

# A relação entre dermatite atópica e sintomas depressivos

Marcelo Alcântara de Passos Junior<sup>1</sup>, Alécio Vinícius Sá Gomes e Farias<sup>2</sup>, Gean dos Reis Antunes<sup>3</sup>, Marcos Vinicius Maceno e Silva<sup>4</sup>, Tânia Rita Moreno de Oliveira Fernandes<sup>5</sup>

## RESUMO

**Introdução:** O quadro da dermatite atópica (DA) é caracterizado por prurido crônico de evolução flutuante, que pode resultar em distúrbios no padrão de sono e em estigmatização social devido à presença de lesões visíveis e recidivantes, as quais tendem a se tornar progressivamente liquenificadas. Fatores como os já citados e outros associados, como incapacidade laboral, falta de concentração ao longo do dia e isolamento apresentam-se como profundos impactantes para a saúde mental do paciente, podendo resultar em baixa autoestima, depressão e frustração. Além disso, sabe-se que a DA é uma doença essencialmente inflamatória, ao mesmo tempo em que estudos recentes demonstram papel de citocinas no desenvolvimento de síndromes depressivas, podendo haver correlação causal entre os quadros por vias inflamatórias. **Objetivos:** Essa revisão sistemática de literatura objetivou analisar a relação entre dermatite atópica e sintomas depressivos, identificando possíveis mecanismos responsáveis por essa ligação. **Métodos:** A busca foi feita entre 17/11/2020 e 18/11/2020 seguindo o modelo PRISMA e utilizando as bases PUBMED, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) - IBICS, LILACS e CUMED - e EMBASE. As palavras-chave "Depression" e "Atopic Eczema", em conjunto com seus termos MeSh e DECS, foram utilizadas e associadas através do método booleano. Critérios para inclusão foram definidos como artigos que são ensaios clínicos ou observacionais envolvendo grupo de pacientes com dermatite atópica e grupo controle, que pôde ser constituído pelo próprio grupo com dermatite atópica, porém, após intervenção. Os sintomas depressivos precisavam ser medidos por escalas ou terem critérios para diagnóstico de síndrome depressiva estabelecidos. A seleção foi feita por todos os autores de forma independente, sendo discordâncias solucionadas por consenso. **Resultados:** Ao final, quinze estudos restaram, os quais foram classificados entre aqueles que comparam tratamentos e seus desfechos relacionados à depressão e DA, aqueles que propõem DA como agravante de sintomas depressivos, aqueles que propõem sintomas depressivos como agravantes da DA e aqueles que trazem análises estatísticas sem estabelecer claramente onde reside a relação de causalidade entre os dois quadros. **Conclusões:** Diversos estudos mostraram a existência de relação entre o quadro de DA e sintomas depressivos em vias distintas, tanto analisando a DA como agravante de sintomas depressivos como vice-versa. A partir dessa perspectiva, é possível que haja uma causalidade bidirecional cíclica, na qual um constante feedback positivo gera piora de ambos os quadros até que a abordagem adequada seja tomada, evidenciando a importância da abordagem multidisciplinar para esses pacientes.

**Palavras-chave:** Eczema atópico, Dermatite atópica, Depressão, Sintomas depressivos.

## INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença dermatológica inflamatória com apresentação clínica caracteristicamente marcada pelo quadro de prurido crônico intermitente, de forma que, devido à presença de lesões visíveis e recidivantes com tendência a liquenificação progressiva, pode resultar em estigmatização social e alterações do padrão de sono<sup>1</sup>. Outros fatores associados podem causar baixa autoestima, depressão e frustração, como incapacidade laboral, falta de concentração ao longo do dia e isolamento<sup>2,3</sup>. Além de a dermatite atópica ser uma comorbidade marcada pela inflamação crônica da pele a partir de vias Th2, estudos recentes demonstram que sua caracterização inflamatória pode ter caráter sistêmico<sup>4</sup>, da mesma maneira que evidências crescentes indicam o papel de citocinas inflamatórias no quadro de depressão<sup>5,6,7</sup>. Por outro lado, considerando ainda não ser possível estabelecer claramente onde reside a relação de causalidade entre DA e transtornos psiquiátricos, ao mesmo tempo que já é bem constatado existir relação entre eles, há a possibilidade de mecanismos secundários às doenças mentais acentuarem a dermatose<sup>4,8</sup>. A magnitude exata dessa associação ainda necessita ser elucidada.

É fundamental, também, frisar as diferenças entre tristeza e depressão para melhor definição do que está sendo abordado. A primeira se refere a um estado emocional momentâneo, que possui eventos desencadeantes como perdas, decepções, distúrbios de saúde e diversos outros. Já a segunda, é uma síndrome clínica caracterizada por sintomas como apatia, desesperança, indiferença e humor predominantemente deprimido por, pelo menos, duas semanas<sup>9</sup>.

Embora existam diversas escalas distintas capazes de mensurar os níveis dos sintomas depressivos, o diagnóstico de depressão unipolar, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição (DSM-5)<sup>9</sup>, é estabelecido na presença de critérios específicos, que vão além de alterações de humor e incluem, por exemplo, aspectos cognitivos e psicomotores. Ainda nessa perspectiva patológica, a depressão pode se apresentar de formas diversas, como transtorno depressivo maior e distímia, ou pode se encontrar dentro de outras condições clínicas, como no transtorno bipolar<sup>9</sup>.

Tendo em vista tais evidências, essa revisão sistemática de literatura objetivou analisar a relação entre dermatite atópica e sintomas depressivos, identificando possíveis mecanismos responsáveis por essa ligação.

## MATERIAL E MÉTODOS

### *Fontes de informação e estratégias de busca*

O estudo é uma revisão sistemática de literatura sobre a relação entre dermatite atópica e sintomas depressivos, feito com base na metodologia PRISMA<sup>10</sup> e sem protocolo registrado. Na etapa de identificação, os artigos foram encontrados utilizando-se as bases de dados da PUBMED, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) - IBECs, LILACS e CUMED - e EMBASE para estudos que analisassem pacientes com dermatite atópica ao mesmo tempo em que se constatava diagnóstico de depressão ou se mensurava seus sintomas depressivos. As palavras-chave inseridas foram "Depression" e seus respectivos termos MeSh e DECS associados entre si com o operador booleano "OR". Da mesma maneira, o termo "Atopic Eczema" e seus respectivos termos MeSh e DECS foram submetidos ao operador descrito e, ao fim, através do operador "AND", os dois conjuntos explicitaram sua interseção de resultados.

