



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

NICOLY LUIZA MOREIRA DE MELO

**UTILIZAÇÃO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE
HIDROCARBONETO DE ARIILA COMO TERAPIA
ALTERNATIVA PARA A DERMATITE ATÓPICA - UMA
REVISÃO DA LITERATURA**

Brasília – DF

2023

NICOLY LUIZA MOREIRA DE MELO

**UTILIZAÇÃO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE
HIDROCARBONETO DE ARILA COMO TERAPIA
ALTERNATIVA PARA A DERMATITE ATÓPICA - UMA
REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como
requisito parcial para aprovação na disciplina de
Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Fátima Borin

Brasília – DF

2023

NICOLY LUIZA MOREIRA DE MELO

**UTILIZAÇÃO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE
HIDROCARBONETO DE ARILA COMO TERAPIA
ALTERNATIVA PARA A DERMATITE ATÓPICA:
REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial para aprovação na
disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria de Fátima Borin (UNB)

Profa. MSc. Suzana Guimarães de Araújo (UDF)

Brasília, 13 de fevereiro de 2023.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela minha saúde, pela saúde da minha família, principalmente pela minha vida e pelas pessoas que fazem parte dela. Sou feliz por ter chegado até aqui.

Agradeço em especial minha orientadora, profa. Dra. Maria de Fátima Borin que em nenhum momento hesitou em me ajudar, desde o primeiro contato até a reta final ela sempre se mostrou presente e muito prestativa, cada reunião com ela era como se tivessem várias luzes no final do túnel. Meus eternos agradecimentos e admiração a você, Professora Fátima.

Aos meus pais, Nilson e Virna, que foram meus alicerces nesse período, como também durante toda minha trajetória de vida, eles sempre fizeram de tudo para o meu conforto e felicidade. Sem eles nada seria possível.

A minha irmã, Anna Cristina, quem eu me espelho tanto, e, sou muito orgulhosa e realizada por tê-la como irmã. Muito obrigada por tudo, Anna.

A minha amiga, Allana Izabelle, que foi ponte durante toda minha trajetória na UnB. Minha eterna companheira de estudos, e da vida.

A minha vó Eliane, minha amiga Raquel Maria que sempre estiveram e estão comigo em todos os momentos compartilhando dores e felicidades.

Agradeço também minha supervisora do estágio, Renata Cabral que foi muito compreensiva e parceira comigo nessa reta final do curso.

Por fim, agradeço também todos aqueles quem eu não mencionei formalmente neste trabalho, mas que ocupam um lugar muito especial na minha vida.

RESUMO

A dermatite atópica é uma doença crônica hereditária que acomete entre 2 e 20% da população com idade e etnias diversas. É considerada uma doença inflamatória da pele, marcada pela disfunção da barreira epidérmica, desvio imunológico para Th2 e expressão exacerbada de interleucinas pró-inflamatórias, como IL-4 e IL-13. As manifestações clínicas mais comuns da dermatite atópica são o prurido, liquenificação e xerose. Os tratamentos disponíveis visam reestabelecer a integridade da pele por intermédio de hidratação e conter a inflamação com corticosteroides e inibidores da calcineurina. O receptor de hidrocarboneto de arila tem se tornado alvo promissor na terapia da dermatite atópica, principalmente devido à sua modulação por ligantes específicos que são capazes de regular positivamente a expressão gênica de filagrina, loricrina e involucrina. O objetivo deste trabalho foi agrupar as evidências clínicas experimentais ou observacionais disponíveis na literatura sobre a utilização de agonistas do receptor de hidrocarboneto de arila como terapia alternativa para a dermatite atópica. A busca foi realizada em três bases de dados, PubMed, Web of Science e LILACS, utilizando como palavras-chave *aryl hydrocarbon receptor* e *atopic dermatitis*. A pesquisa foi efetuada de maneira atemporal sem especificação de público-alvo. Para análise dos dados foram considerados apenas estudos clínicos, tendo como desfecho primário, a avaliação da melhora da dermatite atópica por meio da redução dos índices de gravidade determinado por ferramentas pré-estabelecidas, como o IGA, SCORAD e EASI. O Tapinarof e o alcatrão hulha foram os agonistas do receptor de hidrocarboneto de arila abordados nos estudos avaliados e com resultados promissores. A pele de pacientes com dermatite atópica apresenta um desequilíbrio nos níveis de *Staphylococcus* spp., e a utilização do alcatrão da hulha induziu a expressão de peptídeos antimicrobianos via sinalização do receptor de hidrocarboneto de arila, reduzindo a presença deste gênero de bactérias. Outros dois estudos incluídos nesta revisão avaliaram o uso da aplicação tópica de Tapinarof creme, em concentrações e com frequências de aplicações diferentes. Os resultados dos estudos mostraram que o tratamento com Tapinarof creme nas concentrações de 0,5, 1 e 2% foram capazes de melhorar os índices de gravidade da dermatite atópica, com melhores resultados obtidos para a concentração de 1%, que os tratamentos apresentaram efeitos adversos nos pacientes, mas de forma geral considerados de leve a moderados. Diante estes dados favoráveis sobre a utilização de agonistas (Tapinarof e alcatrão de hulha) do receptor de hidrocarboneto de arila na dermatite atópica, a modulação deste receptor se enquadra em terapias alternativas promissoras para o tratamento da dermatite atópica.

Palavras-chave: dermatite atópica, receptor de hidrocarboneto de arila, pele, inflamação.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a hereditary chronic disease affecting 2-20% of the population of various ages and ethnicities. It is considered an inflammatory skin disease marked by epidermal barrier dysfunction, Th2 immune deviation, and exacerbated expression of pro-inflammatory interleukins such as IL-4 and IL-13. The most common clinical manifestations of atopic dermatitis are itching, lichenification, and xerosis. Available treatments aim to restore skin integrity through hydration and control inflammation with corticosteroids and calcineurin inhibitors. The aryl hydrocarbon receptor has become a promising target in atopic dermatitis therapy mainly due to its modulation by specific ligands that are capable of positively regulating the gene expression of filagrin, loricrin, and involucrin. The objective of this work was to gather the experimental or observational clinical evidence available in the literature on the use of aryl hydrocarbon receptor agonists as an alternative therapy for atopic dermatitis. The search was conducted in three databases, PubMed, Web of Science, and LILACS, using the keywords aryl hydrocarbon receptor and atopic dermatitis. The research was carried out in a timeless manner without specifying the target audience. Experimental or observational clinical studies were considered for data analysis, with the primary outcome being the evaluation of the improvement of atopic dermatitis through the reduction of severity indices established by tools such as IGA, SCORAD, and EASI. Tapinarof and coal tar were the aryl hydrocarbon receptor agonists studied with promising results. The skin of patients with atopic dermatitis presents an imbalance in the levels of *Staphylococcus* spp., and the use of coal tar induced the expression of antimicrobial peptides via aryl hydrocarbon receptor signaling, reducing the presence of this genus of bacteria. Two other studies included in this review evaluated the use of topical application of Tapinarof cream, in concentrations and with different application frequencies. The results of the studies showed that treatment with Tapinarof cream at concentrations of 0.5, 1 and 2% were able to improve the severity indices of atopic dermatitis, with better results obtained for the concentration of 1%, that the treatments showed effects adverse effects in patients, but generally considered mild to moderate. Therefore, the use of agonists (Tapinarof and coal tar) of the aryl hydrocarbon receptor in atopic dermatitis, the modulation of this receptor is a promising alternative therapies for the treatment of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, aryl hydrocarbon receptor, skin, inflammation.

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Tabelas

Tabela 1. Estratégia PICO utilizada para definir a pergunta de pesquisa e os critérios de elegibilidade do estudo.....	11
Tabela 2. : Resumo dos dados dos artigos incluídos na revisão.....	14
Tabela 3. Motivo da exclusão dos artigos da revisão.....	31

Figuras

Figura 1. Características clínicas da dermatite atópica.	2
Figura 2. Gravidade da dermatite atópica.	3
Figura 3. Fluxograma no modelo PRISMA 2020 que resume a busca na literatura e o processo de triagem dos artigos para a elaboração da revisão.	13
Figura 4. Local e número de participantes dos estudos incluídos na revisão.....	17
Figura 5. Número de participantes e características dos grupos de intervenção de cada estudo incluído na revisão.	19
Figura 6. Porcentagem de pacientes que atenderam a pontuação IGA = 0 ou 1 na última semana de tratamento com o Tapinarof.	20
Figura 7. Porcentagem de pacientes que atingiram redução da pontuação EASI \geq 75% (PEPPERS <i>et al.</i> , 2018) ou \geq 50% (BISSONNETTE <i>et al.</i> , 2018).....	22
Figura 8. Porcentagem de efeitos adversos relatados para o uso de Tapinarof em cada estudo.	23

LISTA DE ABREVIATURAS

AhR: Receptor de hidrocarboneto de arila

ARNT: Translocador nuclear do receptor de hidrocarboneto de arila

BSA: Superfície corporal afetada

DA: Dermatite atópica

EAs: Evento adverso

EASI: *Eczema Area and Severity Index* – índice de área e gravidade do eczema

EDC: Complexo de diferenciação epidérmica

EROs: Espécies reativas de oxigênio

FLG: Filagrina

GM-CSF: Fator de crescimento de colônia de granulócitos

IFN γ : Interferon gama

IGA: *Investigator's Global Assessment*- escore global de avaliação

IGE: Imunoglobulina E

IL: Interleucina

IVL: Involucrina

NRS: *Numeric rating scale*

SASSAD: *Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis*

SCORAD: *Severity Scoring of Atopic Dermatitis*

STAT: Proteínas transdutoras e ativadoras de transcrição

LOR: Loricrina

NRF2: Fator de transcrição eritróide 2

OVO: OVO – *Like 1*

PAM: Peptídeos antimicrobianos

Th2: T *helper* do tipo 2

Th1: T *helper* do tipo 1

TCDD: 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina

JAK: Janus quinase

TLRs: Receptores *Toll like*

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	ii
ABSTRACT	iii
ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES	iv
LISTA DE ABREVIATURAS	v
SUMÁRIO	vi
INTRODUÇÃO	1
1.1. Gravidade da dermatite atópica	3
1.2 Fatores de risco	5
1.2.1 Disfunção da barreira cutânea	5
1.2.2. Fatores ambientais	6
1.2.3 Microbiota	7
1.2.4 Disfunção imunológica	7
1.3 Tratamento	8
2. O receptor de hidrocarboneto de arila	9
2.1 Agonistas do receptor de hidrocarboneto de arila	10
OBJETIVO	10
METODOLOGIA	11
RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
ANEXO 1 – Artigos excluídos após leitura na íntegra com os motivos de exclusão de cada artigo.	31

INTRODUÇÃO

1. Dermatite atópica

A dermatite atópica (DA) é uma doença crônica e hereditária que acomete entre 2 e 20% da população com idade e etnias diversas. É identificada como uma inflamação cutânea, que se manifesta sob a forma de eczemas. Os principais sintomas da DA são xerose, liquenificação, prurido, sendo que este último é determinante na progressão da doença, pois exacerba a inflamação e estimula o dano celular na pele lesionada interferindo diretamente na qualidade de vida do paciente (FURUE *et al.*, 2017).

