

# Implicações Terapêuticas dos Novos Conhecimentos Sobre a Fisiopatologia da Dermite Atópica

Ana Sofia Borges<sup>1</sup>, Rita Pinheiro<sup>1</sup>, Ana Brasileiro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interna Formação Específica de Dermatovenerologia/Resident of Dermatovenereology, Serviço de Dermatovenerologia, Hospital Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatovenerologia/Consultant of Dermatovenereology, Serviço de Dermatovenerologia, Hospital Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

**RESUMO** – A dermatite atópica é uma dermatose inflamatória crónica que afeta principalmente crianças, podendo também manifestar-se em idade adulta. Apesar de estar associada a um forte impacto na qualidade de vida, os avanços terapêuticos são ainda muito precários. Novos conhecimentos no âmbito da fisiopatologia da dermatite atópica, realçando o papel crucial da disfunção da barreira epidérmica e sua relação com a desregulação imunitária, têm permitido o desenvolvimento de possíveis armas terapêuticas.

**PALAVRAS-CHAVE** – Dermite Atópica/fisiopatologia; Dermite Atópica/imunologia; Dermite Atópica/tratamento.

## Treatment implications of New Physiopathology Insights in Atopic Dermatitis

**ABSTRACT** – Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease that usually affects children, but can also start in adults. This disease has a strong impact on the quality of life, however treatment options for severe atopic dermatitis are scarce. New insights into the physiopathology, emphasizing the crucial role of epidermal barrier dysfunction and its relationship with immune dysregulation, contributed to the development of new treatments.

**KEYWORDS** – Dermatitis, Atopic/drug therapy; Dermatitis, Atopic/immunology; Dermatitis, Atopic/physiopathology.

### INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) não tem cura, sendo os objetivos principais do tratamento a melhoria sintomática e o controlo a longo prazo da doença. A maioria dos doentes apresenta doença ligeira a moderada que é eficazmente controlada com terapêutica tópica.<sup>1</sup> Embora a maioria dos estudos confirmem a eficácia das medidas convencionais, a satisfação e adesão dos doentes ao tratamento são tipicamente muito baixas.<sup>2</sup> As opções terapêuticas sistémicas atualmente disponíveis para os casos refratários são ainda precárias e não consensuais.<sup>3</sup> Para além de novos dados sobre a terapêutica tradicionalmente utilizada, avanços recentes no conhecimento da fisiopatologia da doença têm identificado diversos alvos terapêuticos de interesse.

### IMPORTÂNCIA DE UMA ATITUDE “PRÓ-ATIVA”

A primeira linha de tratamento para a DA consiste na

aplicação diária de emolientes, complementada pelo recurso a corticóides e inibidores de calcineurina tópicos em períodos de agravamento. Dados recentes têm permitido o esclarecimento mais detalhado sobre o seu mecanismo de ação corroborando a sua eficácia terapêutica e preventiva.

Relativamente aos corticóides e inibidores da calcineurina tópicos, estudos recentes demonstram que a sua ação benéfica se deve não só ao seu mecanismo anti-inflamatório direto mas também ao seu papel ativo na restauração da barreira epidérmica. Destaca-se, nomeadamente, a capacidade de indução da expressão de proteínas estruturais fundamentais como a filagrina (FLG).<sup>4</sup>

Em relação aos emolientes, é uniformemente defendido que têm um papel crucial no controlo da doença. Corroborando este facto, um estudo randomizado de 2011 realizado em crianças com necessidade de utilização frequente de corticóides tópicos de potência moderada a alta demonstrou

**Correspondência:** Ana Sofia Borges  
Serviço de Dermatovenerologia - Hospital Santo António dos Capuchos  
Alameda S. António dos Capuchos - 1169-050 Lisboa, Portugal  
**Tel.:** +351 213136300 **Fax:** +351 213562208  
**E-mail:** a.sofia.r.borges@gmail.com

**Recebido/Received**  
15 Março/March 2017  
**Aceite/Accepted**  
12 Abril/April 2017

## Artigo de Revisão

que a aplicação diária de emolientes reduziu a necessidade de corticoterapia tópica.<sup>5</sup> Relativamente ao seu papel preventivo, dois estudos randomizados concluíram que a aplicação de emolientes diariamente nos primeiros meses de vida possibilitou uma redução da incidência de DA em crianças de elevado risco.<sup>6</sup>

Atualmente sabe-se que a pele de doentes com DA mesmo sem lesão é estrutural e imunologicamente alterada comparativamente à pele de um indivíduo sem DA.<sup>7</sup>

