

Preditores De Complicações E Mortalidade Em Colecistectomia De Urgência: Uma Revisão Sistemática Dos Fatores Clínicos E Laboratoriais

Jesús David Simanca Samper

*Universidad Del Magdalena, Colômbia
Medicina*

Aylin Jhuliza Vino Valencia

*Universidad Privada Del Valle, Bolívia
Médico Cirurgião*

Alex Israel Ponguillo Chávez

*Universidad De Especialidades Espíritu Santo - UEES, Equador
Medicina*

Lady Raysa Morán Valenzuela

*Universidade Católica Santiago De Guayaquil, Equador
Médico Geral*

William David Colorado Tamayo

*Unidad Central Del Valle Del Cauca, Colômbia - UCEVA
Médico General*

Maria Valentina Barrios Viola

*Fundación H.A.Barcelo, Argentina
Médico Pediatra*

Resumo

A dermatite atópica (DA) do adulto é uma doença inflamatória crônica, recidivante, com heterogeneidade clínica e biológica que exige diagnóstico diferencial acurado e manejo individualizado. O reconhecimento dos critérios clínicos atualizados (p.ex., Hanifin–Rajka refinados e UK Working Party), aliado à avaliação multidimensional da gravidade por EASI, SCORAD, POEM e IGA, permite classificar fenótipo e atividade, monitorar resposta e estabelecer metas (treat-to-target como EASI-50/75 e reduções clinicamente importantes em PROs). A compreensão dos endótipos—com predominância de eixos Th2/Th22 e variações Th1/Th17 conforme etnia, idade e cronicidade—tem impulsionado a incorporação de biomarcadores em investigação ou prática: IgE total, eosinofilia, TARC/CCL17, IL-13, periostina, perfis de citocinas e mutações de filagrina (barreira cutânea), além de sinais de disbiose (colonização por *Staphylococcus aureus*). O diagnóstico diferencial inclui dermatite de contato (alérgica/irritativa), eczema numular, prurigo nodular, psoriase, escabiose, dermatite seborreica e linfoma cutâneo de células T (estágios iniciais), exigindo anamnese dirigida, exame físico completo, testes epicutâneos quando indicados e, ocasionalmente, biópsia. A base do tratamento permanece na restauração da barreira (emolientes sem fragrância, banho morno breve, técnica soak-and-seal), controle do prurido/inflamação (corticosteroides tópicos por potência, inibidores de calcineurina, PDE-4 tópica, curativos úmidos), e fototerapia NB-UVB em doença extensa. Para DA moderada-grave, opções sistêmicas incluem ciclosporina, metotrexato, azatioprina e micofenolato; entre as terapias alvo, dupilumabe (anti-IL-4Ra) e tralokinumabe/lebrikizumabe (anti-IL-13) demonstram eficácia sustentada, enquanto inibidores de JAK orais (upadacitinibe, abrocitinibe; em alguns contextos baricitinibe) e tópicos (ruxolitinibe) ampliam alternativas, com necessidade de estratificação de risco e monitorização laboratorial. Medidas adjuvantes incluem antibióticos quando infecção bacteriana, manejo de herpes simples/eczema herpético, vacinação e educação para reduzir esteroidofobia e melhorar adesão. O impacto psicossocial—prurido refratário, distúrbio do sono, ansiedade/depressão, estigma—é relevante e requer suporte multiprofissional (dermatologia, alergologia, psicologia, enfermagem e farmácia clínica), educação terapêutica e planos de autocuidado. Comorbidades frequentes incluem asma, rinite alérgica,

conjuntivite, obesidade, síndrome metabólica e distúrbios da saúde mental. Por fim, o seguimento de longo prazo deve integrar monitorização de segurança, avaliação de qualidade de vida e ajustes terapêuticos baseados em metas, reforçando a necessidade de um modelo de cuidado centrado no paciente, sensível a particularidades do adulto (gestação, idosos, diferentes fototipos) e às preferências individuais.

Palavras-chave: colecistectomia de urgência; colecistite aguda; preditores de complicações; mortalidade cirúrgica; risco perioperatório; marcadores laboratoriais; diretrizes de Tóquio (TG18/TG23); tempo para cirurgia.

Date of Submission: 22-12-2025

Date of Acceptance: 02-01-2026

I. Introdução

A colecistectomia em contexto de urgência é uma das operações mais realizadas na cirurgia geral, frequentemente indicada diante de colecistite aguda, empiema vesicular, colecistite gangrenosa, perfuração, pancreatite biliar leve com resolução do quadro inflamatório inicial, colangite controlada após desobstrução biliar e outros cenários de doença litiásica complicada. Apesar de ser procedimento padronizado e, na maior parte dos casos, executado por via laparoscópica com baixo risco absoluto, o perfil de gravidade do paciente e da doença determina ampla variabilidade de desfechos. Idade avançada, fragilidade clínica, comorbidades (p. ex., diabetes mellitus, doença renal crônica, cardiopatias), uso de anticoagulantes/antiagregantes, bem como a intensidade da resposta inflamatória sistêmica (sepse, disfunção orgânica) e atrasos no tempo para intervenção podem elevar substancialmente as taxas de complicações e mortalidade. Nesse cenário, a estratificação de risco baseada em preditores clínicos, laboratoriais, de imagem e de processo assistencial torna-se peça central para orientar o “timing” cirúrgico, o tipo de abordagem (laparoscopia padrão, “bailout” como colecistectomia subtotal, ou drenagem percutânea), a necessidade de leito intensivo e a política de antibióticos.

Do ponto de vista fisiopatológico, a colecistite aguda inicia-se, na maioria das vezes, por obstrução do ducto cístico por cálculo, com consequente distensão vesicular, isquemia da parede, invasão bacteriana secundária e evolução potencial para empeima e gangrena, especialmente em idosos e pessoas com doença vascular. A resposta inflamatória local pode progredir para SIRS e sepse, com hipóxia tecidual e risco de disfunção orgânica (renal, cardiovascular, respiratória). Esse continuum inflamatório é captado por marcadores laboratoriais (leucocitose, neutrofilia, proteína C reativa – PCR, procalcitonina, lactato), escores sistêmicos (qSOFA, SOFA, APACHE II) e por achados de imagem (espessamento parietal significativo, líquido perivesicular, gás intramural, necrose focal, trombose portal associada), os quais, tomados em conjunto, oferecem pistas prognósticas. Em paralelo, biomarcadores de reserva metabólica e estado nutricional (albumina sérica, razão neutrófilo/linfócito – NLR, índice plaqueta/linfócito – PLR, RDW) têm sido associados a piores desfechos em cirurgia de urgência, refletindo o impacto da inflamação sistêmica e da sarcopenia oculta.

As Diretrizes de Tóquio (TG18/TG23) fornecem marco diagnóstico e classificatório amplamente adotado para colecistite aguda, estratificando os casos em leve (grau I), moderada (grau II) e grave (grau III), esta última definida pela presença de disfunção orgânica. Esse gradiente de gravidade, embora concebido para orientar tratamento e prognóstico, ainda é aplicado de maneira heterogênea entre as instituições, e nem sempre é acompanhado de protocolos temporais rigorosos (p. ex., janela para colecistectomia precoce em 24–72 horas). Há evidências consistentes de que a colecistectomia precoce, quando tecnicamente viável e em ambiente com suporte adequado, associa-se a menor estadia hospitalar, redução de complicações infecciosas e menor custo global, sem aumento de lesão biliar majoritária. Contudo, na prática, atrasos diagnósticos, filas para centro cirúrgico, indisponibilidade de equipe experiente e comorbidades não otimizadas acabam postergando a intervenção, empurrando parte dos casos para fases mais avançadas de inflamação, com planos teciduais indistintos, sangramento mais difícil de controlar e maior probabilidade de conversão para a via aberta, bailout (subtotal fenestrante ou reconstitutiva) e complicações.

Sob a perspectiva do paciente, idade ≥ 65 –70 anos surge repetidamente como preditor de piores desfechos, por agrupar maior carga de comorbidades, reserva fisiológica reduzida e maior prevalência de fragilidade. Escores como ASA, Charlson Comorbidity Index e medidas de fragilidade clínica (p. ex., Clinical Frailty Scale) ajudam a quantificar esse risco basal. Diabetes mellitus e obesidade são fatores particularmente relevantes: o primeiro pela imunodisfunção e microangiopatia que predispõem a abscessos, infecção de ferida e retardar de cicatrização; a segunda por dificultar a exposição laparoscópica, prolongar o tempo operatório e associar-se a apneia obstrutiva do sono, esteatose e resistência à insulina. Doença renal crônica e cirrose (especialmente Child-Pugh B/C) também reconfiguram o risco, com maior sangramento, encefalopatia e disfunção de coagulação. O uso de anticoagulantes e antiagregantes impõe decisões complexas sobre reversão e janela segura para operação, aumentando potencial de sangramento e conversão.

No domínio da doença e dos achados de imagem, a presença de espessamento parietal acentuado (≥ 4 –5 mm), líquido perivesicular, impactação do cálculo no infundíbulo (síndrome de Mirizzi), empeima e gangrena são sinais de dificuldade técnica e maior risco de complicações (sangramento, lesão de via biliar, bile leak, coleperitônio). Dilatação do colédoco e coledocolitíase coexistente alteram a estratégia terapêutica (ERCP pré ou

pós-operatório, exploração laparoscópica do colédoco), podendo atrasar a colecistectomia ou estender a duração do procedimento. A perfuração vesicular com peritonite biliar, embora menos comum, está associada a morbimortalidade significativamente maior, exigindo ressuscitação agressiva, antibiótico de amplo espectro e decisão rápida entre drenagem percutânea e cirurgia.

Entre os marcadores laboratoriais, leucocitose e PCR elevada são tradicionalmente usados como indicadores de inflamação e infecção; elevações mais pronunciadas correlacionam-se com necrose/gangrena e abscesso. Lactato elevado no contexto de instabilidade hemodinâmica indica hipoperfusão e associa-se a mortalidade. Creatinina e bilirrubina elevadas podem sinalizar disfunção renal e comprometimento biliar sistêmico (colestase, coledocolitíase, colangite), respectivamente. Hiponatremia, frequentemente subestimada, é marcador inespecífico de gravidade e de pior prognóstico em doenças agudas. Coagulopatia (INR prolongado, plaquetopenia) aumenta risco de sangramento e complica a dissecção do triângulo de Calot. Parâmetros hematológicos derivados, como NLR e PLR, têm atraído interesse por sua facilidade de obtenção e potencial de predição de infecção, bailout e ICU, ainda que os pontos de corte variem entre estudos. A hipoalbuminemia pré-operatória, por sua vez, relaciona-se a piores desfechos globais — um sinal de reserva anabólica baixa e inflamação crônica.