A DA pode ser classificada tendo como parâmetro os níveis de IgE, podendo ser denominada como intrínseca, quando exibe níveis normais de IgE, e extrínseca que é caracterizada por altos índices de IgE total e específicos para alérgenos ambientais ou alimentares. Este segundo subtipo de DA prevalece em 80% dos pacientes (FURUE *et al.*, 2017).

A fisiopatologia da DA é considerada multifatorial, e engloba a interação de aspectos genéticos com alterações imunológicas, disfunção da barreira epidérmica e riscos ambientais. Os fatores mencionados acima são determinantes para o início dos sintomas e para gravidade da doença (TSAKOK *et al.*, 2019).

O termo atopia se refere à tríade: dermatite atópica, rinite e asma. Estas patologias compartilham características genéticas e fisiopatológicas, como, por exemplo, o predomínio de resposta imunológica do tipo Th2 e a produção excessiva de IgE. Os indivíduos portadores de doenças atópicas tendem a vivenciar a progressão sequencial destas doenças, e tal evento é denominado de marcha atópica (ANTUNES *et al.*, 2017).

Em um panorama tradicional, é possível observar a prevalência de dois padrões de resposta linfocitária, T *helper* do tipo 1 (Th1) é predominante na fase crônica da doença e

T *helper* do tipo 2 (Th2) na fase aguda. O período agudo da DA é marcado pela presença elevada de citocinas do tipo IL-4, IL-5 e IL-13 que aumentam a inflamação na pele. A cronicidade desta patologia é sinalizada pela expressão aumentada de IFN γ (interferon gama), IL-12, GM-CSF (fator de crescimento de colônias de granulócitos) e IL-5 (PAIVA, 2016; FURUE *et al.*, 2017).

O diagnóstico da DA é realizado de maneira clínica, associada a histórico pessoal e familiar. Por não existir um marcador laboratorial exclusivo para tal doença, inúmeros critérios foram formulados, os critérios de Hanifin e Rajka, de 1980, são clássicos para auxiliar no diagnóstico (ANTUNES *et al.*, 2017) . As características clínicas foram estabelecidas pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e são mostradas na Figura 1.

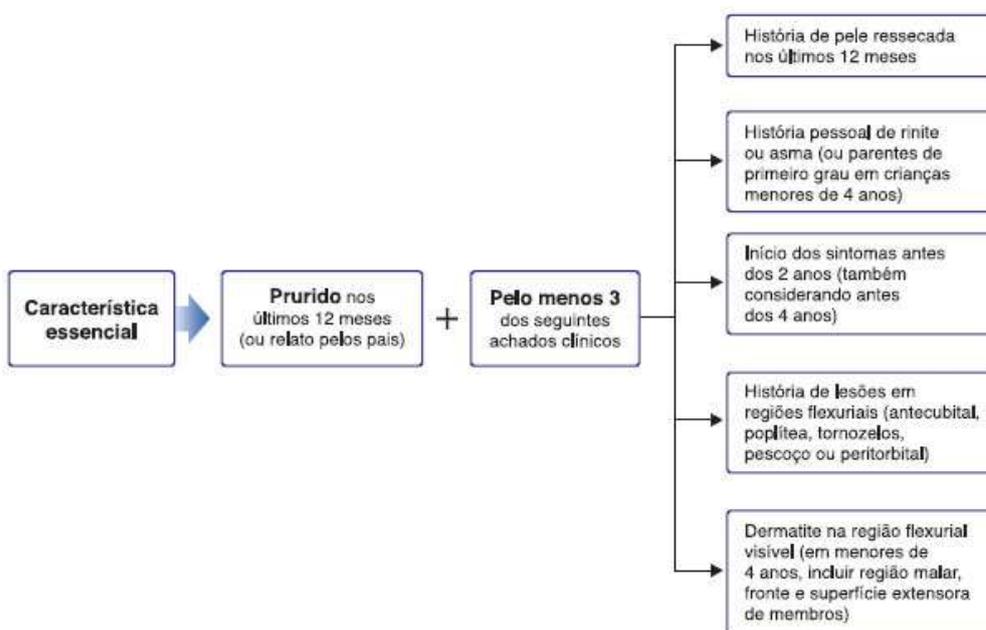


Figura 1. Características clínicas da dermatite atópica.

Fonte: Antunes *et al.*, 2017. Reprodução de imagem autorizada pelo autor.

1.1. Gravidade da dermatite atópica

De acordo com a ASBAI a gravidade da doença é medida através de escalas (Figura 2).

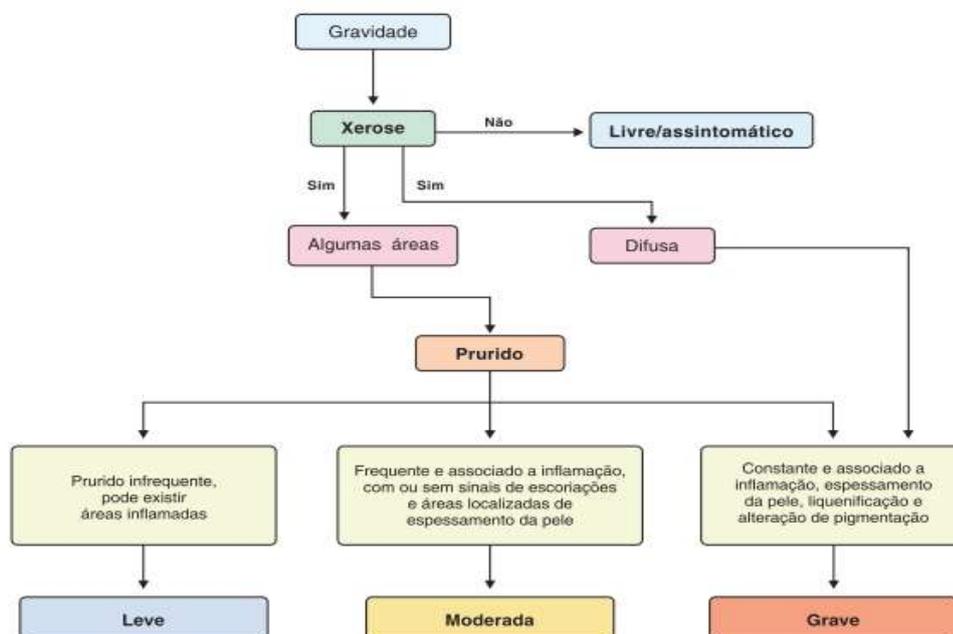


Figura 2. Gravidade da dermatite atópica.

Fonte: Antunes *et al.*, 2017. Reprodução de imagem autorizada pelo autor.

A gravidade da DA pode ser mensurada de diversas maneiras. Os instrumentos de avaliação da gravidade da doença usados com mais frequência de 1985 a 2010 foram o *Severity Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD), *Eczema Area and Severity Index* (EASI), *Investigator's Global Assessment* (IGA) e o *Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis* (SASSAD) (REHAL; ARMSTRONG, 2011).

O SCORAD foi desenvolvido pelo o grupo *European Task Force on Atopic Dermatitis* (ETFAD), que conta com mais de 20 dermatologistas especialistas no assunto. Este score permite avaliar a extensão das lesões, a gravidade das lesões, cuja avaliação é composta por seis itens julgados em uma lesão (eritema, pápulas, escoriação, exsudação ou formação de crostas, liquenificação e xerose), e, por fim, pelos sintomas subjetivos, como o prurido durante o dia e os despertares noturnos. Posteriormente à obtenção da pontuação,

o resultado é inserido em uma fórmula que fornece o resultado entre o limiar de 0 a 103, sendo considerada leve quando o score for menor que 25, moderada entre 25 e 50 e grave quando maior que 50 (ORANJE *et al.*, 2007).

O IGA analisa a gravidade geral da doença em um determinado momento, e consiste em uma escala de gravidade de 5 pontos, de clara a doença muito grave (0 = clara, sem sinais inflamatórios da DA; 1 = quase clara, somente eritema perceptível, infiltração ou pápulas; 2 = doença leve, eritema leve, infiltração ou pápulas; 3 = doença moderada, eritema moderado, infiltração ou pápulas; 4 = doença grave, eritema severo, infiltração ou pápulas; e 5 = doença muito grave, eritemas graves, infiltração ou pápulas) (SIEGFRIED *et al.*, 2006).

O SASSAD avalia seis sinais clínicos de gravidade da doença (eritema, exsudação, ressecamento, rachaduras, escoriações e liquenificação), em seis locais do corpo (cabeça/pescoço, tronco, braços, mãos, pernas e pés). Cada sinal clínico em um determinado local do corpo é classificado em uma escala de 0 a 3, e a escala confere uma pontuação máxima de 108 (REHAL; ARMSTRONG, 2011).