### *Critérios de elegibilidade*

Foram incluídos estudos observacionais ou ensaios clínicos que possibilitassem investigar a possível relação entre dermatite atópica e sintomas depressivos ou depressão, tendo como base a presença de indivíduos portadores de DA, dentre os quais os níveis de sintomas depressivos foram quantificados por escores e comparados a um grupo controle ou ao próprio grupo depois de intervenção. Não houve critérios baseados nas datas de publicação, tamanho dos estudos, idade dos pacientes ou status de publicação. Foram considerados critérios de exclusão: não haver portadores de DA dentre os indivíduos estudados, não se propor quantificar com escores de sintomas depressivos ou não estabelecer critério para diagnóstico de depressão ou síndrome depressiva e literatura que não estivesse nem em português nem em inglês ou artigos que não fossem ensaios clínicos ou estudos observacionais.

### *Seleção dos estudos e extração de dados*

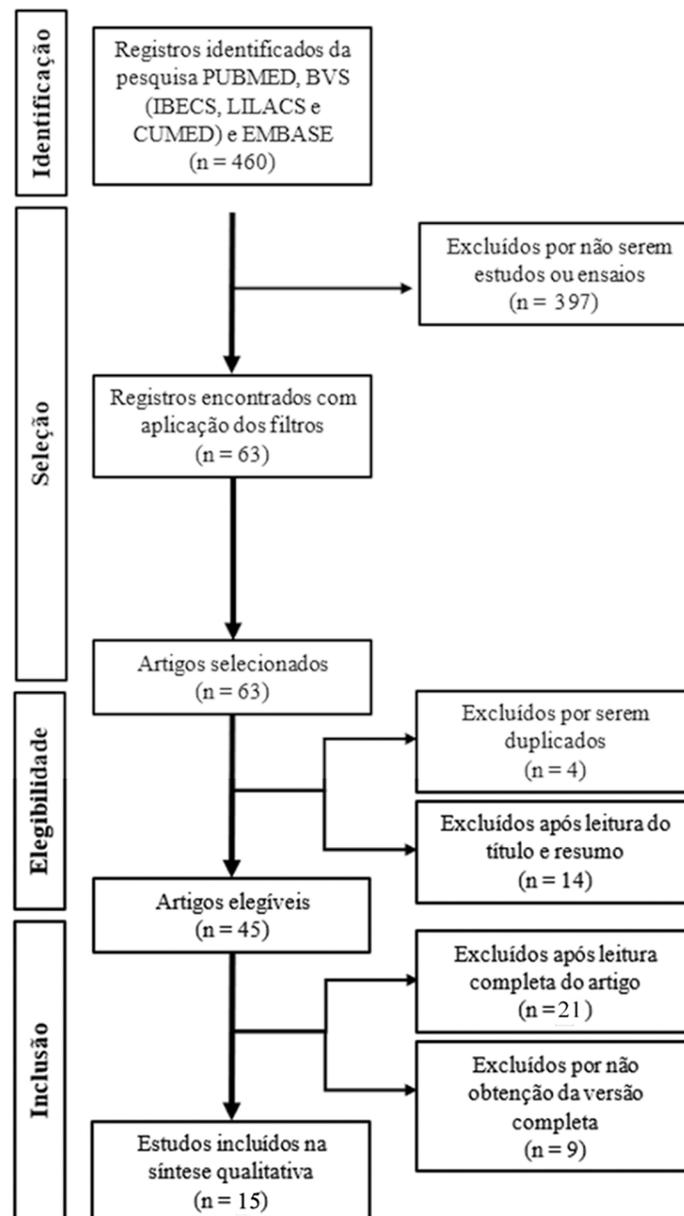
Considerando os critérios de elegibilidade e de exclusão, os estudos foram selecionados em dois passos, sendo o primeiro a leitura de título e resumo e o segundo a leitura do texto completo.

Todas as etapas foram realizadas paralelamente e individualmente por todos os autores. Discordâncias foram debatidas e definidas por consenso.

Dos estudos inclusos, foram extraídos desfechos elencando o quadro de DA e depressão, por mera análise estatística ou por relação causal. As características dos estudos selecionados como referência, critério de diagnóstico ou estratificação de DA, tipo de estudo, número de indivíduos analisados, escala de quantificação de sintomas depressivos e desfecho foram sumarizados nas tabelas do artigo. O Fluxograma da busca e seleção de literatura está descrito na Figura 1.

### Análise de vieses

Para análises dos vieses dos ensaios clínicos inclusos, optou-se pelo uso da ferramenta *Risk of bias for non-randomized studies of interventions* (ROBINS-I) para os ensaios não-randomizados, e *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2)<sup>11</sup> para os que foram randomizados, avaliando o risco de randomização, problemas de alocação, cegamento dos participantes e da equipe, cegamento de desfechos, dados faltantes, entre outros.



**Figura 1.** Fluxograma da busca e seleção de estudos de dermatite atópica e sintomas depressivos.

Por outro lado, visando estratificar o risco de viés dos estudos observacionais, foi utilizado o método *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)<sup>12</sup>, que utiliza parâmetros de seleção, comparação e exposição ou desfecho, a depender do tipo de metodologia utilizada. Foram considerados artigos com baixo poder quantitativo aqueles que apresentaram alto risco de viés em qualquer um dos algoritmos usados, sendo o

ponto de corte inferior para o NOS a obtenção de zero estrelas em pelo menos um dos domínios qualificados ou a presença de pontuação vermelha em pelo menos um dos domínios para RoB 2 e ROBINS-I.

A avaliação foi realizada de forma independente e paralela por todos os autores, sendo as discordâncias resolvidas por consenso. Os resultados foram sumarizados nas Tabelas 1 e 2.

**Tabela 1.** Risco de viés para estudos observacionais

Referência	Newcastle-Ottawa Scale			Risco de viés
	Seleção	Comparabilidade	Exposição	
Arima et al. (2005) <sup>13</sup>	**	*	**	Moderado
Dalgard et al. (2015) <sup>14</sup>	**	*	*	Moderado
Zachariae et al. (2012) <sup>15</sup>	**	*	**	Moderado
Brenaut et al. (2019) <sup>16</sup>	**	*	***	Moderado
Lind et al. (2014) <sup>17</sup>	**	*	**	Moderado
Simpson et al. (2018) <sup>18</sup>	****	*	**	Baixo
Sicras-Mainar et al. (2018) <sup>19</sup>	**	**	***	Moderado
Poot et al. (2011) <sup>20</sup>	**	**	***	Moderado
Kim S-H et al. (2015) <sup>21</sup>	****	*	***	Baixo
Eckert et al. (2019) <sup>22</sup>	**	*	**	Moderado

Notas: O critério para se determinar baixo risco de viés foi 3 ou 4 estrelas no domínio seleção + 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade + 2 ou 3 estrelas no domínio de exposição; para se determinar risco de viés moderado, são necessárias 2 estrelas no domínio de seleção + 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade + 2 ou 3 estrelas no domínio de exposição; para se determinar alto risco de viés, é necessário 0 estrelas em pelo menos um dos domínios.