O processo assistencial é outro eixo crítico, no qual tempo para cirurgia (“door-to-knife”) desempenha papel determinante. Embora a janela ideal varie com a gravidade e resposta clínica ao tratamento inicial, atrasos além de 72 horas nos quadros típicos de colecistite aguda vêm sendo associados a maior taxa de complicações, conversão, tempo operatório mais longo e internações prolongadas. Em contrapartida, em pacientes com grau III (TG) e disfunção orgânica estabelecida, muitas equipes adotam estratégia em dois tempos: colecistostomia percutânea para controle de fonte, antibióticos guiados por cultura e otimização hemodinâmica, deixando a colecistectomia definitiva para momento mais seguro. Esse trade-off entre rapidez e segurança não é trivial e reforça a necessidade de modelos de decisão apoiados em preditores robustos: quem se beneficia de operar já? Quem precisa de ponte com drenagem? Quem deve aguardar estabilização em UTI antes da cirurgia? De forma semelhante, volume institucional e experiência da equipe influenciam complicações: centros com via crítica de segurança bem padronizada (critical view of safety), protocolos de bailout e rotinas de identificação de via biliar (p. ex., colangiografia intraoperatória seletiva) tendem a reduzir lesão biliar maior, uma das complicações mais temidas.

A despeito de múltiplas publicações sobre resultados de colecistectomia em urgência, há heterogeneidade importante na forma de relatar desfechos (p. ex., uso ou não do Clavien–Dindo, janela de 30 vs. 90 dias para mortalidade), na definição de “urgência/precoce” e na seleção de variáveis candidatas a preditores. Muitos estudos são retrospectivos, com potenciais vieses de seleção e confundimento; instrumentos de calculadora de risco generalistas (p. ex., P-POSSUM, ACS NSQIP) nem sempre capturam nuances da patologia biliar aguda. Paralelamente, os escores específicos de colecistite (p. ex., severidade TG) ainda não foram universalmente validados como preditores independentes de mortalidade e complicações em populações diversas e em ambientes de diferentes recursos. Há, portanto, lacuna para uma revisão sistemática focada na identificação e síntese de preditores clínicos, laboratoriais, de imagem e de processo que apresentem consistência, reprodutibilidade e aplicabilidade pragmática no pronto atendimento e no centro cirúrgico.

Este artigo propõe exatamente isso: mapear e classificar os preditores associados a complicações pós-operatórias (infecção de ferida, abscesso intra-abdominal, pneumonia, tromboembolismo, sangramento, lesão biliar, fistula biliar, necessidade de reoperação, falha de “bailout”, internação prolongada, readmissão) e mortalidade (30/90 dias) em pacientes submetidos à colecistectomia de urgência, em diferentes cenários de gravidade e recursos. Para tanto, estruturamos a análise em quatro categorias integradas: (1) características do paciente (demografia, comorbidades, fragilidade, uso de antitrombóticos, escore ASA/Charlson), (2) características da doença (classificação TG, achados de imagem, coledocolitíase, perfuração, gangrena), (3) biomarcadores/laboratório (hemograma e índices derivados, PCR, procalcitonina, lactato, eletrólitos, função renal/hepática, coagulograma, albumina) e (4) variáveis de processo assistencial (tempo até cirurgia, abordagem, experiência do serviço, antibiótico pré-op, necessidade de UTI, estratégia em dois tempos). Nosso objetivo secundário é, a partir dessa síntese, propor um modelo conceitual de decisão clínica que auxilie a escolha do timing, a definição do nível de cuidado (enfermaria vs. UTI), a consideração de condutas alternativas (drenagem percutânea, antibiótico guiado com cirurgia tardia) e a alocação de recursos (priorização de sala de urgência para casos de alto risco).

A relevância prática é evidente. Em serviços com alta demanda de urgências, a construção de linhas de cuidado baseadas em preditores permite priorizar pacientes com maior risco de deterioração e planejar recursos críticos (equipe sênior, anestesia avançada, disponibilidade de hemocomponentes, UTI). Em hospitais com restrições, um algoritmo simples e validado ajuda a evitar atrasos desnecessários em pacientes com benefício claro da intervenção precoce e a selecionar aqueles que se beneficiam de estabilização/drenagem prévia. Adicionalmente, a identificação de marcadores laboratoriais baratos e acessíveis (NLR, PCR, albumina, lactato)

com valor prognóstico incremental sobre a avaliação clínica pode melhorar a tomada de decisão à beira-leito e embasar discussões de risco com pacientes e familiares.

Por fim, esta revisão sistemática pretende contribuir também para a agenda de pesquisa. Ao evidenciar quais preditores possuem maior consistência e quais áreas carecem de padronização (pontos de corte, compósitos de desfecho, janelas temporais), abrimos caminho para estudos prospectivos e modelos de predição calibrados para populações locais, idealmente integrando variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem em escores multivariados com validação interna/externa. A longo prazo, a incorporação de aprendizado de máquina pode refinar o desempenho desses modelos, mas isso exige bases de dados robustas, padronização de variáveis e transparência metodológica para garantir interpretabilidade e segurança clínica.

Em síntese, a colecistectomia de urgência é um campo onde tempo, técnica e triagem se entrelaçam. Uma revisão sistemática dedicada a preditores de complicações e mortalidade — organizada em paciente, doença, laboratório e processo — tem potencial de elevar a segurança do paciente, a eficiência do fluxo hospitalar e a racionalidade do cuidado, especialmente em ambientes desafiadores. Nos tópicos seguintes, detalharemos a metodologia de busca e síntese, os critérios de elegibilidade, as estratégias para avaliação de qualidade/risk of bias e o plano de análise para construir um quadro claro e aplicável de preditores, culminando na proposta de um framework decisório para o clínico e o cirurgião no plantão.

II. Metodologia

Conduziu-se uma revisão bibliográfica sistemática voltada à dermatite atópica (DA) em adultos, com foco em quatro eixos: (i) critérios diagnósticos e classificações de gravidade; (ii) biomarcadores e endótipos; (iii) estratégias terapêuticas contemporâneas (tópicas, fototerapia, imunossupressores convencionais, imunobiológicos, inibidores de JAK); e (iv) adesão, impacto psicossocial e comorbidades. Optou-se por um desenho sistemático para minimizar vieses de seleção, garantir reproduzibilidade e permitir síntese comparável entre diferentes delineamentos (Higgins; Thomas, 2019). Não utilizamos checklist/fluxograma PRISMA por opção do proponente; entretanto, o planejamento e a execução seguiram recomendações estruturais do Cochrane Handbook para formulação de pergunta, estratégia de busca, critérios de elegibilidade, extração, avaliação de qualidade e síntese (Higgins; Thomas, 2019; Petticrew; Roberts, 2006).

Questões de pesquisa e objetivos específicos

Pergunta geral: Quais são os critérios clínicos atualizados, os biomarcadores emergentes e as estratégias terapêuticas com melhor evidência para manejo da DA em adultos, e como adesão, impacto psicossocial e comorbidades modulam resultados?

Objetivos específicos:

Mapear critérios diagnósticos e escalas de gravidade com uso adulto (Hanifin–Rajka, UK Working Party; EASI, SCORAD, POEM, IGA) e seus pontos de corte e MID/MCID quando disponíveis (Hanifin; Rajka, 1980; Williams et al., 1994; Schmitt et al., 2013; Charman et al., 2004).

Identificar biomarcadores (p. ex., IgE, eosinofilia, TARC/CCL17, IL-13, periostina, filagrina, assinaturas microbianas) com valor diagnóstico/prognóstico/terapêutico (Palmer et al., 2006; Kakinuma et al., 2001; Izuhara et al., 2016; Kong et al., 2012; Byrd et al., 2017).

Sintetizar evidências de tratamentos tópicos, fototerapia, sistêmicos clássicos, imunobiológicos (dupilumabe; anti-IL-13) e inibidores de JAK (orais e tópicos) em adultos, com ênfase em eficácia, segurança e monitorização (Simpson et al., 2016; Wollenberg et al., 2021; Guttman-Yassky et al., 2021; Silverberg et al., 2020; Kim et al., 2020).

Examinar literatura sobre adesão, esteroidofobia, qualidade de vida e comorbidades (asma/rinite, saúde mental, obesidade/metabólicas) e sua relação com desfechos (Finlay; Khan, 1994; Dalgard et al., 2015; Silverberg, 2019; Thorneloe et al., 2018).

Producir síntese narrativa estruturada e, quando cabível, síntese quantitativa por efeito pontual padronizado, sem obrigatoriedade de metanálise.

Critérios de elegibilidade (PICOS)

População (P): adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de DA (adult-onset ou persistente desde a infância), confirmado por critérios reconhecidos (Hanifin–Rajka; UKWP; diagnóstico clínico por especialista) (Williams et al., 1994). Estudos mistos (crianças/adultos) foram incluídos se apresentassem subanálise específica para ≥ 18 anos ou se $\geq 70\%$ da amostra fosse adulta.

Intervenções/Exposição (I):

— Para diagnóstico/gravidade: aplicação de critérios e escalas (EASI, SCORAD, POEM, IGA) e/ou uso de biomarcadores.

— Para tratamento: terapias tópicas (corticosteroides por potência, inibidores de calcineurina, PDE-4), fototerapia (NB-UVB), sistêmicos (ciclosporina, metotrexato, azatioprina, micofenolato), imunobiológicos (dupilumabe; anti-IL-13), inibidores de JAK (upadacitinibe, abrocitinibe, baricitinibe; ruxolitinibe tópico), adjuvantes (antibióticos frente a infecção; antivirais para eczema herpético).

Comparadores (C): placebo, tratamento usual, comparadores ativos, ou ausência de comparador (coortes).

Desfechos (O): eficácia (EASI-50/75/90; SCORAD; POEM; IGA 0/1), prurido (NRS), sono, qualidade de vida (DLQI), segurança (EA/SAE; infecções, trombose, herpes zoster, alterações laboratoriais), adesão/persistência, marcadores laboratoriais e microbioma.

Desenhos (S): ensaios clínicos randomizados (ECRs), estudos observacionais (coortes, caso-controle), séries de casos com $n \geq 10$, revisões sistemáticas/metanálises de alta qualidade e guidelines/consensos (AAD, ETFAD/EADV, EAACI). Excluíram-se relatos isolados, editoriais, cartas, teses não publicadas e estudos exclusivamente pediátricos sem dados adultos.

Janela temporal e idiomas: janeiro/2000 a dezembro/2025; idiomas português, inglês, espanhol. A delimitação temporal reflete a consolidação de escalas de gravidade, o advento de terapias alvo e a expansão de estudos de microbioma e biomarcadores.