O EASI é um instrumento validado que mensura a extensão e sinais clínicos da DA em quatro zonas do corpo (cabeça e pescoço, tronco, membros superiores e membros inferiores). As regiões são avaliadas separadamente, levando em consideração os seguintes aspectos: eritema, infiltração/pápulas, escoriações e liquenificação. Os escores de gravidade são obtidos através da soma da pontuação de cada região e, posteriormente, estes valores são multiplicados pela área de envolvimento. O resultado é então multiplicado pelo valor ponderado constante atribuído a essa região. As quatro pontuações regionais são somadas para criar a pontuação geral do EASI, que pode variar de 0 a 72 (SIEGFRIED *et al.*, 2006).

1.2 Fatores de risco

A complexa fisiopatologia da dermatite atópica inclui diversos fatores de riscos que implicam diretamente no curso da doença, como condições ambientais, alterações na barreira cutânea, no sistema imunológico e na microbiota natural.

1.2.1 Disfunção da barreira cutânea

A epiderme é a camada mais externa da pele, é constituída em sua maioria por queratinócitos, e em menor quantidade por células com função imunológica, os melanócitos e as células de Langerhans. Derivadas de precursores da medula óssea vermelha, as células de Langerhans são células dendríticas apresentadoras de antígeno, e os melanócitos, são responsáveis pela produção do pigmento melanina da pele (PÓVOA; DINIZ, 2011), e também modulam a resposta imune através da produção de citocinas inflamatórias (ABDALLAH; MIJOUIN; PICHON, 2017).

A epiderme é dividida em cinco camadas estratificadas, sendo elas o estrato córneo, lúcido, granuloso, espinhoso e basal. Os queratinócitos expressam tipos distintos de queratina, a depender da camada na qual se encontram, dando sequência ao processo de diferenciação epidérmica, que tem início na camada basal e término com a formação do estrato córneo (FURUE, 2020).

É no cromossomo 1q21 que reside o complexo de diferenciação epidérmica (EDC) dos queratinócitos. É nessa região que se encontram os genes responsáveis por codificar proteínas estruturais e funcionais da epiderme, a destacar a filagrina (FLG), a loricrina (LOR) e a involucrina (IVL), que têm papel fundamental na diferenciação terminal da epiderme. As anormalidades deste processo resultam na disfunção da barreira cutânea, facilitando a perda de água transepidérmica e a penetração por microrganismos e alérgenos (QIN; MA; QIN, 2022).

Considerando a importância das proteínas de barreira mencionadas acima para o funcionamento adequado da epiderme, a disfunção da mesma é diretamente ligada à deficiência de FLG, LOR e IVL, que pode ser promovida por diversos fatores, como a regulação negativa por citocinas inflamatórias, como IL-4 e IL-13 que inibem a expressão destas proteínas de barreira por meio do fator de transcrição STAT6/STAT3, e fatores genéticos, como mutações de perda da função de FLG (DEBIŃSKA, 2021).

1.2.2. Fatores ambientais

A prevalência de dermatite atópica tem sido significativa em países industrializados. A grande maioria dos indivíduos com DA apresentam disfunção da barreira epitelial por motivos diversos e, conseqüentemente, a pele destes pacientes é mais susceptível a poluentes atmosféricos, acarretando no aumento da gravidade dos sintomas desta patologia, como prurido, xerose e vermelhidão (KABASHIMA; OTSUKA; NOMURA, 2017).

Os poluentes atmosféricos podem ser divididos em quatro categorias principais, sendo elas materiais particulados (PMs), poluentes gasosos tóxicos, metais e poluentes orgânicos persistentes (POPs). Estudos prévios mostram que os poluentes ambientais penetram a pele através da interação com o receptor de hidrocarboneto de arila (AhR). O AhR é expresso na superfície de queratinócitos do estrato basal, nos melanócitos e nas células de Langerhans. A interação de poluentes com este receptor de xenobióticos desencadeia a formação exacerbada de espécies reativas de oxigênio (EROs) (DENISOW-PIETRZYK, 2021).

É sabido que os níveis elevados de EROs desencadeiam perturbações na estrutura e na dinâmica da membrana celular, influenciando diretamente no aumento da permeabilidade à água, e na diminuição da espessura da bicamada lipídica, por meio das

reações de oxidação das principais macromoléculas, como lipídios e proteínas. (DENISOW-PIETRZYK, 2021).

1.2.3 Microbiota

Dentre os fatores de risco que influenciam o agravamento da DA, principalmente por meio da integridade afetada da barreira cutânea, a desregulação da microbiota é também uma condição preocupante. A presença de citocinas comuns na inflamação, IL-4 e IL-3, regula negativamente a expressão dos peptídeos antimicrobianos (PAM), facilitando a colonização por agentes infecciosos (SANTOS COSTA, 2021).

Foi demonstrado que entre 50 a 60% dos *S. aureus* colonizadores da pele de pacientes com DA eram produtores de toxinas (ANTUNES et al., 2017), expressavam os superantígenos (SAGs) e algumas hemolisinas. Os SAGs interagem com receptores do complexo de histocompatibilidade principal (MHC-II), regulando positivamente a produção de citocinas mediadas pelos linfócitos TCD4+, permitindo a diferenciação de células linfocitárias para tipo Th2, e elevando os níveis de IL-31, interleucina com papel fundamental no prurido (ALAM et al., 2022).

Somado a isso, os SAGs desencadeiam a resposta de IgE específica em alguns pacientes, resultando na desgranulação dos mastócitos e promovendo a inflamação da pele, sendo um fator crítico para a gravidade da DA (ALAM et al., 2022).

1.2.4 Disfunção imunológica

A dermatite atópica é marcada pela desordem imunológica significativa da imunidade inata e adaptativa. É caracterizada principalmente por infiltração de células T que induzem a expressão de uma diversidade de interleucinas, que contribuem para o fenótipo clínico e a sintomatologia da DA (CABANILLAS; BREHLER; NOVAK, 2017).

Em condição de barreira epidérmica alterada, inicia-se uma resposta imune inata, contando com a presença de células apresentadoras de antígenos, queratinócitos que expressam receptores do tipo *Toll like* (TLRs). A perturbação dos queratinócitos, pelo ato de coçar e pela presença de alérgenos, estimula a liberação de IL-25, IL-33 e IL-36, e ocorre a sensibilização de células T e a diferenciação em células imunitárias do tipo Th1 e Th2, sendo que, na fase aguda há predominância de respostas linfocitárias do tipo Th2. Estas, por sua vez, secretam IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31, acarretando ainda mais a disfunção da barreira, supressão de AMP, e ativação de produção de IgE por meio de células B, levando ao recrutamento de mastócitos e eosinófilos (PUAR; CHOVIATYIA; PALLER, 2020).

A IL-31 desempenha um papel fundamental na dermatite atópica; a sua expressão está relacionada ao prurido, um dos sintomas mais críticos desta patologia. A IL-12 é a principal interleucina envolvida na polarização para respostas linfocitárias do tipo Th1 resultando na expressão de INF- γ e promovendo o estado crônico da doença (GREWE *et al.*, 1998).

As principais citocinas envolvidas na DA sinalizam através da via JAK/STAT, após a ligação ao receptor, medeiam a fosforilação das proteínas transdutoras e ativadoras de transcrição (STAT) e regulam negativamente a expressão de filagrina, loricrina e involucrina, prejudicando a diferenciação terminal epidérmica e a disfunção da barreira epidérmica (MANDLIK; MANDLIK, 2021).

1.3 Tratamento

O tratamento convencional da DA pode ser farmacológico, com o uso de corticosteroides e inibidores da calcineurina para o controle da inflamação, ou não farmacológico, com foco no fortalecimento da pele lesionada por meio de hidratação com emolientes, que diminuem a perda transepidérmica de água. Terapias alternativas têm sido

amplamente estudadas, como, por exemplo, anticorpos monoclonais, inibidores de JAK e agonistas do receptor de hidrocarboneto de arila (PUAR; CHOVIYIA; PALLER, 2020).

O receptor de hidrocarboneto de arila (AhR) é um receptor amplamente conhecido pelas suas características de indução do metabolismo de xenobióticos por meio da expressão das enzimas do citocromo P450 – CYP1A1, CYP1A2 e CYP1B1 (TABOLT, 2011). O AhR tem se tornado alvo promissor para o tratamento da DA, devido a sua modulação por ligantes específicos que são capazes de regular positivamente a expressão gênica de filagrina, loricrina e involucrina (FURUE; NAKAHARA, 2020).

2. O receptor de hidrocarboneto de arila

A pele é considerada o maior órgão do corpo humano, e diariamente é exposta a radiação solar e a uma diversidade de compostos nocivos presentes no ambiente. Em resposta a tais adversidades, as células da pele expressam receptores químicos com o intuito de promover a homeostase epidérmica, como, por exemplo, o receptor de hidrocarboneto de arila (ABOLHASANI et al., 2021).

O AhR é um fator de transcrição ativado por ligante, responsável pelo controle de diversos processos de transcrição. É localizado no citosol celular, onde forma um complexo proteico com as chaperonas, como a proteína de choque térmico 90 (Hsp 90). Uma vez ativado por meio da interação com seus ligantes, o AhR se dissocia do complexo proteico, migra para o núcleo onde forma um heterodímero com o translocador nuclear do receptor de hidrocarboneto de arila (ARNT), regulando positivamente a transcrição de genes alvo, como, por exemplo, a família das enzimas do citocromo P450 (FURUE; HASHIMOTO-HACHIYA; TSUJI, 2019).

AhR é um receptor pertencente à família de proteínas com domínio estrutural bHLH-PAS (hélice-alça-hélice tipo Per ARNT-Sim). O domínio bHLH compreende duas

principais regiões com funcionalidades divergentes, a primeira é localizada na região N-terminal, formada por aminoácidos básicos que são responsáveis pela interação com o DNA. A segunda é próxima a região C-terminal, composta por resíduos hidrofóbicos que se agrupam, formando duas α -hélices que são separadas por uma alça, sendo fundamentais no processo de dimerização do AhR (TOLEDO-ORTIZ; HUQ; QUAIL, 2003).

2.1 Agonistas do receptor de hidrocarboneto de arila

É importante ressaltar que o AhR pode ser ativado tanto por agonistas oxidantes quanto antioxidantes. Dentre os ligantes oxidantes extensivamente estudados estão o benzopireno e a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD), que induzem a produção de espécies reativas de oxigênio (FURUE; NAKAHARA, 2020).