**Tabela 2.** Risco de viés para ensaios clínicos

Referência	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Resultado
Cork et al. (2020) <sup>23</sup>	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Baixo risco
de Bruin-Weller et al. (2018) <sup>24</sup>	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Baixo risco
Simpson et al. (2016) <sup>25</sup>	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Baixo risco
Simpson et al. (2016) <sup>26</sup>	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Baixo risco
Hedman-Lagerlöf et al. (2019) <sup>27</sup>	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Alto risco

Notas: Apenas o estudo de Hedman-Lagerlof et al. não era randomizado, e, portanto, foi analisado pelo ROBINS I. D1: Risco de viés pelo processo de randomização pelo RoB2 e risco de viés de confundimento para ROBINS I; D2: Risco de viés devido a desvios da intervenção pretendida para RoB2 e risco de viés na seleção de participantes para ROBINS I; D3: Risco de viés devido à falta de dados dos desfechos para o RoB2 e risco de viés na classificação e intervenções para ROBINS I; D4: Risco de viés nas medidas de desfecho e risco de viés devido a desvios da intervenção pretendida para ROBINS I; D5: Risco de viés na seleção dos resultados relatados e risco de viés devido a dados faltantes para ROBINS I; D6: Não se aplica para o Rob2 e risco de viés para medida de desfechos; D6: Não se aplica para Rob2 e risco de viés na seleção de resultados relatados para ROBINS I. A cor verde representa baixo risco de viés, a cor amarela representa risco moderado de viés e a cor vermelha representa alto risco de viés.

## Análise dos resultados

As conclusões priorizadas para serem percorridas foram as que comparavam os níveis de depressão e/ou sintomas depressivos entre pacientes com DA e pacientes sem DA ou entre pacientes com DA em níveis de gravidade distintos, entre pacientes com DA antes e depois do tratamento ou que mensuraram a relação entre variáveis fisiológicas relacionadas a DA e a sintomas depressivos. Foram considerados resultados estatisticamente relevantes aqueles que apresentaram significância inferior a 5% dentro de um intervalo de confiança de 95% em suas medidas de associação.

## RESULTADOS

Inicialmente foram encontrados 460 artigos ao total, restando 63 após o primeiro filtro de excluídos por não serem ensaios clínicos ou estudos observacionais; destes, quatro foram excluídos por serem duplicados e 14 após leitura de título e resumo, considerando-se os critérios de elegibilidade. Na penúltima etapa havia 45 artigos, dos quais 15 foram incluídos para análise qualitativa da revisão após leitura completa dos artigos, além da exclusão daqueles em que não se obteve versão completa do manuscrito. Após passar pelo processo de seleção, como mostrado na Figura 1, os estudos foram resumidos e puderam ser classificados como aqueles que compararam tratamentos e seus desfechos relacionados à depressão e DA, aqueles que propunham DA como agravante de sintomas depressivos, aqueles que apresentaram sintomas depressivos como agravantes da DA e aqueles que traziam análises estatísticas sem estabelecer claramente onde residia a relação de causalidade entre os dois quadros (Tabela 3).

## Desfecho de DA e sintomas depressivos após abordagens terapêuticas

Alguns dos artigos selecionados apresentavam variáveis passíveis de comparações entre o quadro eczematoso e depressivo antes e depois da abordagem terapêutica, podendo ser observada, de forma geral, redução concomitante da gravidade de ambos. Assim, além do grupo controle definido por critérios específicos de cada estudo, os ensaios testaram doses diferentes da abordagem terapêutica, obtendo, desse modo, uma gradação do quadro eczematoso, que foi medido por escores e pôde ser investigada a presença de sintomas depressivos para cada grau de gravidade da doença. Os resultados e artigos selecionados para esse subgrupo foram sumarizados por referência, critério para definição ou gradação da dermatite atópica, tipo de estudo, tamanho amostral, critérios para mensuração de sintomas depressivos ou definição de síndrome depressiva e desfecho e reunidos na Tabela 4.

Todas as intervenções farmacológicas analisadas apresentaram o anticorpo monoclonal humano dupilumabe como abordagem terapêutica. A substância atua no receptor alfa da interleucina (IL)-4, inibindo a sinalização das IL-4 e IL-13, que possuem papel fisiopatológico no desenvolvimento da DA. Os pacientes submetidos ao tratamento evidenciaram redução dos níveis de marcadores de linfócitos Th2, tendo utilidade médica para outras comorbidades atópicas que atuam por essa via<sup>23</sup>.

Em análise dos ensaios clínicos SOLO1 e SOLO2<sup>23</sup>, comparando os desfechos do uso de dupilumabe aplicado na dose de 300 mg por via subcutânea semanalmente (qw) e a cada duas semanas (q2w) em relação ao uso de placebo em pacientes com dermatite atópica, e mensurando os efeitos sobre sintomas depressivos, constatou-se que, comparativamente ao placebo, o medicamento reduziu o prurido de forma significativa em dois dias pelo escore de coceira *Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index Visual Analogue Scale (SCORAD VAS)*<sup>28</sup>.

**Tabela 3.** Classificação dos artigos quanto ao desfecho

Desfecho	Número de artigos
<b>Desfecho de DA e sintomas depressivos após abordagens terapêuticas</b>	5
<b>Sintomas depressivos como agravantes da DA</b>	1
<b>DA como agravante de sintomas depressivos</b>	3
<b>Relação estatística isolada</b>	6
<b>Total</b>	15

**Tabela 4.** Características dos estudos selecionados para o desfecho comparativo de DA e sintomas depressivos após abordagens terapêuticas.