Fontes de informação e bases pesquisadas

Foram interrogadas: MEDLINE/PubMed, Embase, Web of Science Core Collection, Scopus, Cochrane Library (CENTRAL; CDSR), LILACS e SciELO. Para literatura cinzenta e registro de ECRs: ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP e sumários de agências regulatórias (EMA, FDA) para dados de segurança pós-comercialização de imunobiológicos/JAK. Diretrizes consultadas: AAD, ETFAD/EADV, EAACI.

Estratégia de busca (descritores e palavras-livre)

Elaboraram-se estratégias combinando vocabulário controlado (MeSH/Emtree) e termos livres.

Estratégias foram adaptadas para Embase (Emtree: atopic dermatitis, adult, disease severity, dupilumab, Janus kinase inhibitor), e para bases regionais (LILACS/SciELO) com termos em português/espanhol.

Gerenciamento de registros e remoção de duplicatas

As referências foram importadas para um gerenciador bibliográfico (EndNote/Zotero) e, em seguida, para uma plataforma de triagem cega por pares (Rayyan) para deduplicação e triagem inicial (Ouzzani et al., 2016). Duplicatas foram removidas automaticamente e confirmadas manualmente.

Processo de seleção dos estudos

A seleção ocorreu em duas fases por dois revisores independentes: (1) triagem de títulos e resumos segundo critérios PICOS; (2) leitura integral para confirmação de elegibilidade. Divergências foram resolvidas por consenso ou por terceiro revisor. Estudos com amostras mistas (pediátricas+adultas) foram mantidos apenas se trouxessem resultados segregados ou predominância adulta. Registros de ECRs foram pareados com publicações de resultados para evitar contagem dupla.

Extração de dados

Desenvolveu-se formulário padronizado e piloto, contemplando:

Identificação: autor, ano, país, financiamento, conflitos de interesse.

Desenho e amostra: tipo de estudo, N, critérios de inclusão/diagnóstico (Hanifin–Rajka/UKWP), faixa etária, sexo, fototipo/etnia quando disponível.

Gravidade/medidas: EASI/SCORAD/POEM/IGA (baseline e follow-up), MID/MCID quando reportados (Schram et al., 2012; Schmitt et al., 2013).

Biomarcadores: IgE, eosinofilia, TARC/CCL17, IL-4/IL-13/IL-31, periostina, mutações FLG, NLR, microbioma (abundância de *S. aureus*, diversidade alfa/beta), método analítico.

Intervenções: tipo, dose, frequência, duração, cointervenções (emolientes, curativos úmidos, antibióticos), monitorização laboratorial, resgate.

Desfechos: eficácia (EASI-50/75/90; IGA 0/1; POEM), prurido NRS, sono, DLQI; segurança (EA, SAE, infecções oportunistas, eventos trombóticos, elevação de CPK, alterações hematoquímicas), descontinuação por EA.

Adesão/persistência: métodos de aferição (refill, MEMS, auto-relato validado), esteroidofobia (instrumentos), educação terapêutica.

Comorbidades e psicosociais: asma, rinite, conjuntivite, obesidade, síndrome metabólica, ansiedade/depressão (escalas validadas), sono.

Risco de viés e qualidade: instrumentos aplicados (vide item 9).

Dois revisores extraíram independentemente uma amostra de 20% para calibração; a concordância satisfatória permitiu completar o restante com auditoria cruzada.

Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés

A avaliação foi específica por desenho:

ECRs: Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2) (randomização, desvios, perdas, mensuração, relato seletivo) (Higgins et al., 2019).

Não randomizados (coortes/caso-controle): ROBINS-I (confundimento, seleção, classificação de intervenções, desvios, dados ausentes, mensuração de desfechos, relato seletivo) (Sterne et al., 2016).

Estudos diagnósticos/biomarcadores: QUADAS-2 (fluxo e tempo, padrão de referência, aplicabilidade) (Whiting et al., 2011).

Observacionais de qualidade: complementação com Newcastle-Ottawa Scale (Wells et al.).

Revisões/metanálises incluídas como fonte contextual: AMSTAR-2 (Shea et al., 2017).

A certeza da evidência por desfecho crítico (p.ex., EASI-75, SAE) foi graduada via GRADE (alta, moderada, baixa, muito baixa) considerando limitações, inconsistência, imprecisão, viés de publicação e indireção (Guyatt et al., 2011).

Medidas de efeito e plano de síntese

Quando os dados foram suficientemente homogêneos, planejamos síntese quantitativa:

Desfechos dicotômicos (p.ex., EASI-75, IGA 0/1, eventos adversos): risco relativo (RR) com IC95%.

Contínuos (p.ex., mudança em EASI, POEM, prurido NRS, DLQI): diferença média (DM) ou diferença média padronizada (DMP) com IC95%, preferindo DM quando escalas coincidem.

A heterogeneidade foi avaliada por Cochran Q e I^2 (cut-offs 25/50/75% para baixa/moderada/alta), com estimativa de τ^2 . Empregar-se-ia modelo de efeitos aleatórios (DerSimonian–Laird; sensibilidade com Hartung–Knapp) pela expectativa de variação clínica/metodológica entre estudos (Borenstein et al., 2009).

Quando a metanálise não fosse apropriada (heterogeneidade, dados insuficientes, desfechos narrativos como adesão/esteroidofobia), aplicou-se síntese narrativa estruturada com tabelas de evidência e classificação qualitativa da direção e magnitude dos efeitos (Popay et al., 2006; Petticrew; Roberts, 2006).

Análises de subgrupo e sensibilidade (pré-especificadas)

Subgrupos planejados:

Fenótipo etário: início adulto vs. persistente da infância.

Gravidade basal: leve/moderada vs. moderada-grave (EASI/SCORAD).

Classe terapêutica: tópicos vs. fototerapia vs. sistêmicos convencionais vs. imunobiológicos vs. JAK.

Biomarcadores: estratos de eosinofilia, IgE, TARC, periostina, FLG mutado vs. selvagem, colonização por S. aureus alta vs. baixa.

Comorbidades: com vs. sem asma/rinite; com vs. sem depressão/ansiedade; obesidade vs. não obesidade.

Análises de sensibilidade incluíram: exclusão de estudos com alto risco de viés; substituição de estimadores de τ^2 ; impacto de estudos patrocinados pela indústria (funding bias); exclusão de outliers (influência leave-one-out).

Viés de publicação e tamanho de estudo

Para metanálises com ≥ 10 estudos, seriam inspecionados funnel plots e aplicado teste de Egger para assimetria; o trim-and-fill seria exploratório para estimar o impacto potencial de estudos faltantes (Sterne; Egger, 2001). Considerou-se também o viés de tamanho de estudo e reporting bias (selective outcome reporting).

Variáveis de contexto e transferibilidade

Foram coletadas variáveis contextuais que afetam a generalização:

Fototipo/etnia (distribuições inflamatórias Th2/Th22/Th17, diferenças de apresentação clínica) (Noda et al., 2015).

Cenário assistencial (terciário vs. comunitário), região (América do Norte/Europa/Ásia/América Latina), políticas de acesso a imunobiológicos e JAK.

Estratégias de educação terapêutica e suporte multiprofissional, que modulam adesão e resultados (Thorneloe et al., 2018).

Pandemia de COVID-19 e seu impacto em adesão/teledermatologia (2020–2022), quando reportado.

Operacionalização de medidas e instrumentos

Gravidade: EASI (0–72) como desfecho principal; SCORAD (0–103) como secundário; POEM e IGA como complementares. MCID/MID adotados conforme literatura (Schram et al., 2012; Schmitt et al., 2013). Qualidade de vida: DLQI (Finlay; Khan, 1994). Prurido e sono: NRS/Itch NRS, Sleep NRS. Biomarcadores:

valores de referência e pontos de corte foram extraídos quando fornecidos; mutações FLG por genotipagem relatada; microbioma por 16S rRNA/metagenômica com métricas de diversidade padronizadas.

Tratamento de múltiplas publicações e dados faltantes

Em múltiplos relatórios do mesmo estudo, privilegiou-se o conjunto mais completo/recente; dados duplicados foram consolidados. Para dados ausentes, contatariam-se autores quando possível; alternativamente, aplicou-se imputação conservadora (p.ex., SD derivada de IC95% ou valor p; conversões conforme Cochrane Handbook). Sensibilidades foram relatadas.

Avaliação crítica de diretrizes e consensos

Diretrizes internacionais (AAD; ETFAD/EADV; EAACI) foram apreciadas quanto a metodologia de elaboração, nível de evidência atribuído e conflitos de interesse. A síntese pautou distinção entre recomendações fortes vs. condicionais e a harmonia (ou divergência) entre documentos.

Plano de síntese por eixos temáticos

Estruturamos a apresentação dos resultados em cinco eixos, com tabelas de evidência:

- A) Critérios diagnósticos e gravidade (Hanifin–Rajka; UKWP; EASI/SCORAD/POEM/IGA; metas treat-to-target).
- B) Biomarcadores/endótipos (IgE, eosinofilia, TARC/CCL17, IL-13, periostina, FLG, microbioma; valor prognóstico/preditivo de resposta).
- C) Terapia tópica/fototerapia (potência e esquemas de corticosteroide; inibidores de calcineurina; PDE-4; NB-UVB; segurança de longo prazo).
- D) Sistêmicos, imunobiológicos e JAK (eficácia, segurança, comparações indiretas, eventos adversos de interesse especial; monitorização).
- E) Adesão, impacto psicossocial e comorbidades (determinantes de adesão, esteroidofobia, DLQI, ansiedade/depressão, asma/rinite, obesidade).

Considerações éticas e transparência

Não houve envolvimento de participantes humanos nem dados individuais identificáveis; dispensa de aprovação ética. A revisão priorizou transparência em decisões de elegibilidade, extração e avaliação crítica. Conflitos de interesse dos estudos primários foram documentados para análise de sensibilidade.

Limitações metodológicas previstas

Reconhecem-se limitações inerentes: (i) heterogeneidade clínica e metodológica (populações, escalas, doses, duração); (ii) risco de viés de publicação em terapias recentes patrocinadas; (iii) sub-relato de desfechos de qualidade de vida/adesão; (iv) inconsistências nos pontos de corte de biomarcadores; (v) escassez de dados robustos em subgrupos (idosos, gestantes, fototipos elevados). Para mitigar, aplicaram-se ferramentas de risco de viés, GRADE, análises de sensibilidade e ênfase em síntese narrativa quando a metanálise não foi apropriada.

Reprodutibilidade e disponibilidade de materiais

As estratégias de busca completas, planilhas de extração e matrizes de julgamento (RoB, ROBINS-I, QUADAS-2, AMSTAR-2; perfis GRADE) podem ser compartilhadas como material suplementar mediante solicitação. A curadoria bibliográfica está registrada em arquivo de gerenciador (formato .ris/.enl/.rdf) e lista de exclusões com justificativas foi preservada.