O Tapinarof (GSK2894512) também é um agonista do receptor de hidrocarboneto de arila, atua na recomposição das principais proteínas de barreira epidérmica, devido à ativação do fator de transcrição eritróide 2 (NRF2), fornece proteção quanto aos danos oxidativos e regula a expressão de citocinas (HWANG *et al.*, 2022).

O alcatrão de hulha também é um agonista do AhR e age inibindo a via IL-4/ IL-13-STAT6. Possui propriedades antioxidantes e atua regulando positivamente a expressão de filagrina e loricrina em queratinócitos em consequência a ativação do fator de transcrição *OVO-like 1* (OVOL1) (FURUE; NAKAHARA, 2020).

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi agrupar as evidências clínicas, experimentais e observacionais, disponíveis na literatura sobre a utilização de agonistas do receptor de hidrocarboneto de arila como terapia alternativa para a dermatite atópica.

METODOLOGIA

A metodologia adotada para este trabalho foi a revisão integrativa da literatura. A busca foi realizada em três bases de dados, PubMed, Web of Science e LILACS utilizando como palavras-chave *aryl hydrocarbon receptor* e *atopic dermatitis*. As buscas foram realizadas no dia 17 de novembro de 2022 e a pesquisa foi efetuada de maneira atemporal sem especificação de público-alvo ou idioma de publicação.

A pergunta de pesquisa que norteou os critérios de elegibilidade dos estudos incluídos na revisão foi “As evidências clínicas disponíveis na literatura mostram que a utilização de agonistas do receptor de hidrocarboneto de arila é uma terapia eficaz para a dermatite atópica?”. A estratégia PICO foi usada para a definição da pergunta de pesquisa e está descrita na Tabela 1 (BRASIL, 2021).

Tabela 1. Estratégia PICO utilizada para definir a pergunta de pesquisa e os critérios de elegibilidade do estudo.

Definição	Descrição
População (P)	Humanos sem distinção de gênero e idade.
Intervenção (I)	Tratamento com agonistas do AhR.
Controle (C)	Para os estudos experimentais: Grupo controle não tratado ou tratado com um composto não agonista do AhR. Para os estudos observacionais: mudanças observadas ao longo do tempo e observações em indivíduos expostos com relação a não expostos ao tratamento, ou exposto a um controle.
Outcomes/Desfechos (O)	Desfecho primário: avaliação da melhora da manifestação clínica da DA. Desfechos secundários: melhora dos índices usados para avaliar o agravamento da doença, IGA, SCORAD, SASSAD, EASI e prurido.

Após a busca, os artigos encontrados nas três bases de dados foram reunidos com auxílio do *software* Rayyan (*Intelligent Systematic Review*, Qatar Foundation), as duplicatas foram removidas manualmente, e os artigos restantes foram avaliados com relação à adequação ao tema proposto, primeiro pela leitura do título e resumo, depois pela leitura na íntegra dos artigos pré-selecionados. Somente artigos científicos que atendiam à estratégia PICO e em língua inglesa foram selecionados para a revisão. Após a seleção dos artigos, foi construída uma tabela para reunir, de forma sintética, os dados encontrados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca resultou em 257 artigos, foram removidos 88 artigos duplicados, totalizando 169 artigos. Após a triagem inicial, feita pela leitura de títulos e resumos dos trabalhos, foram excluídos 161 estudos que não se adequavam aos critérios de elegibilidade propostos, e 8 artigos foram selecionados para leitura na íntegra. Realizado este processo, foram excluídos 5 artigos (EHSAN *et al.*,2022; JETT *et al.*,2021; STEIN GOLD *et al.*,2021; PALLER *et al.*, 2021; JETT *et al.*, 2022), em três estudos a patologia estudada era a psoríase, dois dos artigos, apesar de não serem duplicatas de artigo, se referiam ao mesmo estudo clínico, portanto somente um foi incluído na revisão, e a última exclusão foi devido ao estudo não se enquadrar aos desfechos buscados. Por fim, a análise de dados foi prosseguida com 3 estudos, (BISSONNETTE *et al.*, 2018; PEPPERS *et al.*,2018; SMITS *et al*, 2020).

O processo de busca dos trabalhos está resumido no fluxograma presente na Figura 3, e os motivos de exclusão de cada artigo são apresentados na Tabela 3 (Anexo 1).

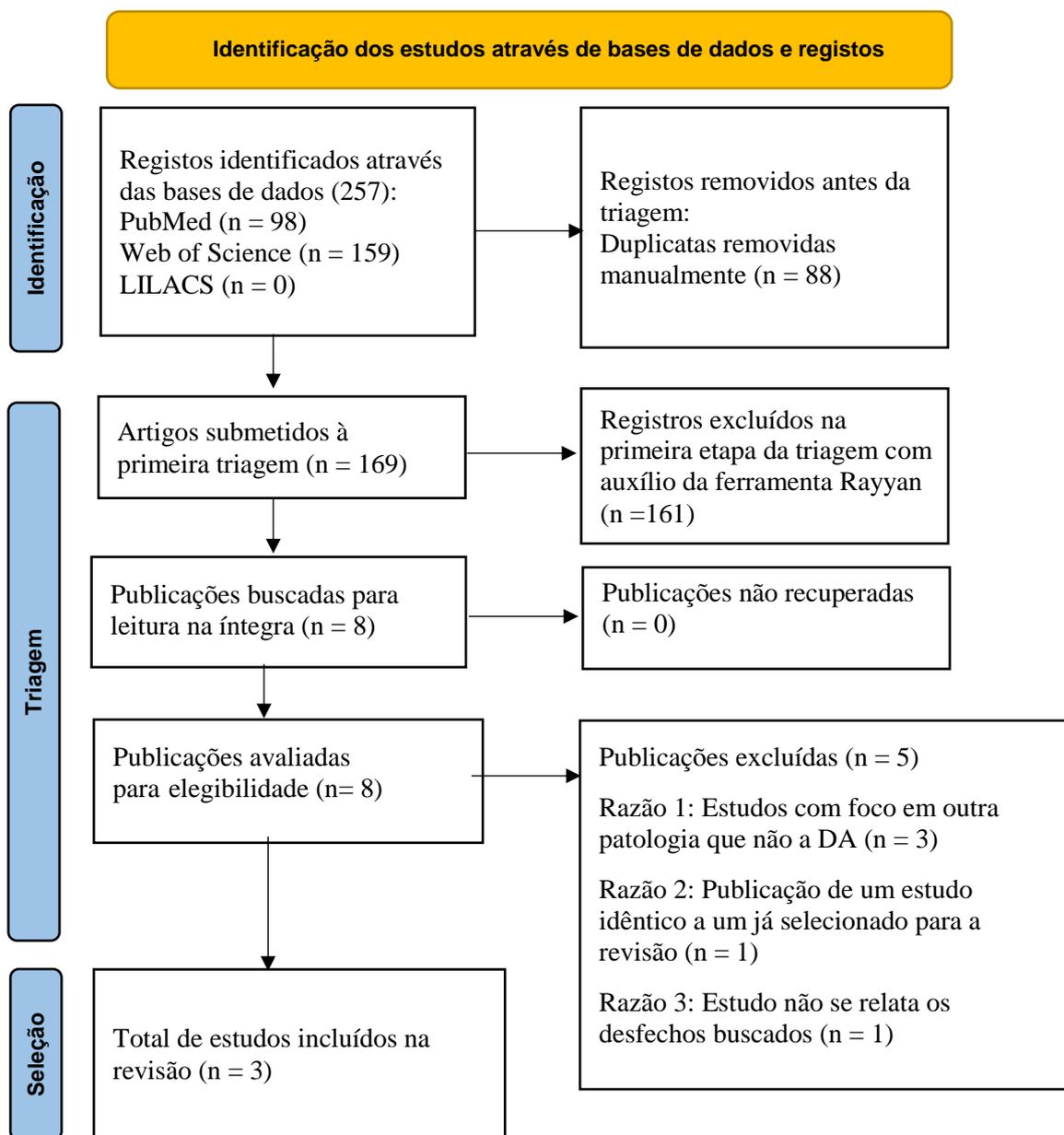


Figura 3. Fluxograma no modelo PRISMA 2020 que resume a busca na literatura e o processo de triagem dos artigos para a elaboração da revisão.

Fonte: adaptado do PRISMA 2020 (PAGE *et al.*, 2021).

Os principais achados dos estudos incluídos na revisão estão resumidos na Tabela

2.

Tabela 2. : Resumo dos dados dos artigos incluídos na revisão.

Autores / ano / país do estudo	Modelo do estudo	População estudada	Intervenção	Principais resultados	Conclusão
Estudo experimental					
Johnny Peppers <i>et al.</i> , 2018, EUA	-Estudo clínico de fase duplo-cego, controlado por veículo, randomizado, multicêntrico. O estudo foi conduzido no Canadá, Japão e Estados Unidos.	- 247 participantes de 12 a 65 anos com diagnóstico clínico de DA com nível de lesão de superfície corporal (%BSA) entre 5 e 35% excluindo o couro cabeludo e ter uma pontuação de IGA de 3 ou mais no início do estudo. - O resultado foi considerado positivo quando a classificação da gravidade da lesão pelo IGA alcançou um score de 0, clara, ou 1, quase clara.	Aplicação via tópica. - Tapinarof creme a 1% uma vez por dia por 12 semanas (n = 41). - Tapinarof creme a 1% duas vezes por dia por 12 semanas (n = 40). - Tapinarof creme a 0,5% uma vez por dia por 12 semanas (n = 41). - Tapinarof creme a 0,5% duas vezes por dia por 12 semanas (n = 43). - Veículo uma vez por dia por 12 semanas (n = 40). - Veículo duas vezes por dia por 12 semanas (n = 42).	- O tratamento com Tapinarof na concentração 1%, aplicado 1x por dia ou 2x por dia, apresentou resultados com diferença estatisticamente significativa, em comparação com os respectivos veículos, a partir da quarta semana. - O tratamento com a formulação de 1% apresentou melhores resultados do que o tratamento com a concentração de 0,5% de Tapinarof. - Foi observado que na semana 12 os resultados foram mais promissores para frequência de aplicação de 2x por dia em ambas concentrações. - Redução da pontuação da escala de classificação numérica (NRS) para prurido em comparação com o veículo em ambas concentrações de Tapinarof.	-A aplicação tópica do agonista do AhR, Tapinarof, apresentou resultados promissores para o tratamento da DA em comparação com o veículo, em ensaio que avaliou a gravidade da doença por meio da pontuação IGA. - O tratamento com a formulação de 1% mostrou melhores resultados em relação ao de 0,5%. - A variação da dose de 0,5% e 1% indicou um perfil de segurança aceitável, sem relatos de reações adversas graves

Legenda: AhR, receptor de hidrocarboneto de arila; EASI, *Eczema Area and Severity Index*; EA, *adverse event*; IGA, *Investigator's Global Assessment*; BSA, *body surface area*; NRS, *numeric rating scale*.