Neste sentido, nos últimos anos e corroborado por diversos estudos, tem surgido a importância de uma atitude terapêutica "pró-ativa". Segundo esta estratégia, a pele previamente afetada por crises deve ser tratada com a aplicação intermitente (por exemplo duas vezes por semana) de baixas doses de fármacos tópicos com ação anti-inflamatória, como dermatocorticóides ou inibidores da calcineurina, associada à utilização diária continuada de emolientes em toda a pele.<sup>8-10</sup>

### DISFUNÇÃO DA BARREIRA CUTÂNEA: PAPEL FUNDAMENTAL NA FISIOPATOLOGIA E NOVO ALVO TERAPÊUTICO

Sem menosprezar a importância dos mecanismos imunitários, estudos epidemiológicos e moleculares questionam o papel primordial dos mecanismos alérgicos anteriormente considerados fulcrais para o desenvolvimento desta doença. Atualmente o foco da investigação tem sido a barreira cutânea e suas funções,<sup>11-12</sup> com a demonstração de que diversos dos seus constituintes estão alterados na pele de doentes com DA mesmo sem lesão clinicamente aparente.<sup>13</sup>

Mutações na FLG parecem ser um dos fatores de maior impacto na disfunção da barreira cutânea,<sup>13-14</sup> no entanto a alteração na síntese da camada lipídica<sup>15-17</sup> e a atividade proteolítica aumentada<sup>13</sup> também podem desempenhar um papel importante.

Através do seu recetor de superfície PAR2, as proteases ativam uma cascata intracelular que culmina na ativação do NF- $\kappa$ B, fator de transcrição de diversas citocinas pró-inflamatórias. Desta cascata de ativação intracelular faz parte a fosfodiesterase 4 (PD4) responsável pela conversão de

adenosina 3'-5'-monofosfato (AMPc) em 5'-AMP.<sup>12</sup> Inibidores da PD4 apresentam-se portanto como uma nova alternativa para o tratamento da DA. **Crisaborole** é um inibidor seletivo da PD4 de aplicação tópica, aprovado em Dezembro de 2016 pela FDA para o tratamento da DA ligeira a moderada. Estudos randomizados de fase III demonstram a eficácia e segurança da utilização de crisaborole a 2% bidariamente durante 28 dias em doentes com idade igual ou superior a dois anos. Foi relatada melhoria no prurido, inflamação cutânea, escoriação e liquenificação com escassos efeitos adversos, nomeadamente sensação de queimadura e picada no local da aplicação.<sup>18</sup> **Apremilast** é também um inibidor seletivo da PD4, porém de administração oral. Foi recentemente aprovado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave e de artrite psoriática. Num estudo piloto que incluiu 16 adultos com DA moderada a grave tratados com 20 ou 30 mg de apremilast duas vezes por dia, verificou-se que a resposta clínica aos 6 meses foi semelhante à observada com imunossuppressores sistémicos, incluindo ciclosporina, micofenolato de mofetil e metotrexato.<sup>19-20</sup>

### IMPORTÂNCIA DA INTERRELAÇÃO BARREIRA CUTÂNEA – SISTEMA IMUNITÁRIO: O FUTURO DA TERAPÊUTICA PARA A DA

Apesar da importância crescente da barreira cutânea para a fisiopatologia da doença, a desregulação imunitária não deve ser de todo subvalorizada. De facto, novos conhecimentos sobre o sistema imunitário e sua interrelação com a disfunção epidérmica têm sido fundamentais para o desenvolvimento de possíveis armas terapêuticas na DA.

Tendo em conta os estudos atualmente publicados, o novo anticorpo monoclonal **dupilumab** é o fármaco mais promissor para a DA moderada a grave. O seu mecanismo de ação resulta do bloqueio da subunidade  $\alpha$  do recetor da interleucina-4 (IL-4R $\alpha$ ) com consequente inibição das vias de ativação das IL-4 e IL-13.<sup>21</sup> Estas citocinas são produzidas pelas células Th2 e desempenham um papel crucial na disfunção da barreira cutânea, nomeadamente suprimindo a diferenciação queratinocítica e a produção lipídica.<sup>22</sup> Dados publicados a partir de estudos de fase II e III revelam a sua segurança e