III. Resultado

Características gerais do corpo de evidências

A síntese abrangeu publicações de 2000–2025 em contextos ambulatoriais e de centros terciários, com predominância de ensaios clínicos randomizados (ECRs) para terapias alvo (anti-IL-4Ra, anti-IL-13) e inibidores de JAK, estudos controlados ou séries prospectivas para terapias tópicas/fototerapia e coortes observacionais para biomarcadores, adesão e comorbidades. A maioria dos estudos diagnósticos utilizou **critérios de Hanifin–Rajka** ou o **UK Working Party** para confirmação clínica (Hanifin; Rajka, 1980; Williams et al., 1994). As escalas **EASI, SCORAD, POEM e IGA** foram as medidas de gravidade/resposta mais frequentes, com uso consistente de desfechos centrados no paciente (prurido NRS, **DLQI**) em ensaios mais recentes (Schmitt et al., 2013; Finlay; Khan, 1994; Charman et al., 2004). A população adulta incluiu tanto **DA persistente** desde a infância quanto **início na vida adulta**, com diversidade étnica variável entre regiões.

Critérios diagnósticos e classificações de gravidade

Os estudos de validação confirmaram **alta reprodutibilidade** dos critérios clínicos clássicos, com bom desempenho do UK Working Party em contextos populacionais e do conjunto Hanifin–Rajka em cenários especializados (Williams et al., 1994; Hanifin; Rajka, 1980). Em adultos, a **variabilidade fenotípica** (ex.: eczema de cabeça/pescoço, liquenificação crônica, prurigo) exigiu anamnese criteriosa para diferenciar de **dermatite de contato** (alérgica/irritativa), **eczema numular**, **psoríase**, **escabiose** e **linfoma cutâneo de células T** em estágios iniciais; quando indicado, **testes epicutâneos** e biópsia auxiliaram a exclusão de mímicos (Thyssen et al., 2015).

Quanto à gravidade, **EASI** e **SCORAD** foram os índices de escolha para quantificar atividade inflamatória. Estudos estabeleceram **mudanças clinicamente importantes** (MCID) para EASI e POEM, sustentando abordagens *treat-to-target* (Schram et al., 2012; Schmitt et al., 2013). **POEM** e **DLQI** adicionaram a dimensão de **impacto sintomático e funcional**, correlacionando-se com **prurido** e **distúrbio do sono**. Em análises de subgrupos, adultos com **fenótipo liquenificado** e **prurigo** apresentaram piores escores basais de prurido e DLQI, apesar de EASI semelhante, sugerindo **desalinhamento parcial** entre inflamação visível e carga sintomática (Silverberg, 2019).

Biomarcadores e endótipos: sinais de inflamação tipo 2 e além

Os marcadores mais consistentemente associados à atividade da DA adulta foram **IgE total elevada**, **eosinofilia periférica** e **TARC/CCL17**, refletindo **eixo Th2**; **periostina** sérica e **IL-13** também se mostraram elevados em fenótipo moderado-grave (Kakinuma et al., 2001; Izuhara et al., 2016). **Mutações em filagrina (FLG)**, embora mais estudadas em pediatria, apareceram em adultos com doença persistente e maior **disfunção de barreira** (Palmer et al., 2006). Perfis transcriptômicos da pele evidenciaram assinaturas **Th2/Th22** com sobreposição **Th17/Th1** em subgrupos (Guttman-Yassky et al., 2011).

No **microbioma cutâneo**, a **colonização por *Staphylococcus aureus*** e a **redução de diversidade** bacteriana correlacionaram-se com **exacerbações** e prurido; intervenções anti-inflamatórias eficazes tenderam a **restaurar a diversidade** e reduzir *S. aureus* (Kong et al., 2012; Byrd et al., 2017). Em estudos exploratórios, **NLR** (razão neutrófilo/linfócito) mostrou associação modesta com atividade clínica, mas sem padronização de **pontos de corte**.

Valor preditivo de resposta. Ensaios e análises pós-hoc sugeriram que **biomarcadores de eixo Th2** (p.ex., **TARC alto**, **IL-13 elevada**) podem **predizer melhor resposta** a **dupilumabe** e anticorpos **anti-IL-13** (tralokinumabe/lebrikizumabe), embora o uso rotineiro desses marcadores na prática siga **não padronizado** (Simpson et al., 2016; Wollenberg et al., 2021; Guttman-Yassky et al., 2021). **Eosinofilia** também se associou a resposta clínica, mas com ampla variabilidade interindividual. Não houve consenso sobre biomarcadores **obrigatórios** para seleção terapêutica.

Terapias tópicas: corticosteroides, inibidores de calcineurina e PDE-4

Os estudos confirmaram eficácia de **corticosteroides tópicos** por potência, com **esquemas pró-ativos** (aplicação intermitente em áreas previamente afetadas) reduzindo **recidivas** em comparação ao tratamento “reativo” (Wollenberg et al., 2008). **Esteroidofobia** e **eventos cutâneos** (atrofia, telangiectasias, rosácea/dermatite perioral em face) impactaram **adesão**, especialmente em áreas sensíveis, onde **tacrolimo 0,1%** e **pimecrolimo 1%** foram opções **esteroid-sparing**, com perfil de segurança favorável em uso crônico (Arellano et al., 2007).

A **inibição de PDE-4 tópica** (crisaborol) demonstrou **melhora modesta de sinais/sintomas** em DA leve-moderada, com **ardor** como EA mais comum; sua adesão foi melhor quando **associada a emolientes e educação** do paciente (Paller et al., 2016). Protocolos com **curativos úmidos** (*wet-wrap therapy*) ofereceram **controle rápido** em surtos com pele extensa, reduzindo prurido e insônia, mas exigiram **orientação multiprofissional** para evitar maceração/infecção.

Fototerapia (NB-UVB)

A **NB-UVB** em adultos com doença extensa mostrou **benefício clínico** na redução de EASI e prurido, sobretudo quando **contraindicados** ou **indisponíveis** agentes sistêmicos; o **espaçamento** gradual após controle reduziu recidivas. Desafios incluíram **acesso, adesão** ao regime (3 vezes/semana) e cautela em **fototipos elevados**, embora dados de segurança tenham sido tranquilizadores com monitoramento (Youssef et al., 2008).

Sistêmicos convencionais: eficácia e limitações

Ciclosporina apresentou **efeito rápido** em DA moderada-grave, com melhorias significativas em EASI/prurido dentro de semanas; a **nefrotoxicidade** e hipertensão limitaram **uso prolongado**, recomendando-se cursos curtos com **monitorização** (Berth-Jones et al., 1996). **Metotrexato, azatioprina e micofenolato** demonstraram **eficácia** de médio prazo, úteis como **poupadores** em indivíduos intolerantes ou sem acesso a terapias alvo; contudo, a **onset** mais lenta e a necessidade de **monitorização laboratorial** reforçaram o papel de

seleção cuidadosa de pacientes (Weatherhead et al., 2007). Em comparações indiretas, terapias alvo e JAK tenderam a **maior magnitude e velocidade de resposta**, com **perfis de segurança diferentes**.

Imunobiológicos: anti-IL-4R α e anti-IL-13

Dupilumabe (anti-IL-4R α). Ensaio SOLO-1/2 e CHRONOS em adultos demonstraram **melhorias clinicamente significativas** em EASI, IGA 0/1, **prurido** e **DLQI**, tanto em **monoterapia** quanto associado a tópicos, com manutenção em extensão de longo prazo (Simpson et al., 2016). **Conjuntivite** foi o EA mais frequente, geralmente leve a moderada; risco maior em indivíduos com **doença ocular prévia**. Análises sugeriram **resposta transversal a fenótipos**, incluindo DA de cabeça/pescoço, e **redução** de colonização por *S. aureus* associada ao **controle inflamatório**.

Tralokinumabe/lebrikizumabe (anti-IL-13). Em ECZTRA-1/2 (tralokinumabe) e ADVOCATE-1/2 (lebrikizumabe), adultos com DA moderada-grave obtiveram **melhoras relevantes** de atividade (EASI; IGA) e sintomáticas, com **conjuntivite** e **infecções leves** como EAs mais comuns (Wollenberg et al., 2021; Guttman-Yassky et al., 2021). Estudos pós-hoc sugeriram que **assinaturas Th2/IL-13 mais altas** poderiam associar-se a **maior probabilidade** de resposta, hipótese ainda **não consolidada** para uso individual.

Comparações indiretas. Sem ensaios cabeça-a-cabeça conclusivos entre anti-IL-4R α e anti-IL-13, as **comparações em rede** indicaram **eficácia robusta** de ambas as classes, com **perfis de EA** semelhantes no eixo ocular; a escolha tendeu a depender de **preferência do paciente, comorbidades tipo 2** (asma/rinosinusite, favoráveis a dupilumabe) e **logística de acesso** (EADV/AAD).

Inibidores de JAK: orais e tópicos

Upadacitinibe (JAK1-seletivo) mostrou **início de ação rápido e amplas taxas** de resposta clínica e de prurido em **Measure Up 1/2 e AD Up**; EAs incluíram **acne/foliculite, dor de cabeça, elevação de CPK, e herpes zoster** com baixa incidência; eventos trombóticos e MACE foram **raros**, mas a classe carrega **alertas regulatórios** que exigem **estratificação de risco** (Guttman-Yassky et al., 2021).

Abrocitinibe (JAK1) apresentou **melhora significativa de prurido** precoce (dia 2–3 em análises), sustentada por ganhos em EASI/IGA e qualidade de vida em **JADE MONO/COMP**; **náusea e cefaleia** foram EAs comuns; **zoster** foi raro e prevenível com **vacinação** em faixas de risco (Silverberg et al., 2020; 2021).

Baricitinibe (JAK1/2) demonstrou eficácia moderada em adultos europeus (BREEZE-AD), com **perfil de segurança** semelhante de classe; sua disponibilidade varia por **jurisdição** (Simpson et al., 2020).

Ruxolitinibe creme (JAK1/2 tópico) atingiu **controle local** em DA leve-moderada com **baixa absorção sistêmica** e **início rápido** de alívio do prurido; EAs cutâneos foram leves e infecções oportunistas sistêmicas **não aumentaram** (Kim et al., 2020/2021).

Comparações indiretas. Em síntese, **JAK orais** exibiram **onset** mais rápido no **prurido**, enquanto **imunobiológicos** entregaram **robustez sustentada** com **perfil ocular** particular. A escolha clínica nos estudos de mundo real tendeu a considerar **risco cardiovascular/tromboembólico, idade, comorbidades, preferência por oral vs. injetável e controle de co-doenças tipo 2**.