Tabela 2: Resumo dos dados dos artigos incluídos na revisão (continuação).

Autores / ano / país do estudo	Modelo do estudo	População estudada	Intervenção	Principais resultados	Conclusão
Estudo observacional					
Robert Bissonnette <i>et al.</i> , 2018, Canadá, Estados Unidos e Reino Unido.	-Estudo aberto, longitudinal (sequencial de coortes) planejado para avaliar a distribuição sistêmica, segurança e eficácia do Tapinarof crem a 1% e 2%. O estudo foi conduzido em, Montreal, Quebec, Canadá. - 5 Indivíduos receberam pelo menos 1 dose do creme a 2% 6 indivíduos receberam pelo menos 1 dose do creme a 1%	-11 pacientes com critérios de inclusão: %BSA entre 15% e 35% e pontuação IGA de 3 no início do tratamento. - As áreas do corpo tratadas excluíram couro cabeludo e ao redor dos olhos.	Aplicação via tópica. Tapinarof 1% ou 2% duas vezes ao dia por 20 dias. Foi avaliado: - Mudança da linha de base no índice de área e gravidade do eczema (EASI). - Proporção de indivíduos com melhora de > 50% em relação à linha de base no EASI. - Proporção de indivíduos que atingiram um IGA de 0 ou 1 e uma melhora mínima de 2 pontos em relação do IGA da linha de base. - Alteração no prurido pela escala (NRS), em relação à do início do estudo. - Alteração da % de BSA em relação à do início do estudo.	Segurança e tolerabilidade: - A incidência total de eventos adversos (EAs) relacionados à terapia medicamentosa foi similar nas duas coortes, sendo dor de cabeça o sintoma mais relatado. - Três dos 5 participantes que usaram o creme a 2% descontinuaram o tratamento devido à intolerabilidade dos EAs apresentados: dor de cabeça, diarreia, náusea ou vômito. - Dois indivíduos da coorte 2% (40%) e 3 indivíduos da coorte a 1% (50%) apresentaram foliculite, um EA típico observado para o Tapinarof. Eficácia: - Foi observada uma melhora da pontuação de EASI em relação à linha base em todas as coortes. - 20% dos indivíduos que foram tratados com Tapinarof a 2% atenderam a definição de sucesso do tratamento pela avaliação do score de IGA. - 50% dos indivíduos tratados com Tapinarof a 1% alcançaram a classificação de IGA entre 0 e 1. - A %BSA foi reduzida em ambos os grupos. - A redução da pontuação do prurido pela escala NRS foi observada para os tratamentos com ambas as concentrações.	- O estudo apresentou dados promissores sobre a eficácia do Tapinarof para o tratamento de DA, considerando o perfil de melhora mensurado pelas ferramentas utilizadas para avaliar a gravidade da DA. - Quanto à segurança, a concentração de 2% de Tapinarof foi mal tolerada, principalmente devido a eventos sistêmicos.

Legenda: AhR, receptor de hidrocarboneto de arila; EASI, *Eczema Area and Severity Index*; EA, *adverse event*; IGA, *Investigator's Global Assessment*; BSA, *body surface area*; NRS, *numeric rating scale*.

Tabela 2: Resumo dos dados dos artigos incluídos na revisão (continuação).

Autores / ano / país do estudo	Modelo do estudo	População estudada	Intervenção	Principais resultados	Conclusão
Estudo observacional					
Jos P. H. Smits <i>et al.</i> , 2020, Holanda.	-Estudo aberto, com grupo controle tratado com veículo.	-7 Pacientes com dermatite atópica e 10 pacientes saudáveis. - Os critérios de inclusão para os pacientes com DA foram: lesão ativa nas duas fossas cubitais (direita e esquerda) não ter feito o uso de antibióticos 3 meses antes do estudo. - Os critérios de inclusão para os pacientes saudáveis foram: não ter histórico familiar de DA e não ter feito o uso de antibióticos 3 meses antes do estudo.	- Aplicação de creme contendo solução de alcatrão da hulha. - Foi avaliado se o alcatrão da hulha regulava positivamente a expressão de peptídeos antimicrobianos nos queratinócitos via ativação do receptor de AhR. - Foi avaliada a composição da microbiota da pele de pacientes com DA e pacientes saudáveis tratados com creme com alcatrão da hulha.	- <i>Staphylococcus</i> foi o gênero mais abundante (47,6%) identificado na microbiota da pele de pacientes com DA. - O <i>S. aureus</i> representou 34,3% do total de bactérias do gênero <i>Staphylococcus</i> . - A indução de expressão de peptídeos microbianos foi maior no grupo de pacientes tratados com creme contendo alcatrão da hulha.	- Observou-se que na pele de pacientes com DA que foram tratados com creme contendo alcatrão da hulha houve uma mudança na microbiota, se assemelhando à microbiota da pele saudável, sugerindo a remissão clínica da doença.

Legenda: AhR, receptor de hidrocarboneto de arila; EASI, *Eczema Area and Severity Index*; EA, *adverse event*; IGA, *Investigator's Global Assessment*; BSA, *body surface area*; NRS, *numeric rating scale*.

O número de participantes, e local onde foram conduzidos os três estudos incluídos na revisão, PEPPERS *et al.*, 2018, BISSONNETTE *et al.*, 2018 e SMITS *et al.*, 2020, são mostrados na figura abaixo.

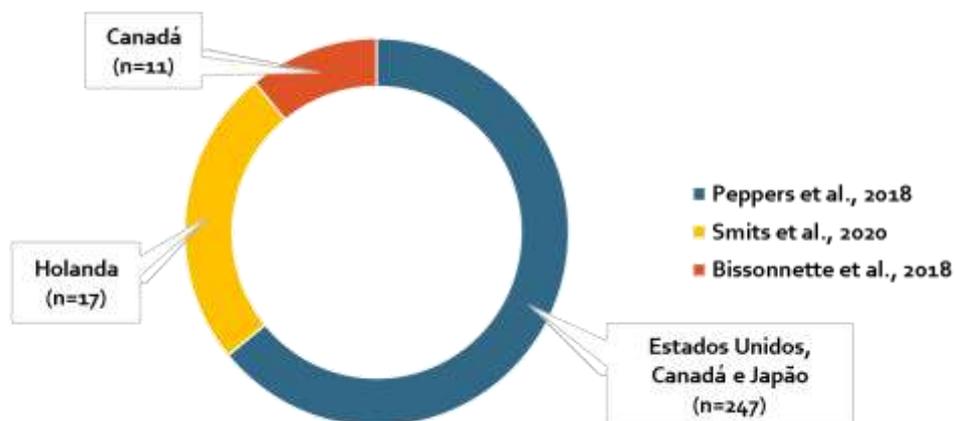


Figura 4. Local e número de participantes dos estudos incluídos na revisão.

O estudo de PEPPERS *et al.*, 2018, é um estudo clínico de fase 2 randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por veículo. O objetivo foi avaliar duas concentrações de Tapinarof (GSK2894512) em creme, 0,5% e 1%, e a frequência de utilização, uma ou duas vezes ao dia por 12 semanas, no tratamento de pacientes com DA.

O IGA foi a ferramenta utilizada neste estudo para avaliar a eficácia do tratamento aplicado. O sucesso do tratamento foi determinado pela observação da gravidade da DA nos pacientes, que alcançaram a classificação de IGA 0, clara, ou 1, quase clara no final do tratamento em relação com os grupos controles, e de maneira secundária este estudo classificou como sucesso no tratamento pacientes que alcançaram redução da pontuação EASI $\geq 75\%$ em relação ao grupo controle.

O estudo de BISSONNETTE *et al.*, publicado em 2018, é um estudo aberto, sequencial de 2 coortes, planejado para estudar a distribuição sistêmica, segurança e eficácia do Tapinarof creme nas concentrações de 1% e 2%, aplicado 2 vezes ao dia por 20

dias. Os seguintes parâmetros foram avaliados neste estudo: mudança nos valores iniciais basais de EASI, proporção de indivíduos com melhora > 50% em relação ao EASI apresentado pelos pacientes no início do estudo, proporção de indivíduos que atingiram pontuação IGA de 0 ou 1 e uma melhora mínima de 2 pontos em relação ao IGA da linha base, a pontuação de prurido, que foi mensurada pela escala NRS e, por fim, a % de BSA afetada, que foi descrita sucintamente.

O estudo de SMITS *et al.*, 2020 é um estudo observacional do tipo coorte, aberto, com grupo controle tratado com veículo. O estudo avaliou se o alcatrão da hulha regulava positivamente a expressão de peptídeos antimicrobianos nos queratinócitos via ativação do receptor de AhR, e a composição da microbiota da pele de pacientes com DA e pacientes saudáveis tratados com creme com alcatrão da hulha. Tendo em vista os benefícios na melhora do fenótipo da dermatite atópica, resultante da ativação do receptor de hidrocarboneto de arila com o agonista alcatrão da hulha, este estudo não quantificou a melhora clínica da dermatite atópica utilizando as ferramentas de gravidade da DA, e, devido a este fato, os resultados deste estudo serão apresentados separadamente dos estudos de BISONNETTE *et al.*, 2018 e PEPPERS *et al.*, 2018.