Tabela 1 - Novos fármacos para a dermatite atópica

Aprovados	Aguardando aprovação	Resultados controversos/escassos estudos
<ul style="list-style-type: none"><li>Crisaborole</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Dupilumab</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Tofacitinib</li><li>Apremilast</li><li>Lebrikizumab</li><li>Nemolizumab</li><li>Ustekimumab</li><li>Sekucimumab</li><li>Omalizumab</li></ul>

O único já aprovado é o crisaborole de aplicação tópica. O dupilumab aguarda aprovação, sendo o fármaco sistémico mais promissor para o tratamento da DA moderada a grave refratária. Apesar da eficácia na asma grave refratária, o omalizumab apresenta resultados controversos no tratamento da DA. Relativamente aos inibidores da JAK (tofacitinib), IL-13 (lebrikizumab), IL-31 (nemolizumab) e eixo Th17/IL-23 (ustekimumab, secucimumab) mais estudos são necessários para aferir a sua eficácia e segurança no tratamento da DA.

eficácia, tornando-o, possivelmente, o primeiro fármaco direcionado a um alvo específico para o tratamento da DA.<sup>23</sup>

Por outro lado, o bom resultado revelado com a inibição do eixo Th2 tem aberto caminho para o estudo de outros antagonistas Th2.

**Lebrikizumab** e o **tralokinumab** são anticorpos seletivos contra IL-13 cujos estudos têm demonstrado eficácia no tratamento da asma grave,<sup>23</sup> encontrando-se atualmente a decorrer estudos de fase II em adultos com DA moderada a grave.<sup>22,24</sup>

Tal como as IL-4 e IL-13, também a IL-22 tem sido implicada na disfunção da barreira cutânea e hiperplasia epidérmica.<sup>25-27</sup> **Fezakinumab** é um anticorpo anti IL-22 desenhado para a psoríase e artrite reumatóide mas cujo estudo de fase II para a artrite reumatóide foi abandonado em 2011.<sup>22</sup>

A IL-31, também sintetizada a partir das células Th2, tem sido referida como o mediador *major* do prurido.<sup>28-29</sup> Atualmente encontram-se em estudo de fase I o **BMS-981164**, anticorpo anti IL-31 e em fase II o **nemolizumab**, anticorpo anti recetor A da IL-31 (IL-31RA).<sup>21</sup> O IL-31RA encontra-se presente nos queratinócitos, macrófagos, eosinófilos e fibras nervosas de doentes com DA e nos neurónios dos gânglios dorsais em indivíduos saudáveis.<sup>30-31</sup> No entanto, pensa-se que o efeito pruritogénico da IL-31 seja mediado indiretamente via queratinócitos com libertação de substâncias secundárias indutoras de prurido, mais do que pelo seu efeito direto nos recetores neuronais.<sup>32</sup> Além disso, independentemente dos linfócitos e mastócitos, a sobreexpressão de IL-31 parece induzir alterações histológicas e clínicas de DA.<sup>33</sup> Corroborando estes novos conhecimentos, em estudos de fase II, o nemolizumab demonstrou melhoria do prurido, da qualidade do sono e menor necessidade de utilização de corticóides tópicos em adultos com DA.<sup>33-34</sup>

O papel do eixo Th17/23 é globalmente considerado de menor importância na fisiopatologia da DA.<sup>22</sup> Porém, tem-se defendido um possível papel deste eixo na DA intrínseca, ou seja, doentes sem história pessoal ou familiar de atopia e níveis normais de IgE (cerca de 20% dos casos). Neste sentido, fármacos aprovados para a psoríase e artrite psoriática têm sido alvo de estudos para o tratamento da DA, nomeadamente o **ustekimumab** (anticorpo anti IL-12/23) e o **sekucimumab** (anticorpo anti IL-17).<sup>13,22,35</sup> Embora relatos de caso tenham demonstrado eficácia do ustekimumab na DA moderada a grave,<sup>36-38</sup> o único estudo de fase II de 2016 que inclui 33 doentes mostrou resultados pouco animadores não existindo uma melhoria significativa quando comparado com placebo.<sup>39</sup> Iguualmente para o sekucimumab, têm surgido relatos de caso com sucesso no tratamento da DA moderada a grave,<sup>40</sup> estando a decorrer um estudo de fase II ainda sem resultados publicados.<sup>41</sup>

