um tempo para exprimir as suas

dificuldades, as suas crenças e os seus receios. A educação terapêutica responde a esta expectativa sendo uma importante forma de intervenção [27]. O alcance de uma resposta terapêutica positiva, o conhecimento dos mecanismos da doença, o uso adequado dos medicamentos e o estabelecer de metas de gestão podem melhorar a adesão ao tratamento, diminuir medos e falsas concepções. Os profissionais de saúde, integrando o farmacêutico, devem passar tempo suficiente a explicar aspetos da doença e do consequente tratamento, para manter o regime esclarecido, simplificado e adaptado a cada doente individualmente [9]. Em muitos países já existem programas educacionais multidisciplinares para crianças e adultos [27]. De acordo com a Fundação para a Dermatite Atópica, um programa de educação terapêutica deverá compreender as seguintes etapas:

- Elaborar um diagnóstico educativo: conversa entre o doente e o profissional de saúde sobre os conhecimentos, as dificuldades, as repercussões da doença a nível pessoal e familiar, planos e necessidades;

- Definir o programa de educação terapêutica personalizado: feito a partir das necessidades detetadas durante o diagnóstico educativo. Aqui conhece-se melhor o doente, a sua capacidade de gestão da doença e analisam-se as suas motivações. Definem-se os objetivos a atingir;

- Avaliar as competências adquiridas: verificar em que medida os doentes atingiram os objetivos anteriormente definidos e adquiriram as competências propostas.

A melhoria no controlo da doença irá restaurar a dinâmica familiar. O doente e a família irão lidar melhor com a doença e ter uma melhoria de qualidade de vida além de diminuir a necessidade de consultas médicas, facilitando uma melhor parceria entre o doente e o profissional de saúde [27].

## CONCLUSÃO

O aumento da incidência da DA, bem como de outras doenças atópicas – asma ou rinite alérgica, na população mundial durante os últimos 20 anos demonstra o quanto é importante a intervenção dos profissionais de saúde na gestão do impacto que a patologia tem nos doentes, bem como na melhoria da sua qualidade de vida garantindo o seu bem-estar perante a necessidade de viver com a doença.

Apesar dos muitos avanços e estudos que têm sido feitos ao longo dos últimos anos nas áreas de compreensão dos mecanismos da doença, assim como, nas abordagens terapêuticas que melhor se adequam às suas características, a DA é ainda uma doença com contornos pouco esclarecidos e pouco compreendidos, particularmente porque o seu padrão individual é distinto de pessoa para pessoa.

Embora a patogénese da DA seja complexa, sabe-se que as alterações na barreira cutânea são os principais fatores que levam ao desenvolvimento da doença ao proporcionarem uma função barreira deficitária, uma incapacidade de retenção de água na pele que contribui para o estado de xerose permanente, além de todos os outros mecanismos descritos ao longo do trabalho.

No que a estratégias terapêuticas diz respeito, há consenso na comunidade médico-científica relativamente aos tratamentos dirigidos à pele como cruciais na DA [21]. Apesar de não haver uma estratégia definitiva que garanta eficácia e efetividade em todos os doentes. Contudo, certos resultados clínicos demonstram que uma boa gestão da DA passa pelo uso permanente de emolientes e, nas situações de doença ativa, pela aplicação adequada de corticosteroides tópicos, garantindo segurança e eficácia no tratamento na maioria dos casos.