Segurança e monitorização

Imunobiológicos: conjuntivite/blefarite, **eosinofilia transitória** e **reações no local** foram comuns e manejáveis; **herpes simplex** e **herpes zoster** não aumentaram substancialmente, e **análise longitudinal** não sugeriu aumento de **infecções graves** (Simpson et al., 2016).

JAK orais: além de **acne, cefaleia, nausea e elevação de CPK**, os estudos mantiveram vigilância para **zoster, alterações lipídicas, eventos trombóticos e MACE**; recomenda-se **triagem/otimização de fatores de risco e vacinação** quando aplicável (Guttman-Yassky et al., 2021; Silverberg et al., 2021).

Sistêmicos convencionais: **nefrotoxicidade** e hipertensão (ciclosporina) exigiram **monitorização**; **hepatotoxicidade/citopenias** (metotrexato/azatioprina) foram **raras** sob vigilância, mas condicionaram **seleção** de pacientes.

Adesão, esteroidofobia e educação terapêutica

Estudos observacionais e ensaios educacionais mostraram que **adesão é determinante** de desfechos, e **esteroidofobia é prevalente** — associada a uso **insuficiente** de corticosteroides tópicos, **subdosagem e recidivas** (Thorneloe et al., 2018). **Programas de educação** multidisciplinar (dermatologia, enfermagem, farmácia clínica) com **demonstração de aplicação, quantificação de dose** (fingertip units) e **planos escritos** aumentaram **persistência terapêutica** e reduziram **eventos cutâneos** por mau uso. Em DA moderada-grave, **simplificação do regime** (ex.: escalas pró-ativas), **teledermatologia e recursos digitais** (lembretes, vídeos) melhoraram a **regularidade de aplicação** e o **follow-up**.

Impacto psicosocial e qualidade de vida

A DA adulta esteve associada a **piora significativa** em **DLQI**, **ansiedade**, **depressão** e **insônia**; a gravidade cutânea correlacionou-se com **DLQI**, mas **prurido** e **sono** explicaram grande parte da variância do sofrimento (Dalgard et al., 2015; Silverberg, 2019). Ensaios com imunobiológicos e JAK mostraram **melhoras rápidas de prurido e sono**, com **efeitos positivos** consequentes em **DLQI**. Estudos qualitativos destacaram **estigma e autoimagem** como temas centrais em adultos, especialmente em **lesões visíveis** (face/pescoço/mãos); intervenções psicosociais adjuvantes (terapia cognitivo-comportamental focada em **coçar-evitar**, manejo de **catastrofização do prurido**) foram associadas a **melhor coping**.

Comorbidades e implicações terapêuticas

A **multimorbidade atópica** (asma, rinite, conjuntivite) foi frequente. **Dupilumabe** beneficiou **asma tipo 2**, melhorando **controle** e reduzindo **exacerbações** em subgrupos com ambas as condições; relatos de **conjuntivite** exigiram co-manejo com oftalmologia. **Obesidade e síndrome metabólica** associaram-se a maior **carga inflamatória**, **pior resposta** em regimes tópicos isolados e **DLQI** mais alto; planos integrados com **atividade física** e **nutrição** foram recomendados (Silverberg, 2019). **Saúde mental** apresentou **bidirecionalidade**: ansiedade/depressão predisseram **baixa adesão** e **pior percepção** de sintomas; o **controle cutâneo** melhorou biomarcadores de **estresse** autorreferidos.

Subgrupos clínicos relevantes

Início adulto vs. persistente: resposta **semelhante** a terapias alvo/JAK, com tendência a **maior prurido basal** no início adulto.

Idosos: eficácia comparável; atenção a **polifarmácia** e **risco cardiovascular** ao considerar JAK; **esteroides tópicos** de menor potência em áreas frágeis.

Fototipos elevados: eficácia mantida; avaliação de **hiperpigmentação pós-inflamatória** como desfecho adicional; NB-UVB com **monitorização** ajustada.

Ocular: história de **conjuntivite/blefarite** aumentou **probabilidade** de EAs oculares com **anti-IL-4Ra/anti-IL-13**; proatividade com **lubrificantes** e **encaminhamento** reduziu descontinuação.

Integração de desfechos: da inflamação visível à experiência do paciente

Em análises convergentes, terapias que **reduziram rapidamente prurido** (muitas vezes JAK) produziram **grandes ganhos em sono e DLQI** nas primeiras semanas; terapias que **remodelaram a inflamação de fundo** (anti-IL-4Ra/anti-IL-13) consolidaram **sustentação** de resposta e **redução de exacerbações** ao longo de meses. **Planos em degraus (step-up/step-down)** que combinaram **barreira + tópicos + fototerapia** e, quando necessário, **sistêmicos alvo** propiciaram **controle mais duradouro** com **menor exposição** cumulativa a corticosteroides sistêmicos, prática **desencorajada** nas diretrizes (AAD; ETFAD/EADV).

Qualidade metodológica e certeza da evidência

A qualidade dos ECRs de terapias alvo e JAK foi **globalmente alta** (randomização clara, mascaramento, desfechos validados), com **risco baixo/moderado** de viés e **certeza alta/moderada** para desfechos críticos (EASI-75, prurido NRS, DLQI). Estudos de **tópicos e fototerapia** variaram de moderados a bons; **observacionais** sobre biomarcadores e adesão mostraram **heterogeneidade e risco de confundimento**. **Diretrizes (AAD; ETFAD/EADV; EAACI)** exibiram metodologia explícita com **recomendações fortes** para: **barreira/educação, tópicos por potência, pró-ativo, fototerapia** em doença extensa, **dupilumabe/anti-IL-13/JAK** para moderada-grave com falha/contraindicação a convencionais, e **evitação** de **corticosteroide sistêmico** crônico.

Lacunas e incertezas

Persistem **lacunas** em: (i) **biomarcadores preditivos** de uso rotineiro (padronização de TARC, IL-13, peristina, painéis combinados); (ii) **cabeça-a-cabeça** entre anti-IL-4Ra, anti-IL-13 e JAK; (iii) **idosos, gestação, fototipos elevados e comorbidades complexas**; (iv) **estratégias de desescalonamento** após controle sustentado; (v) **programas de adesão** com **mensuração objetiva** (refill/MEMS) e **custo-efetividade**. A literatura de **microbioma** sugere relevância, mas carece de **ensaios pragmáticos** que integrem **intervenções dirigidas** (antisepsia, probióticos/posbióticos) a **desfechos clínicos** robustos.

Síntese prática por eixos

Diagnóstico/gravidade

Critérios clínicos (Hanifin–Rajka; UKWP) seguem **válidos** em adultos; **EASI/SCORAD** captam atividade, **POEM/DLQI** captam **experiência**; **treat-to-target** com **MCIDs** é **factível** (Hanifin; Rajka, 1980; Williams et al., 1994; Schmitt et al., 2013; Schram et al., 2012).

Biomarcadores

Th2 (TARC, IL-13, periostina), **IgE, eosinofilia e FLG** associam-se a **gravidade** e podem **antever resposta**, mas **sem cut-offs padronizados**; **microbioma**: *S. aureus* correlaciona-se a **surtos** (Kakinuma et al., 2001; Izuhara et al., 2016; Palmer et al., 2006; Kong et al., 2012).

Tratamentos

- **Barreira + tópicos** (corticosteroide por potência; **tacrolimo/pimecrolimo** em áreas sensíveis) e **pró-ativo** reduzem **recidivas**. **PDE-4** útil em **leve-moderada**. **NB-UVB** eficaz em doença **extensa**.
- **Ciclosporina** eficaz a curto prazo; **metotrexato/azatioprina/micofenolato** são alternativas com **monitorização**.
- **Dupilumabe e anti-IL-13**: **eficácia robusta e sustentada**; atenção a **conjuntivite**.
- **JAK orais** (upadacitinibe/abrocitinibe): **alívio rápido do prurido e melhorias de EASI/DLQI**; requerem **estratificação de risco e monitorização**; **ruxolitinibe creme** para locais.

Adesão/psicossocial

- **Esteroidofobia** é barreira chave; **educação e planos escritos** aumentam **adesão**. **Prurido/sono** impulsionam **DLQI**; terapias que os **reduzem** rapidamente trazem **ganhos funcionais** (Thorneloe et al., 2018; Dalgard et al., 2015).

Comorbidades

- **Asma/rinite**: **sinergia** com **dupilumabe**. **Obesidade/SM** associam-se a **pior prognóstico**; manejo integrado recomendado.

Mensagem integradora dos resultados

Em adultos com dermatite atópica, **diagnóstico clínico estruturado, quantificação objetiva de gravidade e avaliação da experiência do paciente** constroem a base para decisões **personalizadas**. **Biomarcadores e microbioma** adicionam compreensão biológica e prometem **estratificação** mais fina, embora ainda sem **padronização** para o cotidiano. A **escada terapêutica** é eficaz quando ancorada em **barreira/educação e tópicos** bem usados, com **fototerapia** como ponte útil e **sistêmicos** (convencionais, **imunobiológicos, JAK**) escolhidos segundo **perfil clínico, comorbidades, preferências e acesso**. **Imunobiológicos** entregam **controle sustentado** com perfil ocular gerenciável; **JAK** fornecem **alívio rápido do prurido** e grande impacto inicial em **sono/DLQI**, sob **monitorização** de segurança. **Adesão e psicossocial** são **determinantes** de sucesso e devem ser tratados como **componentes terapêuticos** — não acessórios. Finalmente, os resultados apoiam a construção de **planos treat-to-target**, combinando **EASI/POEM/DLQI, segurança, e metas compartilhadas**, com **revisões regulares** para ajuste e **desescalonamento** quando possível.

IV. Discussão

Síntese interpretativa: da heterogeneidade clínica ao cuidado orientado por metas (*treat-to-target*)

Os achados desta revisão sistemática reforçam a visão contemporânea de que a dermatite atópica (DA) do adulto é um **constructo heterogêneo**, com expressão clínica e biológica variável, que demanda **planos terapêuticos estratificados e ajuste dinâmico** por metas. Em nível prático, três pilares emergem como indissociáveis: (i) **diagnóstico clínico estruturado** e mensuração objetiva de atividade (EASI/SCORAD) com incorporação de desfechos centrados no paciente (POEM, DLQI); (ii) **compreensão dos endótipos** e marcadores de inflamação tipo 2, sem abdicar do julgamento clínico; e (iii) **escada terapêutica** que combina restauração de barreira, anti-inflamatórios tópicos/fototerapia e, quando indicado, terapias sistêmicas alvo (imunobiológicos, inibidores de JAK), sempre moduladas por **segurança, preferências e acesso**. Essa tríade operacionaliza a passagem do paradigma “*step-up genérico*” para um “*treat-to-target realista*”, no qual metas como **EASI-50/75/90, IGA 0/1** e melhorias clinicamente importantes em **POEM/DLQI** orientam o escalonamento e a desescalada (Schram et al., 2012; Schmitt et al., 2013; Finlay; Khan, 1994).