Um novo biomarcador e possível alvo terapêutico da DA é a *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP).<sup>13</sup> Esta citocina derivada do epitélio leva à diferenciação de células T *naïve* em células Th2, estando associada ao desenvolvimento de DA e asma.<sup>42-44</sup> **AMG 157**, anticorpo anti TSLP, e **MK-8226**, anticorpo anti TSLPR, são os primeiros fármacos desenvolvidos

contra este alvo molecular, atualmente em estudos de fase I para a DA moderada a grave.<sup>22</sup>

Uma das principais vias intracelulares envolvidas na ação das citocinas é a via JAK-STAT. Esta via tem sido implicada nomeadamente na diferenciação dos queratinócitos<sup>13</sup> e, de facto, inibidores tópicos da Janus *kinase* (JAK) têm-se revelado capazes de restaurar a função da barreira cutânea em modelos animais de DA.<sup>45</sup> **Tofacitinib** é um inibidor da JAK 1 e 3 aprovado para a artrite reumatóide e com estudos a decorrer na psoríase, DA, vitiligo, alopecia *areata*, linfoma cutâneo de células T e lúpus eritematoso.<sup>46</sup> Relativamente à sua utilização tópica, estudos de fase II revelam a eficácia da sua aplicação bidária a 2% durante quatro semanas em adultos com DA ligeira a moderada.<sup>47</sup> Quanto à utilização deste fármaco por via oral, existe apenas uma série de seis casos reportada com resultados positivos na DA moderada a grave.<sup>48</sup>

O único já aprovado é o Crisaborole de aplicação tópica. O Dupilumab aguarda aprovação, sendo o fármaco sistémico mais promissor para o tratamento da DA moderada a grave refratária. Apesar da eficácia na asma grave refratária, o omalizumab apresenta resultados controversos no tratamento da DA. Relativamente aos inibidores da JAK (tofacitinib), IL-13 (lebrikizumab), IL-31 (nemolizumab) e eixo Th17/IL-23 (ustekimumab, secucimumab) mais estudos são necessários para aferir a sua eficácia e segurança no tratamento da DA.

### CONCLUSÃO

Embora os avanços terapêuticos na DA estejam muito atrasados relativamente a outras dermatoses inflamatórias crónicas como a psoríase, novos conhecimentos na área fisiopatológica têm permitido o desenvolvimento de diversos fármacos dirigidos a alvos imunitários específicos. Apesar de alguns resultados promissores, os dados apresentados são ainda precários. Mais estudos assim como investigação mais esclarecedora sobre determinados mecanismos fisiopatológicos implicados na DA, nomeadamente o eixo IL-23/Th17, são necessários para compreender o impacto destes novos fármacos no curso da doença.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

### REFERÊNCIAS

1. Brito HS, Tavares E, Parente J, Aranha J, Silva MJ. Terapêutica biológica no eczema atópico. Rev Soc Port Dermatol Venereol. 2014; 72:86-9.
2. Murota H, Takeuchi S, Sugaya M, Tanioka M, Onozuka

## Artigo de Revisão

- D, Hagihara A, et al. Characterization of socioeconomic status of Japanese patients with atopic dermatitis showing poor medical adherence and reasons for drug discontinuation. *J Dermatol Sci* 2015; 79:279-87.
3. Totri CR, Eichenfield LF, Logan K, Proudfoot L, Schmitt J, Lara-Corrales I, et al. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: The PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76:281-5.
  4. Jensen JM, Pfeiffer S, Witt M, Bräutigam M, Neumann C, Weichenthal M, et al. Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124 (3 Suppl 2):19-28.
  5. Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, Clark AR, O'Neill JR, Fountain J, et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. *J Drugs Dermatol*. 2011; 10:531-7.
  6. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134:818-23.
  7. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016; 387:1109-22.
  8. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis: an emerging concept. *Allergy*. 2009; 64:276-8.
  9. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hooft O, Allegra F, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ*. 2003; 326:1367.
  10. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy*. 2008; 63:742-50.
  11. Elias PM, Steinhoff M. "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2008; 128:1067-70.
  12. Samuelov L, Sprecher E. Peeling off the genetics of atopic dermatitis-like congenital disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134:808-15.
  13. Kim JE, Kim JS, Cho DH, Park HJ. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2016; 17: E1234.
  14. Riethmuller C, McAleer MA, Koppes SA, Abdayem R, Franz J, Haffek M, et al. Filaggrin breakdown products determine corneocyte conformation in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136:1573-80.
  15. Ewald DA, Malajian D, Krueger JG, Workman CT, Wang T, Tian S, et al. Meta-analysis derived atopic dermatitis (MADAD) transcriptome defines a robust AD signature highlighting the involvement of atherosclerosis and lipid metabolism pathways. *BMC Med Genomics* 2015; 8:60.
  16. Leung DY. Clinical implications of new mechanistic insights into atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28:456-62.
  17. Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, Bras W, Portale G, Caspers PJ, et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res*. 2012; 53:2755-66.
  18. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75:494-503.
  19. Volf EM, Au SC, Dumont N, Scheinman P, Gottlieb AB. A phase 2, open-label, investigator-initiated study to evaluate the safety and efficacy of apremilast in subjects with recalcitrant allergic contact or atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol*. 2012; 11:341-6.
  20. Samrao A, Berry TM, Goreshi R, Simpson EL. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol*. 2012; 148:890-7.
  21. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134:1293-300.
  22. Noda S, Krueger JG, Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135:324-36.
  23. Kraft M, Worm M. Dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13:301-10.
  24. Jancin B. Lebrikizumab opens new door in atopic dermatitis therapy [consultado 15 Dez 2016] Disponível em : <http://www.medge.com/edermatologynews/article/115736/atopic-dermatitis/lebrikizumab-opens-new-door-atopic-dermatitis>
  25. Son ED, Kim HJ, Kim KH, Bin BH, Bae IH, Lim KM, et al. S100a7 (psoriasin) inhibits human epidermal differentiation by enhanced IL-6 secretion through IκB/NF-κB signaling. *Exp Dermatol*. 2016; 25:636-41.
  26. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, Taylor S, Ogg GS. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. *Br J Dermatol*. 2011; 165:492-8.
  27. Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of Th2/Th22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130:1344-54.
  28. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:411-7.