Referência	Critério para dermatite atópica	Tipo de estudo	Tamanho amostral	Critério para sintomas depressivos	Desfecho
Cork et al. (2020) <sup>23</sup>	IGA; EASI; SCORAD; POEM.	Ensaio clínico randomizado	1379	EQ-5D-3L HADS	Redução dos sintomas depressivos e eczematosos após uso de dupilumabe.
de Bruin-Weller et al. (2018) <sup>24</sup>	EASI; IGA	Ensaio clínico randomizado	318	HADS	Redução dos sintomas depressivos e eczematosos após uso de dupilumabe.
Simpson et al. (2016) <sup>25</sup>	IGA; EASI; SCORAD; POEM.	Ensaio clínico randomizado	380	HADS EQ-5D-3L	Redução dos sintomas depressivos e eczematosos após uso de dupilumabe.
Simpson et al. (2016) <sup>26</sup>	IGA; EASI; SCORAD; POEM.	Ensaio clínico randomizado	1379	EQ-5D-3L HADS	Redução dos sintomas depressivos e eczematosos após uso de dupilumabe.
Hedman-Lagerlöf et al. (2019) <sup>27</sup>	Williams et al. SCORAD	Ensaio piloto aberto	9	MADRS-S	Terapia cognitiva reduziu os sintomas de DA, mas não modificou o MADRS-S.

NOTAS: IGA: Investigator's Global Assessment ; EASI: Eczema Area and Severity Index ; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; EQ-5D-3L: Three Level EuroQol five-dimensional descriptive system ;HADS: Hospital Anxiety Depression Scale Inventory; MADRS-S: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale Self-Report.

De forma geral, os sintomas de DA, mensurados pelo *Patient Oriented Eczema Measure* (POEM), foram reduzidos em relação ao placebo. Concomitantemente, os níveis de ansiedade e depressão, mensurados pelo *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), foram diminuídos, havendo a possibilidade de o quadro depressivo se relacionar com o eczematoso tanto devido aos efeitos psicológicos decorrentes do aspecto dermatológico, quanto diretamente por citocinas inflamatórias agindo sobre o sistema nervoso, como sugerido por alguns estudos que indicaram maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias, embora não necessariamente moduladas pela via Th2, associadas com depressão, ansiedade e autismo<sup>3-8</sup>.

De forma análoga, a análise da eficácia e segurança do uso concomitante de dupilumabe e corticosteroides tópicos em adultos com escore de *Eczema Area and Severity Index* (EASI)  $\geq 20$ , com resposta inadequada ou insuficiente a ciclosporina A, revelou uma proporção de pacientes atingindo EASI menor na semana 16 significativamente maior entre os tratados com dupilumabe qw + corticosteroide tópico e q2w + corticosteroide tópico *versus* placebo + corticosteroide (59,1% e 62,6% *versus* 29,6%, respectivamente,  $p < 0,0001$ ) ao mesmo tempo em que houve maior proporção de pacientes que atingiram HADS-D  $< 8$  entre aqueles em uso de dupilumabe<sup>24</sup>.

Ao se observar os desfechos do dupilumabe em 380 adultos com DA severa e com índice *Investigator Global Assessment* (IGA)  $\geq 3$ , apresentando envolvimento de pelo menos 10% da superfície corporal, não sendo controlada com corticosteroides tópicos, o medicamento apresentou redução considerável da coceira em relação ao placebo, sendo que a dose 300 mg qw apresentou as maiores reduções ( $p < 0,0001$ )<sup>25</sup>. Todas as doses de dupilumabe, exceto 100 mg q4w, apresentaram redução significativa de outros sintomas dermatológicos em relação ao placebo após 16 semanas ( $p < 0,0001$ ) medidos pelo escore POEM. Concomitantemente, foi observado redução considerável no escore HADS tanto na subescala de ansiedade quanto de depressão. Similarmente, pacientes que relataram ser moderadamente a severamente ansiosos ou depressivos na linha de base da escala EQ-5D-3L, tiveram a maior melhora na dose de 300 mg qw; somente 19,4% permaneceu ansioso ou depressivo comparado aos 76% dos pacientes tomando placebo<sup>9</sup>. É possível que, além da melhora de qualidade de vida devido à redução dos sintomas dermatológicos, a inibição das vias Th2 melhorem o humor por efeitos neurológicos diretos, embora o real papel desta via nesse sentido ainda não seja claro. Estudos sobre outras citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF) na psoríase, revelaram que a modulação da inflamação tem influência sobre o humor<sup>29</sup>.

Por outro lado, analisando repercussões psicoterápicas sobre o quadro de DA, Hedman-Lagerlöf et al.<sup>27</sup> desenvolveram um tipo de tratamento cognitivo-comportamental em dez sessões durante dez semanas com avaliações clínicas e psicológicas da DA e, após, com seis meses de acompanhamento. Tal estratégia consistia na redução de atos de alívio sintomático momentâneos (como coçar) a fim de evitar traumas e aumentar o limiar de prurido. Além disso, aplicaram o método de distrações e formas de pensamento positivo nas situações. Utilizando-se do *Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index* (SCORAD)<sup>28</sup> como instrumento para determinar desfecho sintomático e o *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale Self-report* (MADRS-S), método de boa acurácia diagnóstica em quadros depressivos<sup>30</sup>, observou-se alterações insignificantes nos sintomas depressivos e redução no PO-SCORAD (autorrelatado), porém sem alterações nas medidas dos seis meses de acompanhamento. Vale destacar que, devido ao alto risco de viés deste estudo, especialmente por não haver randomização ou grupo controle, os resultados devem ser considerados de forma cautelosa.

### Sintomas depressivos como agravantes do quadro de dermatite atópica

Um dos artigos analisados propunha, de forma explícita, a possibilidade de exacerbação do quadro de DA na presença de estresse mental, como sintomas depressivos.

Utilizando o Inventário de Beck para Depressão (BDI) para mensurar sintomas depressivos e o escore de Yoshiike para o quadro eczematoso, constataram-se características psicossomáticas em pacientes com DA<sup>13</sup>. Nos resultados, observou-se índices de depressão significativamente maiores entre pacientes com DA em relação ao grupo controle; 53% dos pacientes com DA relataram exacerbação do quadro na presença de estresse mental; entre pacientes com o mesmo grau de DA, foram observados níveis mais marcados de ansiedade e depressão quanto menores os níveis séricos de IgE, medidos pelo *RadioImmunoSorbent Test* (RIST), mas sem diferenças estatisticamente significativas. Somado a isso, Hashizume et al.<sup>31</sup> observaram que a administração de agentes ansiolíticos melhorou a coceira e as lesões de pele em alguns pacientes com DA, sugerindo relação de causalidade psicossomática.

### Dermatite atópica como agravante de sintomas depressivos

Três dos estudos apresentaram, de forma direta ou indireta, a dermatite atópica como agravante de sintomas depressivos, seja por vias psicossociais amplas ou por fenômenos inflamatórios que ainda precisam de maiores elucidações. Os resultados e os artigos selecionados para esse subgrupo foram sumarizados por referência, critério para definição ou gradação da dermatite atópica, tipo de estudo, tamanho amostral, critérios para mensuração de sintomas depressivos ou definição de síndrome depressiva e desfecho e reunidos na Tabela 5.