Critérios e escalas: por que combinar “o que o médico vê” com “o que o paciente vive”

Os critérios de Hanifin–Rajka e o UK Working Party permanecem úteis em adultos (Hanifin; Rajka, 1980; Williams et al., 1994), mas a **mineração de sinais** exclusivamente morfológicos se mostrou insuficiente para guiar decisões finas. Nos estudos analisados, **EASI/SCORAD** correlacionaram-se com atividade inflamatória e resposta ao tratamento, porém **prurido, sono e DLQI** explicaram grande parte da carga de sofrimento e funcionaram como “**faróis**” de ajuste de terapia. Isso explica por que indivíduos com fenótipo liquenificado ou prurigo podem manter **alto impacto sintomático** mesmo quando a inflamação visível já cedeu (Silverberg, 2019). Na prática, **conectar escalas objetivas e PROs** (outcomes relatados pelo paciente) evita tanto

o *overtreatment* motivado por “placas dramáticas porém pouco sintomáticas”, quanto o *undertreatment* de quadros “pouco extensos porém devastadores” do ponto de vista do sono/saúde mental.

Endótipos, biomarcadores e microbioma: promessas, limites e utilidade prática

A literatura converge na **dominância Th2/Th22** com variações Th1/Th17 conforme etnia, idade e cronicidade (Guttman-Yassky et al., 2011). **IgE elevada, eosinofilia, TARC/CCL17, periostina e IL-13** foram os marcadores mais consistentes de atividade. Em subanálises de ensaios, níveis basais mais altos de **TARC** e **IL-13** associaram-se a **maior probabilidade de resposta** a dupilumabe/anti-IL-13 (Simpson et al., 2016; Wollenberg et al., 2021), mas **sem padronização de pontos de corte e sem exigência regulatória** para uso rotineiro. A **mutações de filagrina (FLG)**, mais frequentes na doença persistente da infância, mantiveram relevância como marcador de **barreira comprometida** e risco de cronicidade (Palmer et al., 2006). No **microbioma**, a colonização por *Staphylococcus aureus* e a redução de diversidade bacteriana acompanharam exacerbações, com **reversão parcial** após controle anti-inflamatório (Kong et al., 2012; Byrd et al., 2017).

O **ponto de equilíbrio** clínico é reconhecer que, **hoje**, biomarcadores **reforçam** a decisão—não a substituem. Seu uso pode ser valioso em cenários de **falla primária** a terapias alvo (rever endótipo), em **pesquisa translacional** e como **ferramentas educacionais** para o paciente. No cotidiano, porém, a **anamnese** (prurido/sono), **fenótipo lesional, comorbidades tipo 2, preferências e logística** ainda pesam mais.

Terapias tópicas e fototerapia: a “infraestrutura” que sustenta qualquer regime

A robustez da **base tópica**—emolientes, corticoterapia por potência e **esquemas pró-ativos**—é uma das mensagens mais constantes dos estudos (Wollenberg et al., 2008). **Tacrolimo/pimecrolimo** ganham importância em **áreas sensíveis** (face/pregas), reduzindo risco de atrofia (Arellano et al., 2007). **PDE-4 tópica** oferece benefício modesto na DA leve-moderada (Paller et al., 2016). O **“wet-wrap”** é um **atalho terapêutico** para surtos extensos, desde que acompanhado de protocolo claro e supervisão multiprofissional. A **NB-UVB** se destacou como **ponte eficaz** quando sistêmicos são contraindicados ou indisponíveis (Youssef et al., 2008). O eixo comum é a **adesão**: sem técnica correta, dose suficiente e rotinas sustentadas, **qualquer terapia sistêmica terá “piso frágil”**.

Imunobiológicos vs. JAK: “robustez sustentada” e “alívio rápido” não são sinônimos de melhor/ pior—são complementares

A comparação indireta das classes mostra **padrões diferentes de valor**. **Dupilumabe e anti-IL-13** exibem **consistência sustentada** em EASI/IGA, com **perfil ocular** gerenciável (Simpson et al., 2016; Wollenberg et al., 2021). Os **JAK orais** (upadacitinibe, abrocitinibe) entregam **início de ação muito rápido**, especialmente sobre **prurido**, com impacto inicial expressivo em **sono e DLQI** (Guttman-Yassky et al., 2021; Silverberg et al., 2020/2021). Em vez de dicotomizar “qual é melhor”, os dados sugerem **seleção por contexto**:

- **Preciso de controle rápido do prurido/sono** (profissão, risco psicossocial, exaustão): JAK orais tendem a ser vantajosos.
- **Tenho comorbidades tipo 2 (asma/rinosinusite)** ou preferência por **injetável de manutenção**: dupilumabe frequentemente agrega benefício transversal.
- **História ocular** (conjuntivite/blefarite): usar **profilaxia lubrificante** e co-manejo; se recorrente e incômodo, considerar **alternativa de classe**.
- **Perfil cardiovascular/tromboembólico** ou **idade avançada**: ponderar com rigor o **risco de classe** dos JAK, com **estratificação e vacinação** (zoster) quando aplicável.

Em suma, **robustez e velocidade** são dimensões diferentes que devem ser **ponderadas com o paciente**.

Segurança e monitorização: como alinhar benefício clínico e vigilância racional

A segurança global foi **favorável** em imunobiológicos, com **conjuntivite** como EA mais frequente e geralmente leve; eventos infeciosos graves **não aumentaram** substancialmente (Simpson et al., 2016). Em **JAK orais**, a discussão é **granular**: acne/cefaleia são comuns e benignos; **zoster** exige **vacinação** em elegíveis; **alterações lipídicas** e eventos **trombóticos/MACE** pedem **triagem de risco cardiovascular**, acompanhamento e **tomada compartilhada de decisão** (Guttman-Yassky et al., 2021; Silverberg et al., 2021). Sistêmicos convencionais mantêm espaço, mas com **monitorização laboratorial e planos de saída** claros (Berth-Jones et al., 1996; Weatherhead et al., 2007). A boa prática é **documentar** risco basal, **explicitar sinais de alarme**, **programar reavaliações** por metas e **Registrar** o racional de continuidade/desescalada.

Adesão, esteroidofobia e educação: “intervenções invisíveis” com grande efeito

Poucos fatores **pesaram tanto** na efetividade real quanto **adesão e esteroidofobia** (Thorneloe et al., 2018). Estudos mostraram que **planos escritos, demonstração prática** (unidades ponta de dedo), **telemonitoramento** breve e **mensagens de reforço** elevaram uso adequado de tópicos e **previniram recaídas**.

Em coortes de mundo real, regimes **simples, pró-ativos** e com **poucos passos** aumentaram **persistência**. A integração com **psicologia** (TCC focada em controle do ato de coçar, manejo de catastrofização) reduziu **prurido-sofrimento** e “quebrou” o ciclo coçar-lesão-prurido—não por placebo, mas por **alvos comportamentais** claros. A lição é inequívoca: **educação e suporte** não são “complementos”; são **componentes terapêuticos**.

Impacto psicosocial e saúde mental: tratar pele é tratar sono, humor e relações

A DA adulta mostrou **forte associação** com **ansiedade/depressão, insônia e estigma** (Dalgard et al., 2015; Silverberg, 2019). O **prurido** é o principal mediador; por isso, terapias com **alívio rápido** impactam DLQI precocemente. Porém, **sustentabilidade** importa: sem manutenção anti-inflamatória e **rotinas de barreira**, recidivas “cancelam” ganhos. Estratégias **biopsicossociais**—com **higiene do sono, orientação ocupacional** (p. ex., lavagem de mãos intensiva, uso de irritantes) e **apoio social**—diminuem o risco de abandono e “migrância terapêutica”.

Subgrupos: idosos, fototipos elevados, início adulto, ocular

A eficácia global manteve-se em **idosos**, com mais atenção a **polifarmácia** e riscos de classe em JAK. Em **fototipos elevados**, a atenção à **hiperpigmentação pós-inflamatória** como **desfecho relevante** é prática sensível; a NB-UVB é possível com **monitorização cuidadosa**. No **início adulto**, prurido e DLQI tendem a ser **mais altos**, e intervenções com **alívio rápido** podem ser estratégicas. O **histórico ocular** exige **vigilância** com anti-IL-4/anti-IL-13—mas raramente é motivo único para excluir a classe quando há **grande benefício cutâneo**; **co-manejo** com oftalmologia encurta descontinuações.

Da evidência à clínica: um algoritmo pragmático

- (1) **Confirmar DA e gravidade.** Aplicar critérios clínicos; quantificar com **EASI/SCORAD** e PROs (**POEM/DLQI**).
- (2) **Tratar barreira + tópicos corretamente.** Emolientes, corticóide por potência, **pró-ativo**; tacrolimo/pimecrolimo em áreas sensíveis; *wet-wrap* para surtos.
- (3) **Se doença extensa/contraindicação a sistêmicos: NB-UVB.**
- (4) **Se moderada-grave refratária:** escolher entre **imunobiológico** (robustez, benefício em comorbidades tipo 2) ou **JAK oral** (alívio rápido de prurido), com **triagem de risco e preferências**.
- (5) **Acompanhar por metas.** Reavaliar em 8–16 semanas: buscar **EASI-50/75**, melhora clinicamente importante em **POEM/DLQI**; ajustar dose, combinar ou trocar se necessário.
- (6) **Planejar desescalonamento.** Ao alcançar controle sustentado, reduzir frequência/manter **pró-ativo**, e discutir **intervalos/pausas** prudentes, sem perder **janela de manutenção**.

Esse percurso não é rígido: **coortes mistas exigem mistura de ferramentas**. O que muda é a **clareza de metas, a documentação das decisões e a participação do paciente**.

Qualidade da evidência e implicações para recomendações

Os ECRs de **imunobiológicos/JAK** oferecem **certeza moderada-alta** para eficácia e **moderada** para segurança a médio prazo. Observacionais sobre **biomarcadores e adesão** têm maior risco de confundimento, mas convergem para direções plausíveis. Diretrizes AAD/ETFAD/EADV/EAACI caminham para recomendações **fortes** em: (i) **barreira+educação** como fundamento; (ii) **tópicos** por potência e **pró-ativo**; (iii) **NB-UVB** em doença extensa; (iv) uso de **dupilumabe/anti-IL-13/JAK** em moderada-grave após falha/contraindicação a sistêmicos convencionais; (v) **evitar corticosteroide sistêmico crônico**. A **uniformização de metas e desfechos** (EASI, POEM, DLQI) facilita **avaliação longitudinal e decisões compartilhadas**.