A Figura 5 resume o número de participantes, concentração dos agonistas do receptor de hidrocarboneto de arila utilizados no tratamento e a frequência de aplicação dos mesmos nos grupos de intervenção de cada estudo.

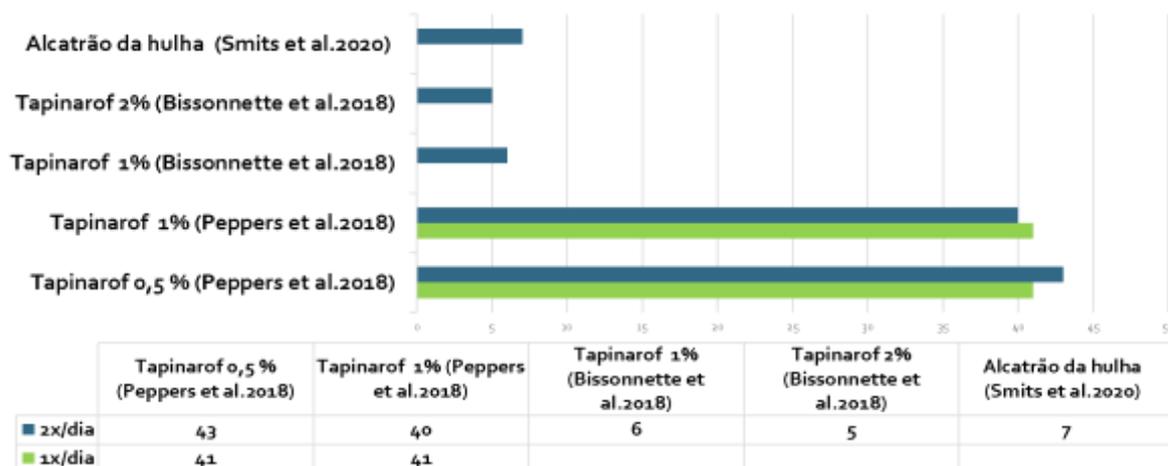


Figura 5. Número de participantes e características dos grupos de intervenção de cada estudo incluído na revisão.

Em termos de IGA, os resultados do estudo de PEPPERS *et al.*, 2018, mostraram uma melhora da DA após o tratamento com Tapinarof em ambas as concentrações estudadas, comparadas com o veículo, a partir da segunda semana de tratamento. No geral, os grupos tratados com concentração de 1% mostraram uma taxa de resposta mais alta do que os grupos tratados com concentração de 0,5%. A influência da frequência de aplicação foi observada na semana 12, quando os resultados observados foram melhores para a frequência de aplicação de 2 vezes por dia na concentração de 1%; 53% dos pacientes alcançaram pontuação de IGA de 0 ou 1 com a utilização do Tapinarof 1% duas vezes ao dia, e 46% dos pacientes apresentaram a mesma melhora com a aplicação de Tapinarof 1% uma vez ao dia.

As diferenças estatisticamente significativas foram observadas a partir da quarta semana de tratamento com Tapinarof na concentração 1%, 1 ou 2 vezes por dia, em comparação com os respectivos veículos. A porcentagem de pacientes em que foi observada uma melhora após o tratamento com Tapinarof 1% duas vezes ao dia (53%) foi significativamente maior na décima segunda semana em comparação com o resultado

observado para o grupo tratado com o veículo duas vezes ao dia (24%) no mesmo período de tempo.

Em síntese, a pesquisa de PEPPERS *et al.*, 2018, forneceu dados positivos de eficácia em termos de score de IGA com a redução de da pontuação inicial de 3 pontos para pontuação final de 0 ou 1 atendendo a classificação de terapia bem-sucedida. O grupo que foi tratado com Tapinarof 1% apresentou melhora estatisticamente significativa em relação ao respectivo grupo controlado por veículo, a partir da quarta semana de tratamento. Os resultados da última semana de tratamento são representados na Figura 6.

O estudo de BISONNETTE *et al.*, publicado em 2018, mostrou que apenas 1 (20%) dos 5 indivíduos que receberam o creme a 2% e 3 dos 6 indivíduos (50%) que receberam o creme a 1% atenderam à definição de terapia bem-sucedida no dia 21 (pontuação IGA de 0 ou 1 e uma redução de 2 graus). Em ambas as coortes, foi observada uma diminuição na porcentagem de BSA.

Os resultados da última semana de tratamento dos dois estudos (PEPPERS *et al.*, 2018; BISONNETTE *et al.*, 2018) são mostrados na Figura 6.

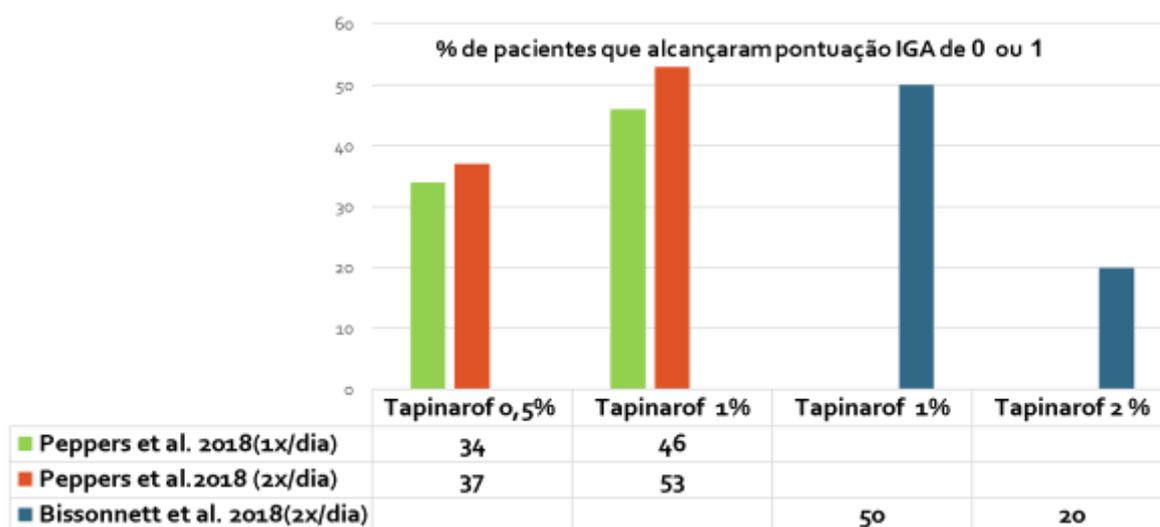


Figura 6. Porcentagem de pacientes que atenderam a pontuação IGA = 0 ou 1 na última semana de tratamento com o Tapinarof.

No estudo de PEPPERS *et al.*, 2018, a redução de 75% ou mais da pontuação EASI foi considerada como sucesso na terapia. Na 12ª semana do estudo foi observado que no grupo tratado com 1% de Tapinarof, 60% (2x/dia) e 51% (1x/dia) alcançaram a redução almejada, e no grupo tratado com 0,5 % de Tapinarof, 51% (2x/dia) e 39% (1x/dia) atingiram a redução esperada da pontuação EASI em comparação com os veículos 26% (2x/dia) e 25% (1x/dia).

No estudo de BISSONNETTE *et al.*, 2018, foi observada uma diminuição progressiva na pontuação total média do EASI entre os dias 3 e 21 na coorte de 2%. Esse dado foi baseado apenas nos dados dos indivíduos que completaram 21 dias de tratamento, pois neste grupo ocorreu a evasão de 3 participantes, totalizando uma amostragem final de 2 participantes.

O tratamento bem-sucedido foi pré-definido como uma redução > 50% no EASI total basal alcançado no dia 21. Um indivíduo teve uma redução de 69% no dia 14 e de 83% no dia 21, enquanto o outro alcançou uma redução > 50% no EASI total basal no dia 7 que foi mantido até o dia 21. Já os 3 indivíduos que tiveram o tratamento interrompido no dia 1 também tiveram uma redução na pontuação total no EASI, sendo que um alcançou 52% de melhora no dia 7, e outro mostrou 59% de melhora no dia 3 (BISSONNETTE *et al.*, 2018).

Os resultados de eficácia da coorte de 1%, avaliados pelo nível de EASI, mostraram uma redução na pontuação deste parâmetro ao longo do tempo de tratamento em relação à linha de base. Todos os pacientes atingiram melhora > 50% no EASI depois do décimo quarto dia de tratamento (BISSONNETTE *et al.*, 2018).

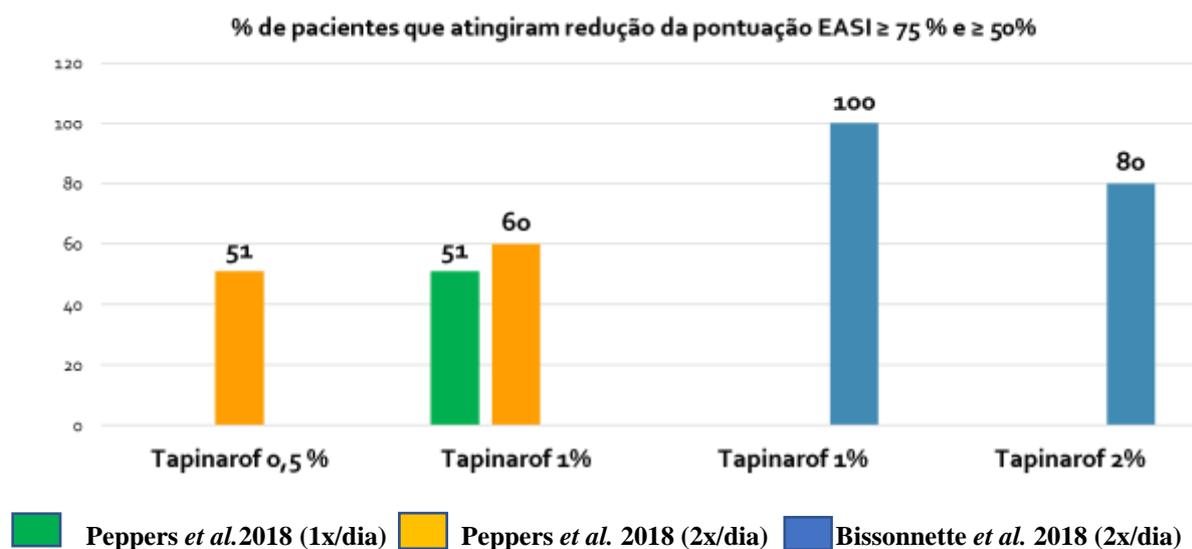


Figura 7. Porcentagem de pacientes que atingiram redução da pontuação EASI $\geq 75\%$ (PEPPERS *et al.*, 2018) ou $\geq 50\%$ (BISSONNETTE *et al.*, 2018).