**Tabela 5.** Características dos estudos que encontraram dermatite atópica como agravante de sintomas depressivos

Referência	Critério para dermatite atópica	Tipo de estudo	Tamanho amostral	Critério para sintomas depressivos	Desfecho
Dalgard et al. (2015) <sup>14</sup>	Diagnóstico e severidade constatados por um dermatologista	Estudo observacional multicêntrico	4994	HADS	Maior prevalência de sintomas depressivos em pacientes com DA. Ideação suicida relacionada à condição de pele no grupo de DA (autorrelato)
Zachariae et al. (2012) <sup>15</sup>	SCORAD ISS	Estudo observacional	103	BDI	A severidade do prurido, de forma ampla, possuía valor preditivo positivo com a severidade de sintomas depressivos
Brenaut et al. (2019) <sup>16</sup>	DLQI	Estudo transversal observacional	4994	HADS EQ-5D-3L	Prevalência estatisticamente relevante maior de pacientes com depressão e ideação suicida entre aqueles com DA comparados ao controle

NOTAS: ESCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; ISS: Itch Severity Scale; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HADS: Hospital Anxiety Depression Scale; BDI: Becker Depression Inventory; EQ-5D-3L: Three Level EuroQol five-dimensional descriptive system.

Em estudo observacional envolvendo 13 países com 3635 pacientes de clínicas dermatológicas e 1359 controles, constatou-se que, dentre os indivíduos acometidos por DA, havia uma relação de 10,1% *versus* 4,3% do grupo controle para depressão, conforme a escala de HADS ( $p < 0,001$ ) e 15% tinham ideação suicida ( $p < 0,002$ ) *versus* 8,3% do grupo controle, assim sendo o grupo com maior prevalência entre os grupos de dermatoses estudadas<sup>14</sup>. Dos pacientes que relataram ideação suicida geral, 53,6% descreveram que esses pensamentos foram decorrentes de sua condição de pele, sendo que, dentro do subgrupo de pacientes com DA e ideação, 68% declararam o mesmo.

Ao se analisar o impacto do prurido na qualidade de vida de 3635 pacientes de ambulatórios de dermatologia juntamente a 1359 controles, observou-se que 10,1% (16/158) dos pacientes com DA sofriam de depressão. Incluiu-se, nos critérios utilizados, 27 pacientes com prurido. Tal estatística associou-se às medidas gerais do prurido, uma vez que o HADS demonstrou a presença de quadros depressivos em 29,6% dos pacientes pruríticos contra 4,3% dos controles ( $p < 0,001$ ), enquanto em avaliação dos dermatologistas, observou-se tal condição em 21,7% *versus* 13,5% ( $p < 0,22$ ); tal heterogeneidade se deu especialmente devido ao baixo acerto de diagnóstico para transtornos psiquiátricos feitos pelos dermatologistas, com uma

taxa de verdadeiros positivos de 50% para ansiedade e 20% para depressão<sup>16</sup>. De forma geral, constatou-se impacto significativo do prurido na qualidade de vida, com alta frequência de ansiedade, depressão e ideação suicida.

Dessa forma, relacionando a intensidade de prurido como fator psicossocial agravante de sintomas depressivos, observacionalmente também pôde-se evidenciar que, a partir da mensuração dos níveis depressivos pelo BDI, os de coceira pelo *Itch Severity Scale* (ISS) e a severidade do quadro de DA pelo SCORAD, a severidade do prurido, de forma ampla, possuía valor preditivo positivo com a severidade de sintomas depressivos<sup>15</sup>.

### Relação estatística isolada

Alguns dos estudos analisados não estabeleceram relação clara de causalidade entre DA e sintomas depressivos, ou vice-versa, fazendo uma análise puramente estatística que auxilia na formulação de hipóteses sobre essa possível associação. Os resultados e artigos selecionados para esse subgrupo foram sumarizados por referência, critério para definição ou gradação da dermatite atópica, tipo de estudo, tamanho amostral, critérios para mensuração de sintomas depressivos ou definição de síndrome depressiva e desfecho e reunidos na Tabela 6.

**Tabela 6.** Características dos estudos que encontraram relação estatística isolada entre dermatite atópica e sintomas depressivos

Referência	Critério para dermatite atópica	Tipo de estudo	Tamanho amostral	Critério para sintomas depressivos	Desfecho
Lind et al. (2014) <sup>17</sup>	Diagnóstico por um médico	Estudo observacional longitudinal	3406	HADS	Foi observado maior índice de depressão em portadores de DA e asma com relação ao grupo controle
Simpson et al. (2018) <sup>18</sup>	SCORAD	Estudo observacional transversal	1519	HADS	Sintomas de ansiedade ou depressão foram maiores em pacientes com DA moderada/grave em comparação a leve
Sicras-Mainar et al. (2018) <sup>19</sup>	Hanifin and Rajka	Estudo observacional longitudinal multicêntrico	6156	ICPC-2	Associação estatística entre DA e depressão
Poot et al. (2011) <sup>20</sup>	SCORAD	Estudo de caso-controle multicêntrico	106	GHQ-12	Maior prevalência de depressão em pacientes com DA comparados ao grupo controle
Kim S-H et al. (2015) <sup>21</sup>	Critérios da Military Manpower Administration da Coreia do Sul	Estudo transversal Observacional	1517	KMPI	A prevalência de cada tipo de sofrimento psicológico foi significativamente maior na população com DA
Eckert et al. (2019) <sup>22</sup>	DLQI	Estudo transversal observacional	1860	SF-36v2-MCS	Maior prevalência de depressão em DA que em controle

NOTAS: ESCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HADS: Hospital Anxiety Depression Scale; ICPC-2: International Classification of Primary Care, 2<sup>nd</sup> edition; GHQ-12: General Health Questionnaire; KMPI: Korean Military Multiphasic Personality Inventory; SF-36v2-MCS: 36 Item Short Form Health Survey version 2 – Mental Component Summary.