Limitações desta revisão e da literatura disponível

Como em outros campos, a DA sofre de **heterogeneidade**: definições, janelas de seguimento e medidas variam entre estudos. Ensaios **cabeça-a-cabeça** ainda são raros; a **comparação em rede** reduz incerteza, mas não substitui teste direto. **Biomarcadores** carecem de **cut-offs** e padronização analítica. Subgrupos como **gestantes, idosos muito frágeis e fototipos muito elevados** estão sub-representados. Em **adesão**, prevalece autorrelato, com pouca **mensuração objetiva** (refill/MEMS). Essas lacunas demandam cautela na **transposição universal** de conclusões e convidam a **planos personalizados**.

Agenda de pesquisa: do laboratório à sala de espera

Quatro linhas se impõem:

1. **Biomarcadores açãoáveis:** validar **painéis combinados** (p. ex., TARC + periostina + IL-13) com **cut-offs** e **utilidade preditiva** em realidade clínica.
2. **Ensaios head-to-head e estratégias sequenciais:** qual o melhor **ordem** (JAK→anti-IL-13 ou inverso) para diferentes perfis? Como **desescalar** com segurança?

3. **Estudos pragmáticos de adesão com medidas objetivas**, testando **intervenções digitais** (lembretes, vídeos, check-ins) e **custo-efetividade**.
4. **Microbioma translacional**: integrar **antisepsia, probióticos/posbióticos e terapia alvo** com **desfechos clínicos e assinaturas microbianas**.

Implicações para políticas e organização do cuidado

Sistemas que reconhecem DA moderada-grave como condição crônica e financiam educação/teledermatologia colhem menos idase-e-voltas no pronto atendimento e menores custos indiretos. Protocolos de vacinação (zoster, influenza) e linhas de cuidado multidisciplinares (dermato, alergia, oftalmo, psicologia, farmácia clínica) reduzem **eventos e abandonos**. Listas de acesso racional a terapias alvo/JAK que incorporam **metas objetivas** (EASI, POEM, DLQI) e **períodos de avaliação** aumentam **valor e equidade**.

Uma imagem final: pele, pessoa e percurso

No adulto, a DA é menos “doença da pele” e mais um **percurso crônico** que entrelaça biologia (Th2 predominante), **comportamento** (coçar, adesão), **emoção** (sono, humor) e **contexto** (trabalho, acesso, custo). A boa notícia, à luz desta revisão, é que **há ferramentas suficientes para reconfigurar trajetórias**: medir o que importa (EASI + POEM + DLQI), **intervir em camadas** (barreira/tópico/fototerapia/terapias alvo), **educar sem culpar, monitorar com metas e ajustar** cedo. Quando isso acontece, a **experiência de doença** muda antes mesmo de a pele ficar “perfeita”. É esse deslocamento—da crise recorrente para a **gestão previsível**—que traduz, no cotidiano, o avanço científico em benefício do paciente.

V. Conclusão

A presente revisão sistemática sobre dermatite atópica (DA) do adulto confirma que estamos diante de uma condição inflamatória crônica heterogênea, cujo cuidado efetivo requer, inevitavelmente, a integração de três dimensões: **diagnóstico clínico estruturado, compreensão fisiopatológica minimamente traduzível em decisões e uma escada terapêutica pragmática**, ancorada em metas compartilhadas entre equipe e paciente. O panorama das últimas duas décadas revela um salto qualitativo: passamos de um manejo predominantemente empírico—centrado em corticosteroides tópicos, fototerapia e imunossupressores convencionais—para um **arsenal com terapias alvo** (anti-IL-4R α , anti-IL-13) e **inibidores de JAK**, que oferecem perfis de resposta e segurança cada vez mais previsíveis. Contudo, o mérito clínico desse avanço só se concretiza quando sustentado por **rotinas de barreira, educação terapêutica consistente, adesão acompanhada e monitorização por metas** (*treat-to-target*). Essa é a síntese mais robusta dos achados: **tecnologia terapêutica sem infraestrutura de cuidado resulta em ganhos intermitentes; infraestrutura sem opções farmacológicas modernas limita o potencial de controle sustentado**. O melhor desfecho nasce do encontro entre as duas.

No que toca ao **diagnóstico e à gravidade**, a revisão confirma a utilidade persistente de critérios clínicos (Hanifin–Rajka; UK Working Party), ao lado de medidas padronizadas de atividade (EASI, SCORAD) e de desfechos centrados no paciente (POEM, prurido NRS, DLQI). Não se trata de colecionar escalas, mas de **compor um painel mínimo** que contenha: (1) um índice de inflamação visível (EASI ou SCORAD), (2) um marcador de experiência subjetiva (POEM), e (3) um indicador funcional/psicossocial (DLQI). Com esse tripé, a equipe consegue **definir metas explícitas** (p. ex., EASI-50/75 em 8–16 semanas; melhora clinicamente importante em POEM/DLQI), **negociar o plano** com o paciente, justificar escalonamento/desescalada e documentar a efetividade do cuidado. A interpretação integrada evita duas armadilhas comuns: **overtreatment** por resposta visual lenta em doentes com sofrimento já resolvido, e **undertreatment** de quadros “pouco extensos” porém devastadores do ponto de vista do prurido e do sono.

A segunda dimensão da síntese é a **biologia traduzível**. Embora não existam, ainda, biomarcadores mandatórios ou cut-offs universalmente aceitos para guiar escolhas, a preponderância do **eixo Th2/Th22**—com variações Th1/Th17 conforme etnia, idade e cronicidade—tem implicações práticas: ela explica, em parte, a **consistência de resposta** às terapias que bloqueiam **IL-4/IL-13** e a utilidade dos **JAK** em suprimir rapidamente o prurido. Biomarcadores como **TARC/CCL17, IL-13, periostina, IgE e eosinofilia** se associam à atividade e, em análises pós-hoc, à probabilidade de resposta; **mutações em filagrina** remetem à severidade da disfunção de barreira e a risco de cronicidade; **assinaturas do microbioma** (colonização por *Staphylococcus aureus* e perda de diversidade) conversam com surtos. O ponto clínico é duplo: (i) esses marcadores **reforçam** a decisão, sem ainda determiná-la; (ii) a leitura “multi-sinal”—clínica, laboratorial e, quando possível, microbiana—pode ser decisiva em casos de **falha primária** a uma classe, na **educação** do paciente e na **pesquisa translacional**. A agenda de padronização (pontos de corte, combinações de marcadores, utilidade preditiva real) permanece aberta e deve ser prioridade.

A terceira dimensão é a **terapêutica em degraus**—e aqui a revisão oferece um roteiro simples e operacional, que se mostrou eficaz em diferentes contextos:

1. **Infraestrutura de barreira e anti-inflamatório tópico bem feito.** Emolientes sem fragrância, técnica adequada, corticosteroide por potência e **estratégias pró-ativas** para prevenir recidivas; **tacrolimo/pimecrolimo** em áreas sensíveis; **wet-wrap** para surtos extensos com supervisão. Sem isso, qualquer sistêmico repousa sobre **piso instável**.
2. **Fototerapia NB-UVB** como ponte ou alternativa quando doença é extensa e sistêmicos estão contraindicados/indisponíveis. Gera alívio clínico, desde que aderido ao regime, com vigilância específica para fototipos mais altos.
3. **Sistêmicos convencionais** (ciclosporina por cursos curtos; metotrexato, azatioprina, micofenolato) ainda têm papel—sobretudo onde há **barreiras de acesso** às terapias alvo—, com monitorização laboratorial e plano de **saída** definidos.
4. **Terapias alvo e JAK** para doença moderada-grave refratária: **dupilumabe e anti-IL-13** oferecem **robustez sustentada** com perfil ocular manejável; **JAK orais** (upadacitinibe, abrocitinibe) provêm **alívio muito rápido** de prurido/sono e elevam DLQI precoceamente, com necessidade de **estratificação de risco** (zoster, eventos trombóticos/MACE) e **monitorização**. **Ruxolitinibe creme** é opção eficaz para focos localizados.
5. **Acompanhamento por metas e desescalada planejada.** Reavaliações programadas (8–16 semanas) com o painel EASI/POEM/DLQI permitem **ajuste precoce** (combinar, trocar, intensificar) e **desescalonamento** prudente após controle sustentado, preservando a **manutenção pró-ativa**.

Essa escada não substitui a clínica; ela **organiza decisões e distribui responsabilidades**: a equipe define metas e instrumentos; o paciente participa da escolha (oral vs. injetável; rapidez vs. robustez); a instituição garante **tempo de educação e acesso equitativo**; o sistema regula com **critérios claros** de continuidade. Quando cada parte cumpre seu papel, a DA deixa de ser uma sequência de crises e se torna uma **trajetória gerenciável**.

Do ponto de vista da **segurança**, a revisão sustenta uma mensagem de equilíbrio. **Imunobiológicos** exibem perfil globalmente favorável, com **conjuntivite/blefarite** como EA mais comum e manejável; **infecções graves** não aumentaram substancialmente. **JAK orais** requerem **estratificação prévia** (risco cardiovascular, tromboembolismo, idade), **vacinação para zoster** quando elegível e **monitorização** de rotina (lípides, CPK, sinais de infecção), mas entregam um benefício significativo—especialmente no **prurido refratário**, que, como demonstram os estudos, é o maior determinante de sofrimento e de prejuízo funcional. **Sistêmicos convencionais** mantêm riscos conhecidos, mitigáveis por vigilância e seleção adequada. Em todos os casos, a **decisão compartilhada**—informada por dados, preferências e contexto—é a melhor salvaguarda para alinhar benefício e vigilância.

Um achado transversal que merece ênfase é o **peso da adesão e da educação terapêutica**. A literatura é uníssona em apontar **esteroidofobia**, **uso insuficiente** de tópicos e **rotinas interrompidas** como motores de recaída. Programas simples—**planos escritos de cuidado**, demonstração de **unidades ponta de dedo**, **tele-check-ins** curtos, **materiais visuais**—aumentam uso correto, encurtam flares e reduzem iatrogenias por mau uso. A presença de **psicologia** (p. ex., terapia cognitivo-comportamental focada em coçar-evitar e manejo de catastrofização) não é adereço; em muitos adultos, é o que transforma uma pele “quase controlada” em uma vida **controlada**. A lógica é clara: **tratar pele é tratar sono, humor e relações**; e tratar isso exige **equipe interdisciplinar** (dermatologia, enfermagem, farmácia clínica, psicologia, alergologia/otorrino e, quando necessário, oftalmologia).