O objetivo de qualquer plano de tratamento de DA passa por acoplar medidas terapêuticas farmacológicas a medidas não-farmacológicas assentes no aconselhamento, educação e apoio [18] que no seu conjunto levam a uma acentuada diferença na capacidade de gestão individual da doença bem como na forma de lidar com a doença a nível pessoal, mas também social. Assim, é de primordial importância implementar planos multifacetados de intervenções médicas, psicológicas e sociais nos diversos países, onde o farmacêutico comunitário terá um papel central, devido ao seu lugar na sociedade, às suas competências, aos seus conhecimentos e à sua disponibilidade para o doente e com a doença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SALAZAR-ESPINOSA, J. - The Atopic March. A Literature Review. *International Journal of Medical Students*. , 2(3), (2014) p. 119–124.
2. ZHENG, T. *et al.* - The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. 3(2), (2011) p. 67–73.
3. MU, Z. *et al.* - Molecular Biology of Atopic Dermatitis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 47(2), (2014) p. 193–218.
4. LI, M. - Current evidence of epidermal barrier dysfunction and thymic stromal lymphopoietin in the atopic march. *European Respiratory Review*. 23(133), (2014) p. 292–298.
5. SPERGEL, J. M. - From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 105(2), (2010) p. 99–106.
6. CORK, M. J. *et al.* - New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: Gene–environment interactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 118(1), (2006) p. 3–21.
7. BERKE, R.; SINGH, A.; GURALNICK, M. - Atopic dermatitis: An overview. *American Family Physician*. 86(1), (2012) p. 35–42.
8. SCHNEIDER, L. *et al.* - Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 131(2), (2013) p. 295–299.e27.
9. WEIDINGER, S.; NOVAK, N. - Atopic dermatitis. *Lancet (London, England)*. (2015) p. 1–14.
10. LEUNG, D. Y. M. - New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology*. 62(2), (2013) p. 151–61.
11. MORAR, N. *et al.* - The genetics of atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 118(1), (2006) p. 24–34.
12. PLÖTZ, S. G. *et al.* - What is new in atopic dermatitis/eczema? Expert opinion on emerging drugs. (2014) p. 1–18.
13. WOLLENBERG, A.; FEICHTNER, K. - Atopic dermatitis and skin allergies - update and outlook. *Allergy*. 68(12), (2013) p. 1509–1519.
14. CORK, M. J. *et al.* - Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*. 129(8), (2009) p. 1892–1908.
15. LEUNG, D. Y. M.; SICHERER, S. H. - Atopic Dermatitis (Atopic Eczema). In *Nelson Textbook of Pediatrics*. Elsevier Inc., (20ª edição.). (2016) p.1116–1121.
16. LYONS, J. J.; MILNER, J. D.; STONE, K. D. - Atopic Dermatitis in Children. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 35(1), (2015) p.161–183.

17. RING, J. *et al.* - Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 26(8), (2012) p. 1045–1060.
18. LIO, P. A *et al.* - Clinical management of atopic dermatitis: practical highlights and updates from the atopic dermatitis practice parameter 2012. The journal of allergy and clinical immunology. 2(4), (2014) p. 361–9.
19. EICHENFIELD, L. F.; TOM, W. L.; CHAMLIN, S. L.; *et al.* - Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 70(2), (2014) p. 338–51.
20. CONDE-TABOADA, A.; GONZÁLEZ-BARCALA, F. J.; TORIBIO, J. - Dermatitis atópica infantil : revisión y actualización. (2008) p. 690–700.
21. TOLLEFSON, M. M.; BRUCKNER, A. L. - Atopic dermatitis: skin-directed management. Pediatrics. 134(6), (2014) p. e1735–44.
22. WOLLENBERG, A.; SEBA, A.; ANTAL, A. S. - Immunological and molecular targets of atopic dermatitis treatment. British Journal of Dermatology. 170, (2014) p. 7–11.
23. EICHENFIELD, L. F.; TOM, W. L.; BERGER, T. G.; *et al.* - Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. Journal of the American Academy of Dermatology. 71(1), (2014) p. 116–32.
24. FONDATION DERMATITE ATOPIQUE - Training Course ATOPIC DERMATITIS [Em linha] [Consult. 15 maio de 2016]. Disponível na internet: <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/atopic-dermatitis/portugais/index.html>.
25. SIDBURY, R. *et al.* - Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. Journal of the American Academy of Dermatology. 71(2), (2014) p. 327–49.
26. HAMILTON, J. D. *et al.* - Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 134(6), (2014) p. 1293–1300.
27. TENG, P. *et al.* - Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis Part 4: Prevention of Disease Flares and Use of Adjunctive Therapies and Approaches. Gynecol Oncol. 136(3), (2014) p. 554–561.
28. CROSBY, M. S. *et al.* - Update: Do probiotics prevent or treat pediatric atopic dermatitis? Pediatric Allergy and Immunology. (2015)

Imagem de capa retirada de:

DAVIS, Megan – Megan Davis Design: An illustration for a family health article about childhood eczema [em linha] 2014

Disponível em: <http://www.hellomegdavis.com/illustration/oy8850gxnt1bf0h29is6bjgzihddy>