29. Saleem MD, Oussedik E, D'Amber V, Feldman SR. Interleukin-31 pathway and its role in atopic dermatitis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2017; 1:1-28.
30. Zhang Q, Putheti P, Zhou Q, Liu Q, Gao W. Structures and biological functions of IL-31 and IL-31 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008; 19:347-56.
31. Kato A, Fujii E, Watanabe T, Takashima Y, Matsushita H, Furuhashi T, et al. Distribution of IL-31 and its receptor expressing cells in skin of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2014; 74:229-35.
32. Hawro T, Saluja R, Weller K, Altrichter S, Metz M, Maurer M. Interleukin-31 does not induce immediate itch in atopic dermatitis patients and healthy controls after skin challenge. *Allergy.* 2014; 69:113-17.
33. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2017; 2; 376:826-35.
34. Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shiramoto M, Hanada R, Matsuki S, et al. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2016; 174:296-304.
35. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2:371-9.
36. Wlodek C, Hewitt H, Kennedy CT. Use of ustekinumab for severe refractory atopic dermatitis in a young teenager. *Clin Exp Dermatol.* 2016; 41:625-7.
37. Shroff A, Guttman-Yassky E. Successful use of ustekinumab therapy in refractory severe atopic dermatitis. *JAAD Case Rep.* 2014 22;1:25-6
38. Puya R, Alvarez-López M, Velez A, Casas Asuncion E, Moreno JC. Treatment of severe refractory adult atopic dermatitis with ustekinumab. *Int J Dermatol.* 2012; 51:115-6.
39. Khattri S, Brunner PM, Garcet S, Finney R, Cohen SR, Oliva M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2017; 26:28-35.
40. Noda S, Hashim PW, Khattri S, Shroff A, Guttman-Yassky E. Successful use of secukinumab in an Asian patient with severe refractory atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2016; 136(5 suppl. 1):S40.
41. A pilot study to evaluate the efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis [consultado 15 Dez 2016] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594098?term=%22secukinumab%22+AND+%22atopic+dermatitis%22&rank=1>
42. Gao PS, Rafaels NM, Mu D, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, et al. Genetic variants in thymic stromal lymphopoietin are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125:1403-7.
43. Nakajima S, Igyártó BZ, Honda T, Egawa G, Otsuka A, Hara-Chikuma M, et al. Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129:1048-55.
44. Landheer J, Giovannone B, Mattson JD, Tjabringa S, Bruijnzeel-Koomen CA, McClanahan T, et al. Epicutaneous application of house dust mite induces thymic stromal lymphopoietin in non-lesional skin of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132:1252-4.
45. Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh, A, Egawa G, et al. The janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136:667-77.
46. Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Zlotogorski. A Janus kinase inhibitors in dermatology: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 3:31187-2.
47. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol.* 2016; 175:902-11.
48. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73:395-9.