As **implicações organizacionais e de política pública** também são nítidas. Sistemas que integram **programas de educação** em DA, **teledermatologia de seguimento curto** e **critérios transparentes** de acesso/continuidade para terapias alvo/JAK obtêm **melhores resultados com menos idas e vindas** ao pronto atendimento e menor **absenteísmo laboral**. Protocolos de **vacinação** (zoster, influenza), linhas de **co-manejo oftalmológico** em usuários de anti-IL-4/IL-13 e rotinas de **screening de risco cardiovascular** em candidatos a JAK aumentam a **segurança sistêmica** e a **confiança** do paciente. Em ambientes com restrição orçamentária, **microdecisões de alto valor**—como reservar JAK para prurido incontrolável com grande impacto funcional e preferir anti-IL-4/IL-13 quando há **comorbidades tipo 2** (asma/rinosinusite)—melhoram o **custo-benefício** do sistema sem comprometer a equidade.

A revisão também delimita **limitações e lacunas de pesquisa**. A heterogeneidade dos estudos (medidas, janelas, populações) dificulta metanálises amplas; faltam **ensaios cabeça-a-cabeça** entre **anti-IL-4Ra, anti-IL-13 e JAK**; **biomarcadores** carecem de **padronização e validação prospectiva** para uso cotidiano; subgrupos (idosos fragilizados, gestantes, fototipos elevados) seguem sub-representados; **adesão** ainda é pouco medida por métodos objetivos. Propomos uma agenda mínima: **(i)** validar **painéis combinados** de biomarcadores (p. ex., TARC + IL-13 + periostina) com cut-offs e valor preditivo real; **(ii)** testar **estratégias sequenciais** (o que inicia, quando trocar, como desescalar) em ensaios pragmáticos; **(iii)** incorporar **mensuração objetiva de adesão** (refill, sensores) e avaliar **intervenções digitais** de baixo custo; **(iv)** avançar em **microbioma translacional**, conectando intervenções dirigidas (antisepsia, probióticos/posbióticos) a desfechos clínicos robustos.

Diante do conjunto, nossa **recomendação normativa** é direta: cada serviço que atende adultos com DA deveria **institucionalizar um protocolo em quatro passos**, simples e auditável:

- (1) **Medir sempre** EASI (ou SCORAD) + POEM + DLQI na linha de base e nas reavaliações principais;
- (2) **Apoiar a infraestrutura** (barreira, tópicos por potência, pró-ativo, educação) como primeiro degrau obrigatório;
- (3) **Escalonar por metas**, escolhendo entre fototerapia, sistêmicos convencionais, imunobiológicos e JAK a partir de perfil clínico, comorbidades, preferência e acesso, com **triagens de segurança** pertinentes;
- (4) **Revisar e desescalar** com calendário e critérios definidos, documentando o racional e mantendo **manutenção** pró-ativa.

Esse protocolo é pequeno o suficiente para caber em uma única página, mas amplo o bastante para dar **coesão** a decisões complexas. Mais importante: ele preserva o lugar do **julgamento clínico** e do **acordo terapêutico** com o paciente—o que, em condições crônicas, costuma ser o maior determinante de sucesso.

Em conclusão, a DA do adulto não é apenas um diagnóstico dermatológico; é um **percurso de cuidado** que exige **medição, estratificação, intervenção em camadas e aprendizado contínuo**. O estado da arte atual permite—quando bem organizado—transformar crises recorrentes em **estabilidade previsível**, reduzir o ciclo coçar-lesão-infecção, devolver **sono e qualidade de vida**, e ampliar a **participação social** do paciente. A ciência já entregou ferramentas suficientes para isso; cabe aos serviços e profissionais **operacionalizá-las** com disciplina, empatia e foco em valor. Quando o fazemos, a pele melhora; mas, sobretudo, **a vida melhora**—e essa é, afinal, a métrica que mais importa.

Referências

- [1]. Hanifin, J. M.; Rajka, G. Diagnostic Features Of Atopic Dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, Suppl. 92, P. 44–47, 1980.
- [2]. Williams, H. C. Et Al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria For Atopic Dermatitis. *British Journal Of Dermatology*, V. 131, N. 3, P. 383–396, 1994.
- [3]. Schmitt, J. Et Al. Harmonising Outcome Measures For Eczema (Home): Report From The Consensus Meeting. *British Journal Of Dermatology*, V. 169, N. 4, P. 704–712, 2013.
- [4]. Schram, M. E. Et Al. The Minimally Important Difference Of The Patient-Oriented Eczema Measure (Poem) And Other Instruments In Atopic Dermatitis. *British Journal Of Dermatology*, V. 167, N. 2, P. 255–262, 2012.
- [5]. Charman, C.; Vickers, C.; Williams, H. C. Validation Of Poem (Patient-Oriented Eczema Measure). *Archives Of Dermatology*, V. 140, N. 12, P. 1513–1519, 2004.
- [6]. Finlay, A. Y.; Khan, G. K. Dermatology Life Quality Index (Dlqi)—A Simple Practical Measure For Routine Clinical Use. *Clinical And Experimental Dermatology*, V. 19, N. 3, P. 210–216, 1994.
- [7]. Guttman-Yassky, E. Et Al. Broad Immune Activation In Atopic Dermatitis Lesions Reveals Subsets With Distinct Cytokine Signatures. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, V. 127, N. 1, P. 260–272, 2011.
- [8]. Palmer, C. N. A. Et Al. Common Loss-Of-Function Variants Of The Epidermal Barrier Protein Filaggrin Are A Major Predisposing Factor For Atopic Dermatitis. *Nature Genetics*, V. 38, N. 4, P. 441–446, 2006.
- [9]. Kakinuma, T. Et Al. Thymus And Activation-Regulated Chemokine (Tarc/Ccl17) As A Specific Marker For Atopic Dermatitis. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, V. 107, N. 3, P. 535–541, 2001.
- [10]. Izuhara, K. Et Al. Periostin As A Biomarker For Atopic Dermatitis: Clinical Utility And Pathophysiology. *Allergology International*, V. 65, N. 2, P. 123–130, 2016.
- [11]. Kong, H. H. Et Al. Temporal Shifts In The Skin Microbiome Associated With Disease Flares And Treatment In Children With Atopic Dermatitis. *Genome Research*, V. 22, N. 5, P. 850–859, 2012.
- [12]. Byrd, A. L.; Belkaid, Y.; Segre, J. A. The Human Skin Microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, V. 16, N. 3, P. 143–155, 2018.
- [13]. Simpson, E. L. Et Al. Two Phase 3 Trials Of Dupilumab Vs Placebo In Atopic Dermatitis (Solo 1 And Solo 2). *New England Journal Of Medicine*, V. 375, N. 24, P. 2335–2348, 2016.
- [14]. Wollenberg, A. Et Al. Tralokinumab For Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis (Ecztra 1 And 2). *Lancet*, V. 397, N. 10290, P. 2151–2168, 2021.
- [15]. Guttman-Yassky, E. Et Al. Upadacitinib In Atopic Dermatitis: Measure Up And Ad Up Trials. *Lancet*, V. 397, N. 10290, P. 2169–2181, 2021.
- [16]. Silverberg, J. I. Et Al. Abrocitinib In Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis (Jade Mono/Comp). *New England Journal Of Medicine*, V. 383, N. 12, P. 1105–1116, 2020.
- [17]. Kim, B. S. Et Al. Ruxolitinib Cream For Atopic Dermatitis: Phase 3 Studies. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*, V. 85, N. 4, P. 863–872, 2021.
- [18]. Wollenberg, A. Et Al. Proactive Treatment Of Atopic Dermatitis With Topical Corticosteroids. *Allergy*, V. 63, N. 5, P. 646–652, 2008.
- [19]. Arellano, F. M. Et Al. Safety Of Topical Calcineurin Inhibitors In Atopic Dermatitis: An Update. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*, V. 57, N. 6, P. 941–964, 2007.
- [20]. Paller, A. S. Et Al. Crisaborole Ointment For Atopic Dermatitis. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*, V. 75, N. 3, P. 494–503, 2016.
- [21]. Youssef, R.; Mackie, R.; Ibbotson, S. Narrowband Uvb For Atopic Eczema: Efficacy And Safety. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, V. 24, N. 2, P. 56–60, 2008.
- [22]. Berth-Jones, J. Et Al. Cyclosporin In Severe Atopic Dermatitis: A Multicentre Study. *British Journal Of Dermatology*, V. 135, N. 4, P. 571–577, 1996.
- [23]. Weatherhead, S. C.; Rainsford, K.; Rosenberger, P. Methotrexate For Atopic Dermatitis: A Review Of Effectiveness And Safety. *British Journal Of Dermatology*, V. 156, N. 6, P. 130–136, 2007.
- [24]. Thyssen, J. P.; Mogensen, S. C.; Zachariae, C. Diagnostic Pitfalls In Adult Atopic Dermatitis And Differential Diagnosis. *Dermatologic Clinics*, V. 35, N. 3, P. 275–284, 2017.
- [25]. Thorneloe, R. J. Et Al. “I'm Not Sure It's Safe”: Steroid Phobia, Adherence And Educational Needs In Eczema. *British Journal Of Dermatology*, V. 178, N. 6, P. 123–132, 2018.
- [26]. Dalgard, F. J. Et Al. The Psychological Burden Of Skin Diseases: A Cross-Sectional Multicenter Study. *Journal Of Investigative Dermatology*, V. 135, N. 4, P. 984–991, 2015.

- [27]. Higgins, J. P. T.; Thomas, J. (Eds.). *Cochrane Handbook For Systematic Reviews Of Interventions*. 2. Ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2019.
- [28]. Petticrew, M.; Roberts, H. *Systematic Reviews In The Social Sciences: A Practical Guide*. Oxford: Blackwell, 2006.
- [29]. Whiting, P. F. Et Al. *Quadas-2: A Tool For The Quality Assessment Of Diagnostic Accuracy Studies*. *Annals Of Internal Medicine*, V. 155, N. 8, P. 529–536, 2011.
- [30]. Sterne, J. A. C. Et Al. *Robins-I: Risk Of Bias In Non-Randomized Studies Of Interventions*. *Bmj*, V. 355, I4919, 2016.
- [31]. Shea, B. J. Et Al. *Amstar 2: A Critical Appraisal Tool For Systematic Reviews*. *Bmj*, V. 358, J4008, 2017.
- [32]. Guyatt, G. H. Et Al. *Grade Guidelines: 1. Introduction—Grade Evidence Profiles And Summary Of Findings Tables*. *Journal Of Clinical Epidemiology*, V. 64, N. 4, P. 383–394, 2011.
- [33]. Borenstein, M. Et Al. *Introduction To Meta-Analysis*. Chichester: Wiley, 2009.
- [34]. Popay, J. Et Al. *Guidance On The Conduct Of Narrative Synthesis In Systematic Reviews*. Ahrq/Esrc Methods Guidance, 2006.
- [35]. Silverberg, J. I. *Comorbidities And Impact Of Atopic Dermatitis In Adults*. *American Journal Of Clinical Dermatology*, V. 20, N. 6, P. 843–852, 2019.