Em um estudo observacional realizado no condado sueco de Västerbotten, buscou-se a relação entre asma/alergia e estresse psicológico, com uma amostra aleatória de 8600 indivíduos, dos quais 3406 se voluntariaram para análise, sendo que 530 tinham o diagnóstico de asma alérgica, asma não-alérgica, rinite alérgica e/ou dermatite atópica por um médico<sup>17</sup>. Dentre esses, 132 tinham mais de um dos quatro diagnósticos e foram excluídos. Dos 398 restantes, 76 tinham asma alérgica, 86 tinham asma não-alérgica, 190 tinham rinite alérgica e 46 tinham dermatite atópica. Utilizando os 2876 que não possuíam as comorbidades citadas como grupo controle, diversos testes psicológicos foram aplicados, sendo o HADS e suas subescalas o método para mensurar níveis de depressão e ansiedade. Como resultado, houve uma forte tendência ( $p < 0,07$ ) para diferenças de grupo quanto à subescala de depressão HADS, aparecendo com níveis maiores entre grupos com asma alérgica e dermatite atópica; esses dois grupos não diferiram significativamente entre si, mas de forma considerável dentre os demais<sup>17</sup>.

A fim de estabelecer uma relação entre o estresse psicológico e a apresentação e gravidade dos quadros de DA, um estudo transversal utilizou dados de homens em torno de 19 anos do exército sul-coreano no recrutamento entre 2008 e 2012, envolvendo 120508 recrutas, dentre os quais 1517 (1,2%) apresentaram DA<sup>21</sup>. Para a mensuração dos níveis de depressão e ansiedade, foi usado o Inventário Multifásico de Personalidade Militar Coreano (KMPI), que é uma versão revisada do Inventário Multifásico de Personalidade de Minnesota, ajustado para o recrutamento coreano. Observou-se que a proporção de indivíduos com pelo menos um tipo de sofrimento psicológico foi maior na população com DA do que na população sem (18,7% e 8,9%, respectivamente). A prevalência de cada tipo de sofrimento psicológico como depressão, ansiedade e somatização foi significativamente maior na população com DA. Também foram encontradas significativas relações entre DA e depressão, ansiedade e somatização nas análises univariadas.

O estudo de Eckert et al.<sup>22</sup> reuniu indivíduos da França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido, que foram identificados por autorrelato, presença de DA e presença autorreferida de um diagnóstico médico. Para mensuração dos níveis de ansiedade e depressão foi usado o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), no qual são realizadas dez perguntas específicas para dermatologia.

Como resultado, a depressão foi mais prevalente em pacientes com DA, afetando 25,8% e 36,2% daqueles com DA e controle inadequado de DA (IC-DA), respectivamente, em comparação com 12,9% dos controles sem DA. A taxa de ansiedade também foi maior em pacientes com DA do que em controles sem DA (31,9% contra 14,4%, respectivamente), particularmente naqueles com IC-DA (51,7%) *versus* controles sem DA e pacientes com controle de DA (31,6%), estabelecendo assim um visível aumento na prevalência de sintomas de depressão e ansiedade em pacientes com DA.

Simpson et al.<sup>18</sup> conduziram um estudo transversal em práticas clínicas de seis centros médicos nos EUA por questionário autoaplicável que analisou 1519 adultos com DA. Foi feita a estratificação de gravidade com base no PO-SCORAD, dentre os quais 830 eram moderados/severos e 689 eram leves. Sintomas de ansiedade ou depressão foram relatados, com base na escala HADS, por 417 (50,2%) pacientes com DA moderada/grave *versus* 188 (27,3%) com leve ( $p < 0,001$ ), em que os escores maiores (8 ou mais) foram mais frequentes em pacientes com DA moderada/grave em relação àqueles com doença leve (todos  $p < 0,001$ ).

Poot et al.<sup>20</sup> abordaram, em um estudo multicêntrico caso-controle, a influência genética familiar em algumas doenças de pele em 59 pacientes (11,9% com DA) e 47 controles. Utilizando-se do *General Health Questionnaire* (GHQ-12), que mensura distúrbios de ansiedade ou depressão, observou-se a prevalência de ansiedade e/ou depressão 71,4% na DA e 43,3% nos casos cutâneos gerais.

Sicras-Mainar et al.<sup>19</sup>, em um estudo observacional retrospectivo, analisaram comorbidades, medicações utilizadas e custos relacionados à saúde em 215634 registros médicos da região da Catalunha, Espanha. A Classificação Internacional de Atenção Primária e os códigos da Classificação Internacional de Doenças atuaram como os instrumentos para o rastreamento da DA, sua gravidade e comorbidades. Foram encontrados 6287 casos de DA no local, dentre os quais 6186 foram os utilizados na síntese do artigo, uma vez aplicados os critérios de exclusão. Observou-se que, no total, 19,9% dos casos de DA se enquadram em síndrome depressiva. Além disso, categorizando, 55,7% dos pacientes enquadraram-se como DA leve (14,4% com depressão), 38,2% como moderada (25,1% com depressão) e 6,1% como grave (36,3% com depressão) ( $p < 0,001$ , em todos).

## DISCUSSÃO

Como demonstrado nos resultados, diversos estudos mostraram a existência de relação entre o quadro de DA e sintomas depressivos, havendo divergências sobre onde reside a causa dessa relação. Sob um viés no qual o aumento dos níveis de estresse psicossocial resulta em um agravamento do quadro eczematoso da DA<sup>19</sup>, vias relacionadas a inflamações podem ter papel fundamental em seu mecanismo<sup>5</sup>, somado aos níveis eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o sistema nervoso simpático, que também possuem funções imunomoduladoras<sup>32</sup>. Estudos com ratos indicam que animais expostos a estresse crônico ativam inflamações do tipo NOD-, LRR- e *domain containing protein 3* (NLRP3), que costumam atuar em resposta a *damage-associated molecular pattern* (DAMPs)<sup>33</sup>. Algumas indicações de aumento de proteínas inflamatórias em pacientes com depressão, incluindo NLRP3, corroboram essa hipótese<sup>6,7,10</sup>.

Quanto à neurotransmissão, existem vias pelas quais moléculas inflamatórias podem influenciar na disponibilidade de monoaminas, as quais têm papel elementar no desenvolvimento do quadro depressivo. A citocina IL-1 $\beta$  e o TNF podem aumentar a receptação de serotonina na fenda sináptica<sup>33</sup>, o que reduz sua disponibilidade e induz comportamento depressivo, havendo a possibilidade de outras vias inflamatórias estarem envolvidas, que ainda precisam ser elucidadas.

A partir dessa perspectiva, é possível a existência de causalidade bidirecional cíclica, na qual na "via A" a DA acentua sintomas depressivos, ao mesmo tempo em que, na "via B", estes reforçam os sintomas eczematosos (Figura 2).