As avaliações de segurança de uso abordaram a incidência e frequência dos eventos adversos (EAs), os EAs graves e a tolerabilidade ao tratamento. Os pacientes foram monitorados por parâmetros laboratoriais clínicos, sinais vitais, alterações no eletrocardiograma (ECG) e exames físicos em ambos os estudos, PEPPERS *et al.*, 2018 e BISSONNETTE *et al.*, 2018.

A respeito dos dados sobre a segurança do tratamento com Tapinarof no estudo de PEPPERS *et al.*, 2018, os EAs foram relatados como de intensidade leve a moderada em 51% dos pacientes no geral, (70% com Tapinarof 1% duas vezes ao dia, 54% com Tapinarof 1% uma vez ao dia, 47% com Tapinarof 0,5% duas vezes ao dia, 56% com Tapinarof 0,5% uma vez ao dia, 45% com veículo duas vezes ao dia e 38% com veículo uma vez ao dia). Esses dados estão mostrados na Figura 8.

No estudo de BISSONNETTE *et al.*, 2018, a incidência de eventos adversos (EAs) foi análogo em ambas as coortes. As dores de cabeça foram o evento adverso mais incidente, relatado por 3 dos 5 indivíduos que receberam creme a 2% e 6 de 6 indivíduos que receberam creme a 1%. Dois indivíduos tratados com creme a 2% de Tapinarof (40%)

e 3 indivíduos tratados com creme a 1% (50%) apresentaram foliculite, um EA frequentemente observado com a utilização de Tapinarof. Os dados estão apresentados na Figura 8.

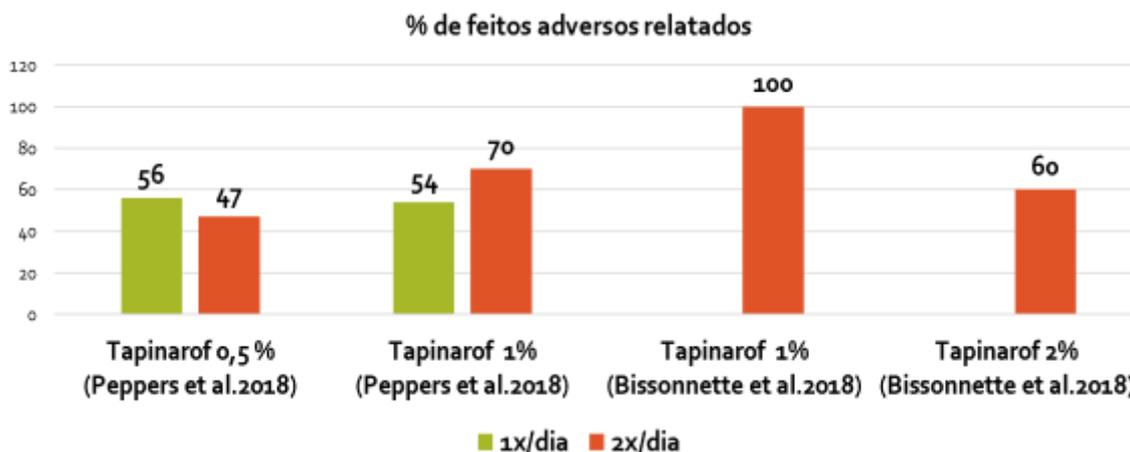


Figura 8. Porcentagem de efeitos adversos relatados para o uso de Tapinarof em cada estudo.

A utilização do Tapinarof na dermatite atópica apresentou dados preliminares de segurança, tanto no estudo de *BISSONNETTE et al.*, 2018, quanto no estudo de *PEPPERS et al.*, 2018. Os efeitos adversos mais relatados foram dor de cabeça, foliculite, náuseas e vômitos. Em um panorama geral de todas as concentrações avaliadas, 0,5%, 1% e 2% de Tapinarof, esta última foi a menos tolerada. Entretanto, não foram relatadas reações adversas graves em nenhum dos grupos tratados com o Tapinarof em comparação com os grupos tratados com veículo.

Diante disso, o estudo de *BISSONNETTE et al.*, 2018, assim como o estudo de *PEPPERS et al.*, 2018, forneceram dados de eficácia de uso do Tapinarof no controle da dermatite atópica. Foi observado melhora da doença com base em todas as ferramentas utilizadas para mensurar a gravidade da DA; porém, devido ao modelo do estudo de *BISSONNETTE et al.*, 2018 e ao pequeno número de participantes, não foi possível comprovar a eficácia do tratamento. Ainda assim, estes dados validam este agonista do

receptor de hidrocarboneto de arila como uma alternativa de tratamento e motivam a realização estudos futuros.

Outra característica observada no estudo de PEPPERS *et al.*, 2018, foi a redução da pontuação da escala de classificação numérica (NRS) para prurido, observada para os tratamentos com ambas as concentrações de Tapinarof e frequências de aplicação em comparação com os veículos. No estudo de BISSONNETTE *et al.*, 2018 a redução do prurido avaliada pela pontuação da escala NRS foi observada para o tratamento com Tapinarof em ambas as concentrações, 1 e 2%.

Tendo em vista que a dermatite atópica é uma doença em que o tratamento visa o controle dos sintomas, o controle do prurido na DA é uma peça-chave no tratamento, devido ao impacto na qualidade de vida do paciente e agravamento da doença que este sintoma pode provocar. Os dados de ambos os estudos apontaram resultados benéficos por meio da redução de prurido pela escala NRS em relação à linha de base.

O estudo de SMITS *et al.*, 2020, comprovou que a pele de pacientes com DA tem quantidades abundantes de *Staphylococcus* spp. em relação à pele de pacientes saudáveis. Este parâmetro foi correlacionado com o escore de EASI, de avaliação da gravidade da dermatite atópica, indicando que pacientes com escores de EASI altos possuem maiores porcentagens de *Staphylococcus* spp. na composição da microbiota da pele.

Foram observados maiores índices de expressão dos peptídeos antimicrobianos por queratinócitos devido à ativação do receptor de hidrocarboneto de arila, em indivíduos tratados com creme contendo alcatrão da hulha na composição. O aumento da expressão de peptídeos antimicrobianos por queratinócitos na pele é bastante benéfico, pois reduz a susceptibilidade da infiltração da pele por microrganismos, contribuindo para uma diminuição dos casos de infecções e inflamações (SMITS *et al.*, 2020).

É preciso destacar que o Tapinarof 1% em adultos já foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da psoríase em qualquer nível de gravidade (CHIRICOZZI, 2022), entretanto, o uso do Tapinarof na dermatite atópica ainda está sendo investigado. Atualmente, três ensaios clínicos randomizados sobre a utilização do Tapinarof na dermatite atópica em crianças e adultos estão sendo conduzidos (KEAM, 2022).

É de extrema importância o desenvolvimento de novas opções de tratamento para a DA, visto a necessidade de ampliar a conduta de terapia farmacológica atual, devido à unânime preocupação com os efeitos adversos relacionados à principal classe de medicamento utilizada, os corticosteroides.

Conclui-se, então, que os resultados dos estudos analisados nesta revisão, sobre a utilização de agonistas (Tapinarof e alcatrão de hulha) do receptor de hidrocarboneto de arila, no tratamento da dermatite atópica, forneceram boas expectativas quanto ao uso de terapias alternativas que visam esse receptor como um alvo terapêutico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDALLAH, Florence; MIJOUIN Lily; PICHON, Chantal. Skin Immune Landscape: Inside and Outside the Organism, Mediators of Inflammation, vol. 2017, Article ID 5095293, 17 pages, 2017.

ABOLHASANI, Ruhollah; ARAGHI, Farnaz; TABARY, Mohammadreza; ARYANNEJAD, Armin; MASHINCHI, Baharnaz; ROBATI, REZA M. The impact of air pollution on skin and related disorders: A comprehensive review. **Dermatologic Therapy**, vol. 34, p. e14840, 2021.

ALAM, Md Jahangir; XIE, Liang; YAP, Yu-Anne; MARQUES, Francine Z.; ROBERT, Remy. Manipulating Microbiota to Treat Atopic Dermatitis: Functions and Therapies. **Pathogens**, vol. 11, no. 6, p. 642, 2 Jun. 2022a.

ANTUNES, Adriana A.; SOLÉ, Dirceu; CARVALHO, Vânia O.; BAU, Ana E. Kiszewski; KUSCHNIR, Fábio C.; MALLOZI, Márcia C.; MARKUS, Jandrei R.; SILVA, Maria G. Nascimento E; PIRES, Mário C.; MELLO, Marice E. El Achkar; ROSÁRIO FILHO, Nelson A.; SARINHO, Emanuel S. Cavalcanti; CHONG-NETO, Herberto J.; RUBINI, Norma P. M.; SILVA, Luciana R. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, vol. 1, no. 2, 2017.

BISSONNETTE, Robert; VASIST, Lakshmi S.; BULLMAN, Jonathan N.; COLLINGWOOD, Therese; CHEN, Geng; MAEDA-CHUBACHI, Tomoko. Systemic Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of Topical AhR Agonist Tapinarof: Results of a Phase 1 Study. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, vol. 7, no. 5, p. 524–531, 1 Feb. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados**. 93 p.: il, 2021.

CABANILLAS, Beatriz; BREHLER, Ann-Christin; NOVAK, Natalija. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, vol. 17, no. 4, p. 309–315, 2017.