Um dos mecanismos fisiopatológicos pelo qual a via A e a via B atuam concomitantemente pode ser decorrente do número aumentado de citocinas inflamatórias, devido tanto ao quadro de DA quanto ao depressivo, sendo condizente com estudos<sup>5,34,35</sup> que demonstram possível papel das citocinas inflamatórias no desenvolvimento da depressão e com Lindqvist et al.<sup>36</sup>, que encontraram níveis significativamente maiores de interleucina-6 em indivíduos que tentaram suicídio. Embora não esteja claro o papel das citocinas da via Th2 no desenvolvimento da depressão, é possível que o dupilumabe tenha reduzido os sintomas depressivos pela inibição de interleucinas que podem atuar nesse sentido, além de seu papel direto na melhora da qualidade de vida devido à redução dos sintomas de DA.

Possível causalidade psicossomática da dermatite atópica também pode ser sugerida devido à observação de redução de prurido após administração de ansiolíticos nesses pacientes<sup>27</sup>, embora não se possa relatar o papel da depressão nessa situação, se houver.

Outra possibilidade pela qual a via A pode atuar é devido a fatores psicossociais, partindo da estigmatização social ao prurido e da privação de sono, como sugerido em estudos nos quais os pacientes afirmaram possuir pensamentos suicidas decorrentes de sua condição de pele ou em outros que analisaram o fardo da DA sobre diversos aspectos sociais, desde laborais a familiares<sup>2,3</sup>. Dessa forma, a inibição causada pelo dupilumabe pode atuar sobre a depressão, além de diretamente das citocinas para a via A, também de forma mais indireta pela via B, com redução dos sintomas de dermatite atópica, dos fatores psicossociais e posterior diminuição dos sintomas depressivos.

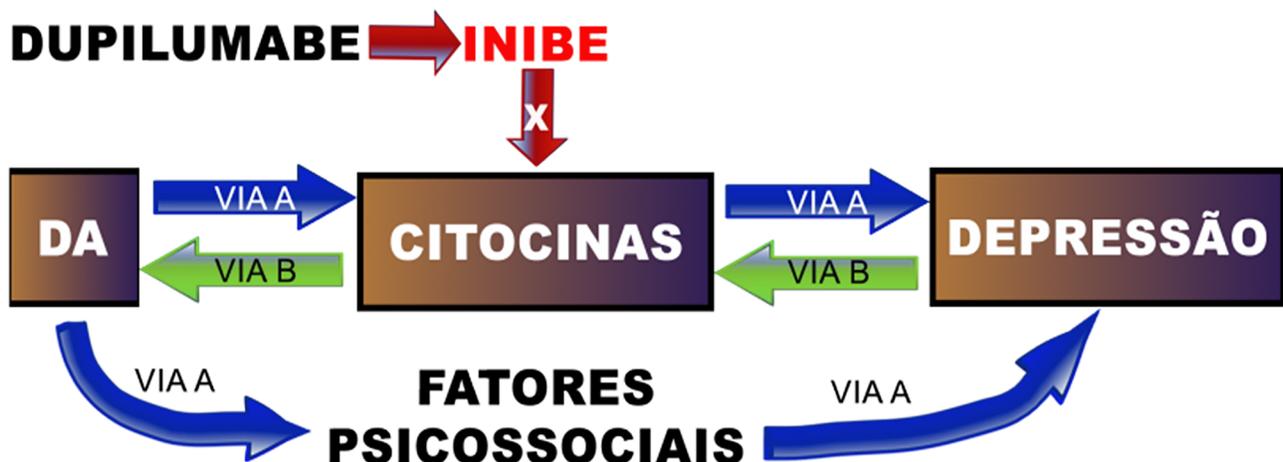


Figura 2. Causalidade bidirecional cíclica entre dermatite atópica e depressão, com possível efeito inibitório pelo dupilumabe.

Também é fundamental destacar que essa revisão sistemática apresenta limitações: i) Embora todo processo de busca em base de dados, alguns dos artigos completos não puderam ser encontrados, o que excluiu alguns estudos que poderiam apresentar informações relevantes para a discussão qualitativa; ii) Apenas artigos em inglês foram selecionados, o que pode ter estreitado os resultados encontrados; iii) Apenas foram incluídos estudos que expõem quantitativamente, através de escores, sintomas depressivos, o que ao mesmo tempo que facilita a organização sistemática da discussão, acaba excluindo estudos com outra abordagem, mas que também possuem capacidade de agregar ao tema.

## CONCLUSÃO

Assume-se, portanto, que a prevalência de quadros depressivos é, de fato, aumentada em pacientes com DA. Os dados presentes na literatura abordam a temática em vias distintas, mas que se reafirmam no ponto em que inter-relacionam possíveis mecanismos psicológicos e inflamatórios na síntese das apresentações clínicas das duas condições. Nesse sentido, novos estudos sobre a intersecção das doenças abordadas são fundamentais para o esclarecimento das perspectivas diagnósticas, terapêuticas e, principalmente, fisiopatológicas, uma vez que podem-se desenvolver técnicas e compreensão voltadas especialmente ao mecanismo descrito, melhorando a propedêutica multidisciplinar nesses pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, Shimojo N, Tanaka A, Nakahara T, Nagao M, Hide M, Fujita Y, Fujisawa T, Futamura M, Masuda K, Murota H, Yamamoto-Hanada K. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. *J Dermatol*. 2019 Dec;46(12):1053-1101. doi: 10.1111/1346-8138.15090. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31599013.
2. Nørreslet LB, Ebbelhøj NE, Ellekilde Bonde JP, Thomsen SF, Agner T. The impact of atopic dermatitis on work life - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jan;32(1):23-38. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14523>
3. Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleischer ABJ, Manuel JC. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. *Pediatr Dermatol*. 2005;22(3):192-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1470.2005.22303.x>
4. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Paller AS, Kabashima K, Amagai M, Luger TA, Deleuran M, Werfel T, Eyerich K, Stingl G; Councilors of the International Eczema Council. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *J Invest Dermatol*. 2017 Jan;137(1):18-25. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.022. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27771048.
5. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun*. 2013 Jul;31:105-14. doi: 10.1016/j.bbi.2012.12.008. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23261775; PMCID: PMC4426992.
6. Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Casas-Barquero N, Núñez-Vasco J, Sánchez-Alcazar JA, Fernández-Rodríguez A, Cordero MD. NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2014 Feb;36:111-7. doi: 10.1016/j.bbi.2013.10.017. PMID: 24513871.
7. Torres-Platas SG, Cruceanu C, Chen GG, Turecki G, Mechawar N. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Brain Behav Immun*. 2014 Nov;42:50-9. doi: 10.1016/j.bbi.2014.05.007. Epub 2014 May 20. PMID: 24858659.
8. Schonmann Y, Mansfield KE, Hayes JF, Abuabara K, Roberts A, Smeeth L, et al. Atopic Eczema in Adulthood and Risk of Depression and Anxiety: A Population-Based Cohort Study. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jan;8(1):248-257.e16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.030>
9. Associação Americana de Psiquiatria. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5th ed. Porto Alegre-RS: Artmed; 1994.
10. McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, McGrath TA, Bossuyt PM; and the PRISMA-DTA Group, Clifford T, Cohen JF, Deeks JJ, Gatsonis C, Hooft L, Hunt HA, Hyde CJ, Korevaar DA, Leeflang MMG, Macaskill P, Reitsma JB, Rodin R, Rutjes AWS, Salameh JP, Stevens A, Takwoingi Y, Tonelli M, Weeks L, Whiting P, Willis BH. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. *JAMA*. 2018 Jan 23;319(4):388-396. doi: 10.1001/jama.2017.19163. Erratum in: *JAMA*. 2019 Nov 26;322(20):2026. PMID: 29362800.
11. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898. PMID: 31462531.
12. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010 Sep;25(9):603-5. doi: 10.1007/s10654-010-9491-z. Epub 2010 Jul 22. PMID: 20652370.

13. Arima M, Shimizu Y, Sowa J, Narita T, Nishi I, Iwata N, et al. Psychosomatic analysis of atopic dermatitis using a psychological test. *J Dermatol*. 2005 Mar;32(3):160–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2005.tb00738.x>
14. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*. 2015 Apr;135(4):984–91. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2014.530>
15. Zachariae R, Lei U, Haedersdal M, Zachariae C. Itch severity and quality of life in patients with pruritus: preliminary validity of a Danish adaptation of the itch severity scale. *Acta Derm Venereol*. 2012 Sep;92(5):508–14. doi: 10.2340/00015555-1221. PMID: 22002738.
16. Brenaut E, Halvorsen JA, Dalgard FJ, Lien L, Balieva F, Sampogna F, et al. The self-assessed psychological comorbidities of prurigo in European patients: a multicentre study in 13 countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jan;33(1):157–62. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15145>
17. Lind N, Nordin M, Palmquist E, Nordin S. Psychological distress in asthma and allergy: the Västerbotten Environmental Health Study. *Psychol Health Med*. 2014;19(3):316–23. <http://dx.doi.org/10.1080/13548506.2013.806814>
18. Simpson EL, Guttman-Yassky E, Margolis DJ, Feldman SR, Qureshi A, Hata T, et al. Association of Inadequately Controlled Disease and Disease Severity With Patient-Reported Disease Burden in Adults With Atopic Dermatitis. *JAMA dermatology*. 2018 Aug;154(8):903–12. <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.1572>
19. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Carrascosa Carrillo JM. Economic Impact of Atopic Dermatitis in Adults: A Population-Based Study (IDEA Study). *Actas Dermosifiliogr*. 2018 Jan-Feb;109(1):35–46. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2017.09.003. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29126499.
20. Poot F, Antoine E, Gravellier M, Hirtt J, Alfani S, Forchetti G, et al. A Case-control Study on Family Dysfunction in Patients with Alopecia Areata, Psoriasis and Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol [Internet]*. 2011 Jun;91(4):415–21. <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-1074>
21. Kim S-H, Hur J, Jang J-Y, Park H-S, Hong CH, Son SJ, et al. Psychological Distress in Young Adult Males with Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94(23):e949. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000949>.
22. Eckert L, Gupta S, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. Burden of illness in adults with atopic dermatitis: Analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):187–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.037>
23. Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, Armstrong A, Barbarot S, Puig L, et al. Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2. *J Dermatolog Treat*. 2020 Sep;31(6):606–14. <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2019.1612836>
24. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical . *Br J Dermatol*. 2018 May;178(5):1083–101. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.16156>
25. Simpson EL, Gadkari A, Worm M, Soong W, Blauvelt A, Eckert L, et al. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2016 Sep;75(3):506–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.054>
26. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med [Internet]*. 2016 Dec 15;375(24):2335–48. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>
27. Hedman-Lagerlöf E, Bergman A, Lindefors N, Bradley M. Exposure-based cognitive behavior therapy for atopic dermatitis: an open trial. *Cogn Behav Ther*. 2019 Jul;48(4):300–10. <http://dx.doi.org/10.1080/16506073.2018.1504320>
28. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology*. 1993;186(1):23–31. <http://dx.doi.org/10.1159/000247298>
29. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet [Internet]*. 2006;367(9504):29–35. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67763-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67763-X)
30. Svanborg P, Asberg M. A new self-rating scale for depression and anxiety states based on the Comprehensive Psychopathological Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1994 Jan;89(1):21–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01480.x>
31. Hashizume H., Takigawa M. Interventional stress management for atopic dermatitis. *Jpn J Dermatol*. 2004;(114):959–966. <http://dx.doi.org/10.14924/dermatol.114.959>
32. Irwin MR, Cole SW. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nat Rev Immunol*. 2011 Aug 5;11(9):625–32. doi: 10.1038/nri3042. PMID: 21818124; PMCID: PMC3597082.

33. Pan Y, Chen XY, Zhang QY, Kong LD. Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 $\beta$ -related inflammation in prefrontal cortex of depressive rats. *Brain Behav Immun*. 2014 Oct;41:90-100. doi: 10.1016/j.bbi.2014.04.007. Epub 2014 May 22. PMID: 24859041.
34. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jan;16(1):22-34. doi: 10.1038/nri.2015.5. PMID: 26711676; PMCID: PMC5542678.
35. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.04.060>
36. Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, Erhardt S, Samuelsson M, Minthon L, et al. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol Psychiatry*. 2009 Aug;66(3):287-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.01.030>

**Colaboração dos autores:**

MAPJ: Busca sistemática, redação de manuscrito, formulação de hipóteses

AVSGF: Busca sistemática, redação de manuscrito, formulação de hipóteses

GRA: Busca sistemática, redação de manuscrito, formulação de hipóteses

MVMS: Busca sistemática, redação de manuscrito, formulação de hipóteses

TRMOF: Redação e revisão do artigo

**Financiamento**

Não houve financiamento para elaboração deste estudo.

**Conflito de interesses**

Nenhum dos autores declara conflito de interesses.

---

Autor Correspondente:

Marcelo Alcântara de Passos Junior

marceloalcantarapa@gmail.com

Editor:

Prof. Dr. Felipe Villela Gomes

Recebido: 02/05/2021

Aprovado: 02/08/2021

---