CARVALHO, Vânia; SOLÉ, Dirceu; ANTUNES, Adriana A.; BAU, Ana E. Kiszewski; KUSCHNIR, Fábio C; MALLOZI, Márcia C.; MARKUS, Jandrei R.; SILVA, Maria G. Nascimento; MELLO, Mário C. Pires; ACHKAR, Marice E. El; FILHO, Nelson A. Rosário; SARINHO, Emanuel S. Cavalcanti; CHONG-NETO, Herberto J.; SILVA, Luciana R.; RUBINI, Norma P. M. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 2, 2017.

CHIRICOZZI, Andrea. Psoríase - Sintomas, diagnóstico e tratamento | BMJ Best Practice. Sep. 2022. **bestpractice.bmj.com**. Available at: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/74?q=Psor>. Accessed on: 1 Feb. 2023.

DEBIŃSKA, Anna. New Treatments for Atopic Dermatitis Targeting Skin Barrier Repair via the Regulation of FLG Expression. **Journal of Clinical Medicine**, vol. 10, no. 11, p. 2506, 5 Jun. 2021.

DENISOW-PIETRZYK, Marta. Human Skin Reflects Air Pollution – a Review of the Mechanisms and Clinical Manifestations of Environment-Derived Skin Pathologies. **Polish Journal of Environmental Studies**, vol. 30, no. 4, 1 Jun. 2021.

FURUE, Masutaka. Regulation of Filaggrin, Loricrin, and Involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: Pathogenic Implications in Atopic Dermatitis. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 21, no. 15, p. 5382, 29 Jul. 2020.

FURUE, Masutaka; CHIBA, Takahito; TSUJI, Gaku; ULZII, Dugarmaa; KIDO-NAKAHARA, Makiko; NAKAHARA, Takeshi; KADONO, Takafumi. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. **Allergology International**, vol. 66, no. 3, p. 398–403, Jul. 2017.

FURUE, Masutaka; HASHIMOTO-HACHIYA, Akiko; TSUJI, Gaku. Aryl Hydrocarbon Receptor in Atopic Dermatitis and Psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 20, no. 21, p. 5424, 31 Oct. 2019.

FURUE, Masutaka; NAKAHARA, Takeshi. Revival of AHR Agonist for the Treatment of Atopic Dermatitis: Tapinarof. **Current Treatment Options in Allergy**, vol. 7, no. 3, p. 414–421, 11 May 2020

GREWE, Markus; BRUIJNZEEL-KOOMEN, Carla A.F.M; SCHÖPF, Erwin; THEPEN, Theo; LANGEVELD-WILDSCHUT, Alice G; RUZICKA, Thomas; KRUTMANN, Jean. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. **Immunology Today**, vol. 19, no. 8, p. 359–361, Aug. 1998

KABASHIMA, Kenji; OTSUKA, Atsushi; NOMURA, Takashi. Linking air pollution to atopic dermatitis. **Nature Immunology**, vol. 18, no. 1, p. 5–6, Jan. 2017.

KEAM, Susan J. Tapinarof Cream 1%: First Approval. **Drugs**, vol. 82, no. 11, p. 1221–1228, Jul. 2022.

MANDLIK, Deepa S.; MANDLIK, Satish K. Atopic dermatitis: new insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, vol. 43, no. 2, p. 105–125, 28 Feb. 2021.

ORANJE, A.P.; GLAZENBURG, E.J.; WOLKERSTORFER, A.; DE WAARD-VAN DER SPEK, F.B. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. **British Journal of Dermatology**, vol. 157, no. 4, p. 645–648, Oct. 2007

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, 2021.

PAIVA, Renata. **CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL DE MONÓCITOS: COMPARAÇÃO DA FENOTIPAGEM ENTRE ADULTOS E CRIANÇAS SADIAS E EM CRIANÇAS PORTADORAS DE DERMATITE ATÓPICA**. [S. l.: s. n.], 2016.

PEPPERS, Johnny; PALLER, Amy S.; MAEDA-CHUBACHI, Tomoko; WU, Sterling; ROBBINS, Kevin; GALLAGHER, Kelly; KRAUS, John E. A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, vol. 80, no. 1, p. 89-98.e3, Jan. 2019.

PÓVOA, Guilherme; DINIZ, Lucia Martins. O Sistema do Hormônio de Crescimento: interações com a pele. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, vol. 86, no. 6, p. 1159–1165, Dec. 2011.

PUAR, Neha; CHOVIYIYA, Raj; PALLER, Amy S. New treatments in atopic dermatitis. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, vol. 126, no. 1, Aug. 2020.

QIN, Deqiao; MA, Ling; QIN, Li. Potential Role of the Epidermal Differentiation Complex in the Pathogenesis of Psoriasis. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, vol. 27, no. 12, p. 325, 20 Dec. 2022.

REHAL, Balvinder; ARMSTRONG, April. Health Outcome Measures in Atopic Dermatitis: A Systematic Review of Trends in Disease Severity and Quality-of-Life Instruments 1985–2010. **PLoS ONE**, vol. 6, no. 4, p. e17520, 13 Apr. 2011.

SANTOS COSTA, Cristiana. **Influência do microbioma no desenvolvimento de Dermatite Atópica e Psoríase**. 2021.

SIEGFRIED, Elaine; KORMAN, Neil; MOLINA, Carmen; KIANIFARD, Farid; ABRAMS, Ken. Safety and efficacy of early intervention with pimecrolimus cream 1% combined with corticosteroids for major flares in infants and children with atopic dermatitis. **Journal of Dermatological Treatment**, vol. 17, no. 3, p. 143–150, 1 Jan. 2006.

SMITS, J. P. H.; EDERVEEN, Thomas H. A.; RIKKEN, Gijs; BRINK, Noa J. M. van den; VLIJMEN-WILLEMS, Ivonne M. J. J. van; BOEKHORST, Jos; KAMSTEEG, Marijke; SCHALKWIJK, Joost; HIJUM, Sacha A. F. T. van; ZEEUWEN, Patrick L. J. M.; BOGAARD, Ellen H. van den. Targeting the Cutaneous Microbiota in Atopic Dermatitis by Coal Tar via AHR-Dependent Induction of Antimicrobial Peptides. **Journal of Investigative Dermatology**, vol. 140, no. 2, p. 415-424.e10, 1 Feb. 2020.

TALBOT, Jhimmy. **Estudo de associação entre polimorfismos genéticos no Receptor de Hidrocarbonetos de Arila (AhR) e o desenvolvimento da Artrite Reumatóide**. 2011. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

TOLEDO-ORTIZ, Gabriela; HUQ, Enamul; QUAIL, Peter H. The Arabidopsis Basic/Helix-Loop-Helix Transcription Factor Family. **The Plant Cell**, vol. 15, no. 8, p. 1749–1770, 14 Jul. 2003.

TSAKOK, T.; WOOLF, R.; SMITH, C.H.; WEIDINGER, S.; FLOHR, C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. **British Journal of Dermatology**, vol. 180, no. 3, p. 464–474, 10 Oct. 2018.

ANEXO 1 – Artigos excluídos após leitura na íntegra com os motivos de exclusão de cada artigo.

Tabela 3. Motivo da exclusão dos artigos da revisão.

Título do artigo	DOI	Motivo da exclusão
Tapinarof Cream 1% for Extensive Plaque Psoriasis: A Maximal Use Trial on Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics.	10.1007/s40257-021-00641-4	A patologia estudada é distinta da buscada pelo presente estudo.
A phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of plaque psoriasis: Secondary efficacy and patient-reported outcomes.	10.1016/j.jaad.2020.04.181	A patologia estudada é distinta da buscada pelo presente estudo.
Benvitimod for the treatment of psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	10.1111/dth.15957	A patologia estudada é distinta da buscada pelo presente estudo.
Efficacy and patient-reported outcomes from a phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of adolescents and adults with atopic dermatitis.	10.1016/j.jaad.2020.05.135	O artigo reporta o mesmo estudo publicado por Peppers et al., 2018.
Dermal Safety of Tapinarof Cream 1%: Results From 4 Phase 1 Trials.	10.36849/JDD.6627	Estudo não apresenta dados para avaliação dos desfechos estabelecidos.

Referências bibliográficas

EHSAN, Muhammad; REHMAN, Aqeeb Ur; ATHAR, Farwa; MUSTAFA, Biah; JAVED, Haseeba; CHEEMA, Huzaiifa Ahmad; AYYAN, Muhammad; SHAHID, Abia; JAFAR, Uzair; GOLDUST, Mohamad. Benvitimod for the treatment of psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Dermatologic Therapy**, vol. 35, no. 12, Nov. 2022.

JETT, John E.; MCLAUGHLIN, Michael; LEE, Mark S.; PARISH, Lawrence Charles; DUBOIS, Janet; RAOOF, Tooraj Joseph; TABOLT, Glenn; WILSON, Timothy; SOMERVILLE, Matthew C.; DELLAMAESTRA, Wayne; PISCITELLI, Stephen C.

Tapinarof Cream 1% for Extensive Plaque Psoriasis: A Maximal Use Trial on Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics. **American Journal of Clinical Dermatology**, vol. 23, no. 1, p. 83–91, 28 Oct. 2021.

JETT, John; MCLAUGHLIN, Michael; WILSON, Timothy; SOMERVILLE, Matthew; DELLAMAESTRA, Wayne; RUBENSTEIN, David; PISCITELLI, Stephen. Dermal Safety of Tapinarof Cream 1%: Results From 4 Phase 1 Trials. **Journal of drugs in dermatology: JDD**, vol. 21, no. 10, p. 1084–1090, 1 Oct. 2022.

PALLER, Amy S.; STEIN GOLD, Linda; SOUNG, Jennifer; TALLMAN, Anna M.; RUBENSTEIN, David S.; GOODERHAM, Melinda. Efficacy and patient-reported outcomes from a phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of adolescents and adults with atopic dermatitis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, vol. 84, no. 3, p. 632–638, 1 Mar. 2021.

STEIN GOLD, Linda; BHATIA, Neal; TALLMAN, Anna M.; RUBENSTEIN, David S. A phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of plaque psoriasis: Secondary efficacy and patient-reported outcomes. **Journal of the American Academy of Dermatology**, vol. 84, no. 3, p. 624–631, Mar. 2021.